

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 50 mg cemiplimabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml.

Cemiplimab se vyrábí technologií rekombinantní DNA v suspenzní kultuře ovariálních buněk křeččíka čínského (CHO).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 7ml injekční lahvička obsahuje 105 mg prolinu a 14 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok s pH 6,0 a osmolalitou mezi 300 a 360 mmol/kg. Roztok může obsahovat stopové množství průsvitných až bílých částic v jednorázové injekční lahvičce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Spinocelulární karcinom kůže

Přípravek LIBTAYO je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže (mCSCC nebo laCSCC), kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování.

Přípravek LIBTAYO je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s CSCC s vysokým rizikem recidivy po operaci a ozařování (výběrová kritéria viz bod 5.1).

Bazocelulární karcinom

Přípravek LIBTAYO je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím bazocelulárním karcinomem (laBCC nebo mBCC), u kterých došlo k progresi nebo jsou intolerantní k inhibitoru signální dráhy Hedgehog (HHI).

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek LIBTAYO je v monoterapii indikován v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 ($u \geq 50$ % nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají:

- lokálně pokročilý NSCLC a jsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo
- metastazující NSCLC.

Přípravek LIBTAYO je v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny indikován v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 ($u \geq 1$ % nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají:

- lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodné k definitivní chemoradiaci, nebo
- metastazující NSCLC.

Karcinom děložního hrdla

Přípravek LIBTAYO je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla a progresí onemocnění v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po této chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou nádorového onemocnění.

Testování PD-L1 u pacientů s NSCLC

U pacientů s NSCLC má být léčba zvážena na základě nádorové exprese PD-L1 potvrzené validovaným testem (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka

Lokálně pokročilý nebo metastazující CSCC, NSCLC, BCC a recidivující nebo metastazující karcinom děložního hrdla

Doporučená dávka je 350 mg cemiplimabu, podávaná každé 3 týdny (Q3W) formou intravenózní infuze po dobu 30 minut.

Léčba může pokračovat až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Adjuvantní léčba vysoce rizikového CSCC

Doporučená dávka cemiplimabu, podávaná formou intravenózní infuze po dobu 30 minut, je:

- 350 mg každé 3 týdny po dobu 12 týdnů následovaných 700 mg každých 6 týdnů, nebo
- 350 mg každé 3 týdny.

Léčba může pokračovat až do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 48 týdnů celkové léčby.

Úpravy dávky

Snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být žádoucí odložení další dávky nebo přerušení podávání přípravku. Doporučené úpravy léčby nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 1.

Podrobná doporučení k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků jsou popsány v tabulce 1 (viz také body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1: Doporučené úpravy léčby

Nežádoucí účinek ^a	Závažnost ^b	Úprava dávky	Další opatření
Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky			
Pneumonitida	Stupeň 2	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.

		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se pneumonitida zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po postupném snižování dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu.	
	Stupeň 3 nebo 4 nebo rekurentní stupeň 2	Trvalé ukončení léčby	Úvodní dávka 2 až 4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
Kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se kolitida nebo průjem zlepší a zůstanou na stupni 0 až 1 po postupném snížení dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu.	
	Stupeň 4 nebo rekurentní stupeň 3	Trvalé ukončení léčby	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
Hepatitis	Stupeň 2 s AST nebo ALT >3 a $\leq 5 \times \text{HHN}$ nebo celkový bilirubin $>1,5$ a $\leq 3 \times \text{HHN}$	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se hepatitis zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po postupném snížení dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu, nebo jestliže se po ukončení postupného snižování dávky kortikosteroidu hodnoty AST nebo ALT vrátí na výchozí hodnotu.	
	Stupeň ≥ 3 s AST nebo ALT $>5 \times \text{HHN}$ nebo celkový bilirubin $>3 \times \text{HHN}$	Trvalé ukončení léčby	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
Hypotyreóza	Stupeň 3 nebo 4	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Zahájení hormonální substituční léčby štítné žlázy podle klinického stavu.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se hypotyreóza vrátí na stupeň 0 až 1, nebo je jinak klinicky stabilní.	
Hypertyreóza	Stupeň 3 nebo 4	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Zahájení symptomatické léčby.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se hypertyreóza vrátí na stupeň 0 až 1, nebo je jinak klinicky stabilní.	
Tyroiditida	Stupeň 3 nebo 4	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Zahájení symptomatické léčby.

		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se tyreoiditida vrátí na stupeň 0 až 1, nebo je jinak klinicky stabilní.	
Hypofyzitida	Stupeň 2 až 4	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky a hormonální substitucí podle klinického stavu.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se hypofyzitida zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po postupném snížení dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu, nebo je jinak klinicky stabilní.	
Adrenální insuficience	Stupeň 2 až 4	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky a hormonální substitucí podle klinického stavu.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se adrenální insuficience zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po postupném snížení dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu, nebo je jinak klinicky stabilní.	
Diabetes mellitus 1. typu	Stupeň 3 nebo 4 (hyperglykemie)	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Zahájení léčby antidiabetiky podle klinického stavu.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se diabetes mellitus vrátí na stupeň 0 až 1, nebo je jinak klinicky stabilní.	
Kožní nežádoucí účinky	Stupeň 2 trvající déle než 1 týden, stupeň 3 nebo podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo na toxickou epidermální nekrolýzu (TEN)	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se kožní reakce zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po snížení dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu.	
	Stupeň 4 nebo potvrzený SJS nebo TEN	Trvalé ukončení léčby	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
Imunitně zprostředkované kožní reakce nebo jiné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky u pacientů s předchozí léčbou idelalisibem	Stupeň 2	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Okamžité zahájení léčby, včetně úvodní dávky 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovanou postupným snižováním dávky.

		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se kožní reakce nebo jiný imunitně zprostředkovaný nežádoucí účinek zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po postupném snižování dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu.	
	Stupeň 3 nebo 4 (kromě endokrinopatií) nebo rekurentní stupeň 2	Trvalé ukončení léčby	Okamžité zahájení léčby, včetně úvodní dávky 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovanou postupným snižováním dávky.
Nefritida s renální dysfunkcí	Zvýšení kreatininu stupeň 2	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se nefritida zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po postupném snižování dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu.	
	Zvýšení kreatininu stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení léčby	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
Jiné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (zahrnující mimo jiné paraneoplastickou encefalomyelitidu, meningitidu, myozitidu, rejekci transplantovaného solidního orgánu, reakci štěpu proti hostiteli, Guillainův-Barrého syndrom, zánět centrálního nervového systému, chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatii, encefalitidu, myasthenii gravis, periferní neuropatii, myokarditidu, perikarditidu, imunitní trombocytopenii, vaskulitidu, artralgie, artritidu, svalovou slabost, myalgie, polymyalgii rheumatica, Sjögrenův syndrom, pruritus, keratitidu, imunitně zprostředkovanou	Stupeň 2 nebo 3 podle typu reakce	Odložení další dávky přípravku LIBTAYO	Zahájení symptomatické léčby včetně úvodní dávky 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu podle klinického stavu, následované postupným snižováním dávky.
		Obnovení podávání přípravku LIBTAYO, jestliže se jiný imunitně zprostředkovaný nežádoucí účinek zlepší a zůstane na stupni 0 až 1 po postupném snižování dávky kortikosteroidu na ≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu.	
	– Stupeň 3 podle typu reakce nebo stupeň 4 (kromě endokrinopatií) – Neurologická toxicita stupně 3 nebo 4 – Myokarditida nebo perikarditida stupně 3 nebo 4 – Potvrzená hemofagocytující lymfohistiocytóza – Rekurentní imunitně zprostředkovaný	Trvalé ukončení léčby	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu podle klinického stavu, následovaná postupným snižováním dávky.

gastritidu, stomatitidu a hemofagocytující lymfohistiocytózu)	nežádoucí účinek stupně 3 – Perzistentní imunitně zprostředkované nežádoucí účinky stupně 2 nebo 3, trvající 12 týdnů nebo déle (kromě endokrinopatií) – Nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg nebo méně prednisonu nebo ekvivalentu za den do 12 týdnů		
Reakce spojené s podáním infuze^a			
Reakce spojené s podáním infuze	Stupeň 1 nebo 2	Přerušit nebo zpomalit rychlost infuze	Zahájení symptomatické léčby.
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení léčby	

ALT: alaninaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; HHN: horní hranice normálu.

a. Viz také body 4.4 a 4.8.

b. Stupeň toxicity se určuje v souladu s aktuální verzí National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. (NCI CTCAE).

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek LIBTAYO se musí seznámit s edukačními materiály a informovat pacienty o kartě pacienta, která vysvětluje, co mají dělat v případě, že se u nich objeví jakýkoliv příznak imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a reakcí spojených s podáním infuze. Každý pacient obdrží od svého lékaře kartu pacienta.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku LIBTAYO u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

U starších pacientů není doporučena úprava dávkování. Expozice cemiplimabu je podobná ve všech věkových skupinách (viz body 5.1 a 5.2). Údaje o pacientech starších ≥ 75 let léčených monoterapií cemiplimabem jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku LIBTAYO. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin CL_{cr} 15–29 ml/min jsou k dispozici jen omezené údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek LIBTAYO studován. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek LIBTAYO je určen k intravenóznímu podání. Podává se formou intravenózní infuze po

dobu 30 minut za použití sterilního nepyrogenního in-line nebo add-on filtru s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 mikronů až 5 mikronů).

Stejnou infuzní linkou se nesmí současně podávat jiné léčivé přípravky.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

U cemiplimabu byly pozorovány závažné a fatální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (viz bod 4.2 a bod 4.8). Tyto imunitně zprostředkované nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv orgánový systém. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mohou projevit kdykoliv během léčby cemiplimabem; nicméně imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mohou objevit až po ukončení léčby cemiplimabem.

Pokyny týkající se imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků se vztahují na cemiplimab, ať už je podáván v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií.

U pacientů léčených cemiplimabem nebo jinými inhibitory PD-1/PD-L1 se mohou současně vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden orgánový systém, jako myozitida a myokarditida nebo myasthenia gravis.

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mají zvládnout úpravou léčby cemiplimabem, hormonální substituční terapií (je-li klinicky indikována) a kortikosteroidy. Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mají pacientovi provést odpovídající vyšetření k potvrzení imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a k vyloučení dalších možných příčin, včetně infekce. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku má být další dávka cemiplimabu odložena nebo má být léčba trvale ukončena (viz bod 4.2).

U pacientů s již existujícím autoimunitním onemocněním (*autoimmune disease*, AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce může být zvýšené ve srovnání s rizikem u pacientů bez již existujícího AID. Kromě toho často docházelo ke vzplanutím AID, ale většina byla mírná a zvládnutelná.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována imunitně zprostředkovaná pneumonitida vyžadující použití kortikosteroidů, bez jasné alternativní etiologie, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy a mají být vyloučeny jiné možné příčiny než imunitně zprostředkovaná pneumonitida. Na základě klinického vyhodnocení mají být pacienti s podezřením na pneumonitidu vyšetřeni radiograficky a jejich léčba má být zvládána úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná kolitida

U pacientů léčených cemiplimabem byl pozorován imunitně zprostředkovaný průjem nebo kolitida, vyžadující použití kortikosteroidů, bez jasné alternativní etiologie (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky průjmu nebo kolitidy a jejich léčba zvládána úpravou terapie

cemiplimabem, antidiaroičky a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována imunitně zprostředkovaná hepatitida vyžadující použití kortikosteroidů, bez jasné alternativní etiologie, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být na začátku léčby a pravidelně během léčby sledovány abnormální výsledky jaterních testů a podle potřeby v závislosti na klinickém stavu a mají být léčeni úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná endokrinopatie

U pacientů léčených cemiplimabem byly pozorovány imunitně zprostředkované endokrinopatie, definované jako endokrinopatie vzniklé v důsledku léčby, bez jasné alternativní etiologie (viz bod 4.8).

Poruchy štítné žlázy (hypotyreóza/hypertyreóza/tyroiditida)

U pacientů léčených cemiplimabem byly pozorovány imunitně zprostředkované poruchy štítné žlázy. Tyroiditida se může projevit změnami funkčních testů štítné žlázy nebo může být beze změn testů. Hypotyreóza může následovat po hypertyreóze. Poruchy štítné žlázy se mohou objevit kdykoliv během léčby. U pacientů mají být na začátku léčby a pravidelně během léčby sledovány změny funkce štítné žlázy a podle potřeby na základě klinického stavu (viz bod 4.8). Pacienti mají být léčeni hormonální substituční terapií (je-li indikována) a úpravou terapie cemiplimabem. Léčba hypertyreózy má být vedena podle standardní lékařské praxe (viz bod 4.2).

Hypofyzitida

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována imunitně zprostředkovaná hypofyzitida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hypofyzitidy a mají být léčeni úpravou terapie cemiplimabem, kortikosteroidy a hormonální substitucí podle klinického stavu (viz bod 4.2).

Adrenální insuficience

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována adrenální insuficience (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky nedostatečnosti nadledvin a mají být léčeni úpravou terapie cemiplimabem, kortikosteroidy a hormonální substitucí podle klinického stavu (viz bod 4.2).

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientů léčených cemiplimabem byl pozorován imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (viz bod 4.8). U pacientů má být sledována hyperglykemie a známky a příznaky diabetu a podle potřeby na základě klinického stavu mají být léčeni perorálními antidiabetiky nebo inzulinem a úpravou terapie cemiplimabem (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou cemiplimabem byly hlášeny imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky, vyžadující použití systémových kortikosteroidů, bez jasné alternativní etiologie, včetně závažných kožních nežádoucích účinků, jako jsou například Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (některé případy s fatálním průběhem) a další kožní reakce jako je vyrážka, erythema multiforme a pemfigoid (viz bod 4.8).

U pacientů mají být sledována podezření na těžké kožní reakce a vyloučeny další možné příčiny. Pacienti mají být léčeni úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2). V případě známek a příznaků SJS nebo TEN je třeba pacienta odeslat k vyšetření a terapii na specializované oddělení a upravit pacientovi léčbu (viz bod 4.2).

Případy SJS, fatální TEN a stomatitidy se vyskytly po 1 dávce cemiplimabu u pacientů, kteří byli dříve léčeni idelalisibem, účastnili se klinické studie hodnotící cemiplimab u non-Hodgkinova lymfomu (NHL) a kteří byli v nedávné době léčeni sulfonamidovými antibiotiky (viz bod 4.8). Pacienti mají být léčeni výše popsanou úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná nefritida

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována imunitně zprostředkovaná nefritida, vyžadující použití kortikosteroidů bez jasné alternativní etiologie, včetně fatálního případu (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat změny renálních funkcí. Pacienti mají být léčeni úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

U pacientů léčených cemiplimabem byly pozorovány další fatální a život ohrožující imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně paraneoplastické encefalomyelitidy, meningitidy, myozitidy, myokarditidy a pankreatitidy (další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky viz bod 4.8).

U ostatních inhibitorů PD-1/PD-L1 byla hlášena neinfekční cystitida.

Vyhodnoťte podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky k vyloučení jiných příčin. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a mají být léčeny úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy podle klinického stavu (viz bod 4.2 a bod 4.8).

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených inhibitory PD-1 hlášena rejeckce transplantovaného solidního orgánu. Léčba cemiplimabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejeckce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby cemiplimabem oproti riziku možné orgánové rejeckce. U pacientů léčených jinými inhibitory PD-1/PD-L1 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny v souvislosti s alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk případy reakce štěpu proti hostiteli.

U pacientů užívajících cemiplimab byla hlášena hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány klinické známky a příznaky HLH. Pokud je HLH potvrzena, má být podávání cemiplimabu ukončeno a zahájena léčba HLH (viz bod 4.2).

Reakce spojené s podáním infuze

Cemiplimab může způsobit těžké nebo život ohrožující reakce spojené s podáním infuze (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky reakcí spojených s podáním infuze a mají být léčeny úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy. V případě lehkých nebo středně těžkých reakcí spojených s podáním infuze má být podávání cemiplimabu přerušeno nebo se má snížit rychlost infuze. U těžkých (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) reakcí má být infuze zastavena a léčba cemiplimabem má být trvale ukončena (viz bod 4.2).

Pacienti vyřazení z klinických studií

Pacienti, kteří měli aktivní infekce, byli imunokompromitováni, měli autoimunitní onemocnění v anamnéze, stav výkonnosti ECOG PS ≥ 2 nebo intersticiální plicní onemocnění v anamnéze, nebyli do studie zařazeni. Úplný seznam pacientů vyřazených z klinických studií viz bod 5.1.

Vzhledem k chybějícím údajům má být u této populace pacientů cemiplimab používán s opatrností po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika pro pacienta.

Pomocné látky

Jedna 7ml injekční lahvička obsahuje 105 mg prolinu a 14 mg polysorbátu 80.

Prolin může být škodlivý pro pacienty s hyperprolinemií I. nebo II. typu.

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80, který může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S cemiplimabem nebyly provedeny žádné farmakokinetické (FK) studie lékových interakcí. Před

zahájením léčby cemiplimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu) vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti cemiplimabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby cemiplimabem k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby cemiplimabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce cemiplimabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

S cemiplimabem nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv na reprodukci zvířat. Údaje o podávání cemiplimabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice cesty PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkovaného odmítnutí vyvíjejícího se plodu s následkem jeho úmrtí (viz bod 5.3).

Je známo, že lidský IgG4 prochází placentární bariérou, a cemiplimab je IgG4; cemiplimab proto potenciálně může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Podávání cemiplimabu se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřeváží možné riziko.

Kojení

Není známo, zda se cemiplimab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je však známo, že se protilátky (včetně IgG4) vylučují do mateřského mléka; riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Pokud se žena rozhodne pro léčbu cemiplimabem, má být poučena, aby během léčby cemiplimabem a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky nekojila.

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o možných účincích cemiplimabu na fertilitu. V 3měsíční studii hodnocení fertility po podávání opakovaných dávek pohlavně zralým makakům jávským nebyly pozorovány žádné účinky na parametry pro hodnocení fertility, ani na samčí a samičí reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cemiplimab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po léčbě cemiplimabem byla hlášena únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U cemiplimabu se mohou vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky. Většina z nich, včetně závažných reakcí, odezněla po zahájení příslušné léčby nebo po ukončení léčby cemiplimabem (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Cemiplimab v monoterapii

Bezpečnost cemiplimabu v monoterapii byla hodnocena u 1 281 pacientů s pokročilými solidními malignitami, kteří dostávali cemiplimab v monoterapii v 5 klinických studiích. Medián doby expozice cemiplimabu byl 28 týdnů (rozmezí: 2 dny až 144 týdnů).

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se vyskytly u 21 % pacientů léčených cemiplimabem v klinických studiích včetně stupně 5 (0,3 %), stupně 4 (0,6 %), stupně 3 (5,7 %) a stupně 2 (11,2 %). K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli imunitně zprostředkovaným nežádoucím účinkům

došlo u 4,6 % pacientů. Nejčastějšími imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky byly hypotyreóza (6,8 %), hypertyreóza (3,0 %), imunitně zprostředkovaná pneumonitida (2,6 %), imunitně zprostředkovaná hepatitida (2,4 %), imunitně zprostředkovaná kolitida (2,0 %) a imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky (1,9 %) (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže, Zvláštní upozornění a opatření pro použití v bodu 4.4 a Doporučené úpravy léčby v bodu 4.2).

Nežádoucí účinky byly závažné u 32,4 % pacientů.

Nežádoucí účinky vedly k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 9,4 % pacientů.

V souvislosti s léčbou cemiplimabem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (viz bod 4.4).

Cemiplimab v adjuvantní léčbě CSCC

Bezpečnost cemiplimabu v monoterapii v adjuvantní léčbě pacientů s CSCC s vysokým rizikem recidivy byla hodnocena u 205 pacientů ve studii C-POST. Medián trvání expozice byl 47,9 týdnů (rozmezí: 3 týdny až 52 týdnů) ve skupině s cemiplimabem.

Bezpečnostní profil cemiplimabu v adjuvantní léčbě ve studii C-POST je konzistentní se známým bezpečnostním profilem pro monoterapii cemiplimabem u pokročilých nádorových onemocnění. Výskyt imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků cemiplimabu v monoterapii ve studii C-POST byl 22,9 % ve srovnání s 20,8 % v populaci s monoterapií a pokročilými solidními malignitami.

Nežádoucí účinky byly závažné u 17,6 % pacientů.

K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli nežádoucím účinkům došlo u 9,8 % pacientů.

Cemiplimab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny

Bezpečnost cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny byla hodnocena v klinické studii u 465 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Medián trvání expozice byl 38,5 týdnů (10 dnů až 102,6 týdnů) ve skupině s cemiplimabem a chemoterapií a 21,3 týdnů (4 dny až 95 týdnů) ve skupině s chemoterapií.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se vyskytly u 18,9 % pacientů včetně stupně 5 (0,3 %), stupně 3 (2,6 %) a stupně 2 (7,4 %). K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli imunitně zprostředkovaným nežádoucím účinkům došlo u 1,0 % pacientů. Nejčastějšími imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky byly hypotyreóza (7,7 %), hypertyreóza (5,1 %), zvýšený thyreotropní hormon v krvi (4,2 %), imunitně zprostředkovaná kožní reakce (1,9 %), imunitně zprostředkovaná pneumonitida (1,9 %) a snížený thyreotropní hormon v krvi (1,6 %) (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže, Zvláštní upozornění a opatření pro použití v bodě 4.4 a Doporučené úpravy léčby v bodě 4.2).

Nežádoucí účinky byly závažné u 25,3 % pacientů.

Nežádoucí účinky vedly k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 5,1 % pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí výskyt nežádoucích účinků v souboru údajů o bezpečnosti cemiplimabu v monoterapii a u pacientů léčených cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií. Nežádoucí účinky jsou seřazené podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Během léčby těmito léčivými přípravky v kombinaci se mohou objevit nežádoucí účinky, o kterých je známo, že se vyskytují u cemiplimabu nebo složek kombinované léčby podávaných samostatně.

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků u pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii a cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií

	Cemiplimab v monoterapii			Cemiplimab v kombinaci s chemoterapií		
Třídy orgánových systémů Preferovaný termín	Jakýkoli stupeň %	Stupně 3–5 (%)		Jakýkoli stupeň %	Stupně 3–5 (%)	
Infekce a infestace						
Infekce horních cest dýchacích ^a	Velmi časté	10,9	0,4			
Infekce močových cest ^b	Časté	8,4	2,3			
Poruchy krve a lymfatického systému						
Anemie	Velmi časté	15,0	5,2	Velmi časté	43,6	9,9
Neutropenie				Velmi časté	15,4	5,8
Trombocytopenie				Velmi časté	13,1	2,6
Hemofagocytující lymfohistiocytóza ^d	Není známo	--	--			
Poruchy imunitního systému						
Reakce spojená s podáním infuze	Časté	3,3	<0,1	Méně časté	0,3	0
Trombocytopenie ^c	Méně časté	0,9	0			
Sjögrenův syndrom	Méně časté	0,2	0			
Rejekce transplantovaného solidního orgánu ^d	Není známo	--	--			
Endokrinní poruchy						
Hypotyreóza ^e	Časté	6,8	<0,1	Časté	7,7	0,3
Hypertyreóza	Časté	3,0	<0,1	Časté	5,1	0
Tyreoiditida ^f	Méně časté	0,6	0	Méně časté	0,6	0
Hypofyzitida ^g	Méně časté	0,5	0,2			
Adrenální insuficience	Méně časté	0,5	0,5			
Diabetes mellitus 1. typu ^h	Vzácné	<0,1	<0,1	Méně časté	0,3	0
Poruchy nervového systému						
Bolest hlavy	Časté	8,0	0,3			
Periferní neuropatie ⁱ	Časté	1,3	<0,1	Velmi časté	21,2	0
Meningitida ^j	Vzácné	<0,1	<0,1			
Encefalitida	Vzácné	<0,1	<0,1			
Myasthenia gravis	Vzácné	<0,1	0			
Paraneoplastická encefalomyelitida	Vzácné	<0,1	<0,1			
Chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie	Vzácné	<0,1	0			
Poruchy oka						
Keratitida	Vzácné	<0,1	0			
Uveitida	Vzácné	<0,1	<0,1			
Srdeční poruchy						
Myokarditida ^k	Méně časté	0,5	0,3			
Perikarditida ^l	Méně časté	0,3	0,2			
Cévní poruchy						
Hypertenze ^m	Časté	5,7	2,6			
Poruchy metabolismu a výživy						
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	13,0	0,6	Velmi časté	17,0	1,0
Hyperglykemie				Velmi časté	17,6	1,9
Hypalbuminemie				Velmi časté	10,3	0,6
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy						
Kašel ⁿ	Velmi časté	10,8	0,2			
Dyspnoe ^o	Časté	9,7	1,2	Velmi časté	12,8	2,2
Pneumonitida ^p	Časté	3,3	1,1	Časté	4,2	0,6
Gastrointestinální poruchy						
Nauzea	Velmi časté	14,7	0,2	Velmi časté	25,0	0
Průjem	Velmi časté	16,3	0,7	Velmi časté	10,6	1,3
Zácpa	Velmi časté	12,3	0,2	Velmi časté	13,8	0,3
Bolest břicha ^q	Velmi časté	11,5	0,7			

Zvracení	Časté	9,9	0,2	Velmi časté	12,2	0
Kolitida ^f	Časté	2,0	0,8	Časté	1,0	0,3
Stomatitida	Časté	1,8	<0,1			
Gastritida ^s	Méně časté	0,2	0			
Pankreatitida ^t	Méně časté	0,2	0,2			
Poruchy jater a žlučových cest						
Hepatitida ^u	Časté	2,7	1,8			
Psychiatrické poruchy						
Insomnie				Velmi časté	10,9	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně						
Vyrážka ^v	Velmi časté	21,4	1,6	Velmi časté	12,5	1,3
Pruritus ^w	Velmi časté	12,7	0,2	Časté	3,5	0
Aktinická keratóza	Časté	3,7	0			
Alopecie				Velmi časté	36,9	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						
Muskuloskeletální bolest ^x	Velmi časté	28,3	1,8	Velmi časté	26,9	1,3
Artritida ^y	Méně časté	0,9	0,2	Časté	1,0	0
Myozitida ^z	Méně časté	0,3	<0,1			
Svalová slabost	Méně časté	0,2	0			
Polymyalgia rheumatica	Méně časté	0,2	0			
Poruchy ledvin a močových cest						
Nefritida ^{aa}	Časté	1,2	0,2	Časté	2,6	0
Neinfekční cystitida	Není známo	--	--			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						
Únava ^{bb}	Velmi časté	29,9	2,6	Velmi časté	23,4	3,8
Pyrexie ^{cc}	Časté	8,7	0,2			
Edém ^{dd}	Časté	7,9	0,4			
Vyšetření						
Zvýšení alaninaminotransferázy	Časté	4,6	0,5	Velmi časté	16,3	2,2
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Časté	4,4	0,7	Velmi časté	14,7	0,3
Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Časté	1,9	0,2	Časté	4,5	0
Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	1,6	0	Časté	8,7	0
Zvýšený thyreotropní hormon v krvi	Méně časté	0,8	0	Časté	4,2	0
Zvýšené transaminázy	Méně časté	0,4	<0,1			
Zvýšený bilirubin v krvi	Méně časté	0,4	<0,1	Časté	1,6	0,3
Snížený thyreotropní hormon v krvi	Vzácné	<0,1	0	Časté	1,6	0
Snížená tělesná hmotnost				Velmi časté	11,2	1,3
Zvýšená gama-glutamyltransferáza				Méně časté	0,6	0,3

Pro hodnocení toxicity byla použita NCI CTCAE, verze 4.03

- Infekce horních cest dýchacích zahrnuje infekci horních cest dýchacích, nazofaryngitidu, sinusitidu, infekci dýchacích cest, rinitidu, virovou infekci horních cest dýchacích, virovou infekci dýchacích cest, faryngitidu, laryngitidu, virovou rinitidu, akutní sinusitidu, tonzilitidu a tracheitidu.
- Infekce močových cest zahrnuje infekci močových cest, cystitidu, pyelonefritidu, infekci ledvin, akutní pyelonefritidu, urosepsi, bakteriální cystitidu, infekci močových cest vyvolanou bakteriemi *Escherichia*, *pyelocystitidu*, bakteriální infekci močových cest a pseudomonádovou infekci močových cest.
- Trombocytopenie zahrnuje trombocytopenii a imunitní trombocytopenii.
- Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.
- Hypotyreóza zahrnuje hypotyreózu a imunitně zprostředkovanou hypotyreózu.
- Tyroiditida zahrnuje tyroiditidu, autoimunitní tyroiditidu a imunitně zprostředkovanou tyroiditidu.
- Hypofyzitida zahrnuje hypofyzitidu a lymfocytární hypofyzitidu.
- Diabetes mellitus 1. typu zahrnuje diabetickou ketoacidózu a diabetes mellitus 1. typu.
- Periferní neuropatie zahrnuje periferní senzickou neuropatii, periferní neuropatii, parestézii, polyneuropatii, neuritidu a periferní motorickou neuropatii.
- Meningitida zahrnuje aseptickou meningitidu.
- Myokarditida zahrnuje myokarditidu, autoimunitní myokarditidu a imunitně zprostředkovanou myokarditidu.
- Perikarditida zahrnuje autoimunitní perikarditidu a perikarditidu.
- Hypertenze zahrnuje hypertenzi a hypertenzní krizi.

- n. Kašel zahrnuje kašel, produktivní kašel a syndrom kašle z horních cest dýchacích.
- o. Dyspnoe zahrnuje dyspnoe a námahovou dušnost.
- p. Pneumonitida zahrnuje pneumonitidu, imunitně zprostředkované plicní onemocnění, intersticiální plicní onemocnění a plicní fibrózu.
- q. Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest v horní části břicha, břišní distenzi, bolest v dolní části břicha, břišní diskomfort a gastrointestinální bolest.
- r. Kolitida zahrnuje kolitidu, autoimunitní kolitidu, enterokolitidu a imunitně zprostředkovanou enterokolitidu.
- s. Gastritida zahrnuje gastritidu a imunitně zprostředkovanou gastritidu.
- t. Pankreatitida (akutní pankreatitida a imunitně zprostředkovaná pankreatitida) nebyla pozorována ve studiích zahrnutých do souboru monoterapie (n=1 281) a frekvence je založena na expozici u pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii v relevantních studiích.
- u. Hepatitida zahrnuje autoimunitní hepatitidu, imunitně zprostředkovanou hepatitidu, hepatitidu, hepatotoxicitu, hyperbilirubinemii, hepatocelulární poškození, selhání jater a abnormální jaterní funkce.
- v. Vyrážka zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, dermatitidu, erytém, svědivou vyrážku, kopřivku, erytematózní vyrážku, bulózní dermatitidu, akneiformní dermatitidu, makulózní vyrážku, psoriázu, papulózní vyrážku, dyshidrotický ekzém, pemfigoid, autoimunitní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, polékový kožní výsev, erythema nodosum, kožní reakci, toxické poškození kůže, exfoliativní dermatitidu, generalizovanou exfoliativní dermatitidu, psoriatiformní dermatitidu, erythema multiforme, exfoliativní vyrážku, imunitně zprostředkovanou dermatitidu, lichen planus a parapsoriázu.
- w. Pruritus zahrnuje pruritus a alergický pruritus.
- x. Muskuloskeletální bolest zahrnuje artralgií, bolest zad, bolest v končetině, myalgií, bolest krku, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest kostí, muskuloskeletální bolest, bolest páteře, muskuloskeletální ztuhlost a muskuloskeletální diskomfort.
- y. Artritida zahrnuje artritidu, polyartritidu, autoimunitní artritidu a imunitně zprostředkovanou artritidu.
- z. Myozitida zahrnuje myozitidu a dermatomyozitidu.
- aa. Nefritida zahrnuje akutní poškození ledvin, poruchu funkce ledvin, imunitně zprostředkovanou nefritidu, nefritidu, selhání ledvin, tubulointersticiální nefritidu a toxickou nefropatii.
- bb. Únava zahrnuje únavu, astenii a malátnost.
- cc. Pyrexie zahrnuje pyrexii, hypertermii a hyperpyrexii.
- dd. Edém zahrnuje periferní edém, edém obličeje, periferní zduření, otok obličeje, lokalizovaný edém, generalizovaný edém a zduření.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže popsané vybrané nežádoucí účinky jsou založeny na hodnocení bezpečnosti cemiplimabu u 1 281 pacientů v klinických studiích v monoterapii.

Tyto vybrané nežádoucí účinky byly konzistentní, když byl cemiplimab podáván jako monoterapie u pacientů s pokročilými solidními malignitami, jako monoterapie v adjuvantní léčbě nebo v kombinaci s chemoterapií.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (viz bod 4.2 a bod 4.4)

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida se vyskytla u 33 (2,6 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 4 (0,3 %) pacientů s imunitně zprostředkovanou pneumonitidou stupně 4 a 8 (0,6 %) pacientů s imunitně zprostředkovanou pneumonitidou stupně 3. Imunitně zprostředkovaná pneumonitida vedla k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 17 (1,3 %) z 1 281 pacientů. U 33 pacientů s imunitně zprostředkovanou pneumonitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 2,7 měsíce (rozmezí: 7 dnů až 22,2 měsíce) a medián doby trvání pneumonitidy 1,1 měsíce (rozmezí: 5 dnů až 16,9 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů u 27 z 33 pacientů (81,8 %) byl 15 dnů (rozmezí: 1 den až 5,9 měsíců). Pneumonitida odezněla u 20 (60,6 %) z 33 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně zprostředkovaná kolitida

Imunitně zprostředkovaný průjem nebo kolitida se vyskytly u 25 (2,0 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 10 (0,8 %) pacientů s imunitně zprostředkovaným průjmem nebo kolitidou stupně 3. Imunitně zprostředkovaný průjem nebo kolitida vedly k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 5 (0,4 %) z 1 281 pacientů. U 25 pacientů s imunitně zprostředkovaným průjmem nebo kolitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 3,8 měsíců (rozmezí: 1 den až

16,6 měsíců) a medián doby trvání imunitně zprostředkovaného průjmu nebo kolitidy byl 2,1 měsíce (rozmezí: 4 dny až 26,8 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů byl u 19 z 25 pacientů (76,0 %) s imunitně zprostředkovaným průjmem nebo kolitidou 22 dnů (rozmezí: 2 dny až 5,2 měsíců). Imunitně zprostředkovaný průjem nebo kolitida odezněly u 14 (56,0 %) z 25 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

Imunitně zprostředkovaná hepatitida se vyskytla u 31 (2,4 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 1 (<0,1 %) pacienta s imunitně zprostředkovanou hepatitidou stupně 5, 4 (0,3 %) pacientů s imunitně zprostředkovanou hepatitidou stupně 4 a 21 (1,6 %) pacientů s imunitně zprostředkovanou hepatitidou stupně 3. Imunitně zprostředkovaná hepatitida vedla k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 18 (1,4 %) z 1 281 pacientů. U 31 pacientů s imunitně zprostředkovanou hepatitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 2,8 měsíců (rozmezí: 7 dnů až 22,5 měsíců) a medián doby trvání hepatitidy byl 2,3 měsíce (rozmezí: 5 dnů až 8,7 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů byl u 27 z 31 pacientů (87,1 %) s imunitně zprostředkovanou hepatitidou 24 dnů (rozmezí: 2 dny až 3,8 měsíce). Hepatitida odezněla u 12 (38,7 %) z 31 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně zprostředkovaná endokrinopatie

Hypotyreóza se vyskytla u 87 (6,8 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 1 (<0,1 %) pacienta s hypotyreózou stupně 3. Tři (0,2 %) z 1 281 pacientů kvůli hypotyreóze léčbu cemiplimabem přerušili. U 87 pacientů s hypotyreózou byl medián doby nástupu 4,0 měsíce (rozmezí: 15 dnů až 18,9 měsíců) s mediánem doby trvání 9,2 měsíců (rozmezí: 1 den až 37,1 měsíce). Hypotyreóza odezněla u 5 (5,7 %) z 87 pacientů v době uzavření souboru dat.

Hypertyreóza se vyskytla u 39 (3,0 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 1 (<0,1 %) pacienta s hypertyreózou stupně 3 a 11 (0,9 %) pacientů s hypertyreózou stupně 2. Ani jeden pacient kvůli hypertyreóze léčbu cemiplimabem nepřerušil. U 39 pacientů s hypertyreózou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 1,9 měsíce (rozmezí: 20 dnů až 23,8 měsíců) a medián doby trvání byl 1,9 měsíce (rozmezí: 9 dnů až 32,7 měsíců). Hypertyreóza odezněla u 22 (56,4 %) z 39 pacientů v době uzavření souboru dat.

Tyroiditida se vyskytla u 8 (0,6 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 4 (0,3 %) pacientů s tyroiditidou stupně 2. Ani jeden pacient kvůli tyroiditidě léčbu cemiplimabem nepřerušil. Tyroiditida odezněla u 1 (12,5 %) z 8 pacientů v době uzavření souboru dat.

Adrenální insuficience se vyskytla u 6 (0,5 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 6 (0,5 %) pacientů s adrenální insuficiencí stupně 3. Jeden (<0,1 %) z 1 281 pacientů kvůli adrenální insuficienci léčbu cemiplimabem přerušil. U 6 pacientů s adrenální insuficiencí byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 7,5 měsíců (rozmezí: 4,2 měsíce až 18,3 měsíců) a medián doby trvání byl 2,9 měsíců (rozmezí: 22 dnů až 6,1 měsíce). Dva z 6 pacientů (33,3 %) byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů. Adrenální insuficience odezněla u 1 (16,7 %) ze 6 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně zprostředkovaná hypofyzitida se vyskytla u 7 (0,5 %) z 1 218 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 3 (0,2 %) pacientů s imunitně zprostředkovanou hypofyzitidou stupně 3. Jeden (<0,1 %) z 1 281 pacientů kvůli hypofyzitidě přerušil léčbu cemiplimabem. U 7 pacientů s hypofyzitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 7,4 měsíců (rozmezí: 2,5 měsíce až 10,4 měsíců) s mediánem doby trvání 2,7 měsíce (rozmezí: 9 dní až 34,9 měsíce). Tři ze 7 pacientů (42,9 %) byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů. Hypofyzitida odezněla u 1 (14,3 %) ze 7 pacientů v době uzavření souboru dat.

Diabetes mellitus 1. typu bez alternativní etiologie se vyskytl u 1 (<0,1 %) z 1 281 pacientů (stupeň 4).

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky se vyskytly u 24 (1,9 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 11 (0,9 %) pacientů s imunitně zprostředkovanými kožními

nežádoucími účinky stupně 3. K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli imunitně zprostředkovaným kožním nežádoucím účinkům došlo u 3 (0,2 %) z 1 281 pacientů. U 24 pacientů s imunitně zprostředkovanými kožními nežádoucími účinky byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 2,0 měsíce (rozmezí: 2 dny až 17,0 měsíců) a medián doby trvání byl 2,9 měsíce (rozmezí: 8 dnů až 38,8 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů u 17 z 24 pacientů (70,8 %) s imunitně zprostředkovanými kožními nežádoucími účinky byl 10 dnů (rozmezí: 1 den až 2,9 měsíce). K odeznění kožní reakce došlo u 17 (70,8 %) z 24 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně zprostředkovaná nefritida

Imunitně zprostředkovaná nefritida se vyskytla u 9 (0,7 %) z 1 281 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 1 (<0,1 %) pacienta s imunitně zprostředkovanou nefritidou stupně 5 a 1 (<0,1 %) pacienta s imunitně zprostředkovanou nefritidou stupně 3. Imunitně zprostředkovaná nefritida vedla k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 2 (0,2 %) z 1 281 pacientů. U 9 pacientů s imunitně zprostředkovanou nefritidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 2,1 měsíce (rozmezí: 14 dnů až 12,5 měsíců) a medián doby trvání nefritidy byl 1,5 měsíce (rozmezí: 9 dnů až 5,5 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů u 6 z 9 pacientů (66,7 %) s imunitně zprostředkovanou nefritidou byl 18 dnů (rozmezí: 3 dny až 1,3 měsíce). Nefritida odezněla u 7 (77,8 %) z 9 pacientů v době uzavření souboru dat.

Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Následující klinicky významné, imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se vyskytly s incidencí menší než 1 % (pokud není uvedeno jinak) z 1 281 pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii. Pokud není uvedeno jinak, nežádoucí účinky byly stupně 3 nebo méně:

Poruchy nervového systému: aseptická meningitida, paraneoplastická encefalomyelitida (stupeň 5), chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie, encefalitida, myasthenia gravis, periferní neuropatie^a.

Srdeční poruchy: myokarditida^b (stupeň 5), perikarditida^c.

Poruchy imunitního systému: imunitní trombocytopenie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie (1,2 %), artritida^d, svalová slabost, myalgie, myozitida^e (stupeň 4), polymyalgia rheumatica, Sjögrenův syndrom.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus.

Poruchy oka: keratitida, uveitida^f (stupeň 4).

Gastrointestinální poruchy: stomatitida, imunitně zprostředkovaná gastritida, pankreatitida (stupeň 4).

^a zahrnuje neuritidu, periferní neuropatii, periferní senzickou neuropatii a polyneuropatii

^b zahrnuje autoimunitní myokarditidu, imunitně zprostředkovanou myokarditidu a myokarditidu

^c zahrnuje autoimunitní perikarditidu a perikarditidu

^d zahrnuje artritidu, imunitně zprostředkovanou artritidu a polyartitidu

^e zahrnuje myozitidu a dermatomyozitidu

^f hlášená v klinických studiích mimo sloučený soubor údajů

U pacientů léčených kombinovanou léčbou v klinických studiích byly pozorovány následující další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky: vaskulitida, Guillainův-Barrého syndrom, zánět centrálního nervového systému a meningitida (stupeň 4), každý s vzácnou frekvencí výskytu.

Skupinové účinky inhibitorů imunitního kontrolního bodu

Během léčby jinými inhibitory imunitního kontrolního bodu byly hlášeny případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout i během léčby cemiplimabem: celiakie, exokrinní pankreatická insuficience.

Reakce spojené s podáním infuze

Reakce spojené s podáním infuze se vyskytly u 94 (7,3 %) z 1 281 pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii, včetně 2 (0,2 %) pacientů s reakcemi stupně 3 nebo 4. K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli reakci spojené s podáním infuze došlo u 1 (<0,1 %) pacienta. Mezi běžné příznaky reakce na podání infuze patří nauzea, pyrexie a zvracení. U 93 z 94 (98,9 %) pacientů došlo k odeznění reakce na podání infuze v době uzavření souboru dat.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i u cemiplimabu možnost imunogenity. V klinických studiích u 1 029 pacientů léčených cemiplimabem se přibližně u 2,1 % pacientů užívajících cemiplimab vytvořily vlivem léčby protilátky, přičemž přibližně u 0,3 % došlo k perzistentní protilátkové odpovědi. Nebyly detekovány žádné neutralizační protilátky. V případě vzniku protilátky proti cemiplimabu nebyly nalezeny důkazy o změněném farmakokinetickém nebo bezpečnostním profilu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování mají být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a má být zahájena příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory PD-1/PD-L1 (protein 1 programované buněčné smrti/ligand proteinu 1). ATC kód: L01FF06

Mechanismus účinku

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4 (IgG4), která se váže na receptor programované buněčné smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Výsledkem zapojení PD-1 a jeho ligandů PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány antigen prezentujícími buňkami a mohou být exprimovány nádorovými a/nebo jinými buňkami v mikroprostředí nádoru, je inhibice funkce T-buněk, například proliferace, sekrece cytokinů a cytotoxické aktivity. Cemiplimab potencuje T-buněčné odpovědi, včetně protinádorových odpovědí, prostřednictvím blokády vazby PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.

Klinická účinnost a bezpečnost

CSCC

Pokročilý CSCC

Účinnost a bezpečnost cemiplimabu u pacientů s mCSCC (uzlinové nebo vzdálené metastázy) nebo laCSCC, kteří nemohli podstoupit kurativní operaci či léčebné ozařování, byly studovány v klinickém hodnocení R2810-ONC-1540 (Studie 1540). Studie 1540 byla otevřenou, multicentrickou studií fáze 2, do níž bylo zařazeno 193 pacientů s mCSCC nebo laCSCC ve skupinách 1 až 3 s kombinovaným mediánem doby sledování celkem 15,7 měsíců. Medián doby sledování byl 18,5 měsíců ve skupině mCSCC léčenou cemiplimabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny (Q2W) (skupina 1), 15,5 měsíců ve skupině laCSCC léčenou cemiplimabem v dávce 3 mg/kg Q2W (skupina 2) a 17,3 měsíce ve skupině mCSCC léčenou cemiplimabem v dávce 350 mg Q3W (skupina 3). V další kohortě 165 pacientů s pokročilým CSCC (mCSCC a laCSCC) v dávce 350 mg Q3W byl medián doby sledování 8,7 měsíců (skupina 6).

Vyřazení byli pacienti s některým z následujících stavů: autoimunitní onemocnění vyžadující systémovou terapii imunosupresivními látkami během posledních 5 let; transplantace solidního orgánu v anamnéze; pneumonitida během posledních 5 let v anamnéze; předchozí léčba protilátkami

anti-PD-1/PD-L1 nebo jiným inhibítorem kontrolního bodu imunitní reakce; aktivní infekce vyžadující léčbu, včetně známé infekce virem lidské imunodeficiency (HIV), nebo aktivní infekce virem hepatitidy B nebo hepatitidy C; chronická lymfocytární leukémie (CLL); mozkové metastázy nebo skóre výkonnosti (PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 .

Ve Studii 1540 pacienti dostávali cemiplimab intravenózně do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo dokončení plánované léčby [3 mg/kg Q2W po 96 týdnů (skupina 1 nebo 2) nebo 350 mg Q3W po 54 týdnů (skupina 3)]. Pokud pacienti s lokálně pokročilým onemocněním vykázali dostatečnou odpověď na léčbu, byla povolena operace s léčebným záměrem. Hodnocení odpovědi tumoru byla prováděna každých 8 resp. 9 týdnů (u pacientů dostávajících 3 mg/kg Q2W resp. 350 mg Q3W). Primárním cílovým parametrem účinnosti Studie 1540 bylo potvrzení výskytu objektivních odpovědí (ORR) hodnocené nezávislou centrální analýzou (ICR). U pacientů s mCSCC bez externě viditelných cílových lézí se ORR stanovovala podle kritérií hodnocení odpovědi na terapii u solidních nádorů (RECIST 1.1). U pacientů s externě viditelnými cílovými lézemi (laCSCC a mCSCC) se ORR stanovovala pomocí souborného cílového parametru, který spojoval hodnocení radiologických údajů pomocí ICR (RECIST 1.1) a digitální medicínské snímkování (kritéria WHO). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo trvání odpovědi (DOR) hodnocené pomocí ICR. Dalšími sekundárními cílovými parametry byly ORR a DOR dle posouzení zkoušejícího (IA), přežití bez progresu (PFS) hodnocené pomocí ICR a IA, celkové přežití (OS), výskyt úplných odpovědí (CR) hodnocený pomocí ICR a změna skóre výsledků v dotazníku kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny Core 30 (EORTC QLQ-C30) hlášených pacientem.

V analýze účinnosti u 193 pacientů s pokročilým CSCC ze Studie 1540 skupina 1 až 3 mělo 115 pacientů mCSCC a 78 pacientů laCSCC. Medián věku byl 72 let (rozmezí 38 až 96): 78 (40,4 %) pacientů bylo ve věku 75 let nebo více, 66 pacientů (34,2 %) bylo ve věku od 65 let do méně než 75 let a 49 pacientů (25,4 %) bylo mladších 65 let. Celkem 161 (83,4 %) pacientů byli muži a 187 (96,9 %) pacientů bylo bílé rasy; PS podle ECOG bylo 0 (44,6 %) a 1 (55,4 %). Celkem 33,7 % pacientů dostalo alespoň 1 předchozí protinádorovou systémovou terapii, u 81,3 % pacientů byl karcinom předléčen operativně a 67,9 % pacientů před studií podstoupilo ozařování. Mezi pacienty s mCSCC mělo 76,5 % vzdálené metastázy a 22,6 % mělo pouze uzlinové metastázy.

Výsledky účinnosti založené na závěrečné analýze Studie 1540 skupina 1 až 3 jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti – Studie 1540 – metastazující CSCC podle dávkových skupin, lokálně pokročilý CSCC

Cílové parametry účinnosti	mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg každé 2 týdny (Skupina 1) (n=59)	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg každé 2 týdny (Skupina 2) (n=78)	mCSCC Cemiplimab: 350 mg každé 3 týdny (Skupina 3) (n=56)
	ICR	ICR	ICR
Potvrzený výskyt objektivní odpovědi (ORR)^a			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
95% CI pro ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Úplná odpověď (CR) ^b	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Částečná odpověď (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Stabilní onemocnění (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Progrese onemocnění (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
Délka trvání odpovědi (DOR)			
Medián ^c (měsíce) (95% CI)	NR (20,7; NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Rozsah (měsíce)	2,8–38,9	1,9–54,6	4,2–46,3
Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
Doba do odpovědi (TTR)			

Medián (měsíce) rozsah (min:max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
Přežití bez progresse onemocnění (PFS)^{a, c}			
6 měsíců (95% CI)	66,4 % (52,5; 77,1)	72,4 % (60,1; 81,5)	60,7 % (46,7; 72,1)
12 měsíců (95% CI)	53,8 % (40,0; 65,8)	60,8 % (47,8; 71,5)	53,4 % (39,5; 65,4)
Celkové přežití (OS)^{a, c}			
12 měsíců (95% CI)	81,3 % (68,7; 89,2)	91,8 % (82,6; 96,2)	72,5 % (58,6; 82,5)

CI: interval spolehlivosti; ICR: nezávislá centrální analýza; NR: nebylo dosaženo; NE: nelze hodnotit.

a. Ve skupině 1, 2 a 3 byl medián trvání následného sledování 18,5; 15,5 a 17,3 měsíce.

b. Zahnuje pouze pacienty s úplným vyléčením předchozího kožního problému; u pacientů s laCSCC byla ve Studii 1540 k potvrzení úplné odpovědi vyžadována biopsie.

c. Založeno na Kaplan-Meierových odhadech.

Účinnost a stav PD-L1

Klinická aktivita byla pozorována bez ohledu na stav exprese PD-L1 v nádoru.

Adjuvantní léčba vysoce rizikového CSCC

Účinnost cemiplimabu byla hodnocena v adjuvantní léčbě pacientů s CSCC s vysokým rizikem recidivy po operaci následované radioterapií ve studii C-POST, randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii fáze 3. U účastníků studie existovalo vysoké riziko recidivy onemocnění kvůli uzlinovým charakteristikám (extrakapsulární šíření metastáz nebo postižení ≥ 3 lymfatických uzlin) a/nebo neuzlinovým charakteristikám (tzv. in-transit metastázy, léze T4, perineurální invaze nebo lokálně recidivující nádor s alespoň jednou další nežádoucí vlastností). Účastníci dokončili adjuvantní radioterapii v rozmezí 2 až 10 týdnů od randomizace.

Ze studie byli vyloučeni pacienti se systémovým autoimunitním onemocněním, které během posledních 5 let vyžadovalo léčbu imunosupresivními léky, pacienti s anamnézou transplantace solidních orgánů, pacienti po předchozí alogenní nebo autologní transplantaci kmenových buněk, pacienti s nekontrolovanou infekcí HIV, hepatitidou B nebo hepatitidou C a také pacienti se skóre výkonnosti ECOG PS ≥ 2 . Pacienti s CLL byli způsobilí, pokud během 6 měsíců nevyžadovali systémovou léčbu CLL.

Ve studii C-POST bylo 415 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podávání cemiplimabu (n = 209) nebo placebo (n = 206). V 1. části bylo 334 pacientů zařazeno do skupiny dostávající 350 mg cemiplimabu (n = 171) nebo placebo (n = 163) intravenózně každé 3 týdny po dobu 12 týdnů, a následně 700 mg cemiplimabu nebo placebo intravenózně každých 6 týdnů po dobu dalších 36 týdnů a 81 pacientů bylo zařazeno do skupiny dostávající 350 mg cemiplimabu (n = 38) nebo placebo (n = 43) intravenózně každé 3 týdny po dobu až 48 týdnů. Léčba pokračovala až do recidivy onemocnění, výskytu nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 48 týdnů.

V 2. části studie, která byla nezaslepená a volitelná, měli pacienti, u nichž kdykoli během studie došlo k recidivě onemocnění a byli v rameni s placebem, možnost podstoupit následnou léčbu cemiplimabem v dávce 350 mg intravenózně každé 3 týdny. Pacienti, u nichž došlo k recidivě onemocnění ≥ 3 měsíce po dokončení 48 týdnů plánované léčby cemiplimabem, a kteří byli v rameni s cemiplimabem, měli možnost používat cemiplimab v dávce 350 mg intravenózně každé 3 týdny.

V 2. části mohli být pacienti léčeni po dobu až 96 týdnů.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez onemocnění (DFS) definované jako doba od randomizace do první zdokumentované recidivy onemocnění dle posouzení zkoušejícího nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Zobrazovací vyšetření byla provedena na konci každého 12týdenního cyklu během období 48 týdnů. V rámci období následného sledování bylo zobrazovací vyšetření prováděno každé 4 měsíce během prvních 2 let plánovaného následného sledování a poté každých 6 měsíců až do recidivy.

Charakteristiky hodnocené populace byly: medián věku 71 let (rozmezí: 33 až 95); 83,9 % mužů; 91,1 % bělochů, 3,1 % Asijců; 63,6 % mělo ECOG PS 0 a 36,4 % ECOG PS 1. U 82,7 % pacientů byly lokalizací nádoru hlava a krk (HN) a u 17,3 % pacientů jiná část těla (non-HN). Vysoce rizikovou charakteristikou byla uzlinová u 58,3 % pacientů a výhradně neuzlinová u 41,7 % pacientů.

Výsledky účinnosti ve studii C-POST jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii C-POST u vysoce rizikového CSCC v adjuvantní a primární analýze

Cílové parametry účinnosti ^a	Cemiplimab	Placebo
	n = 209	n = 206
Přežití bez onemocnění (DFS)		
Počet událostí, n (%)	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)
Recidivy onemocnění, n (%)	18 (8,6 %)	61 (29,6 %)
Úmrtí, n (%) ^b	6 (2,9 %)	4 (1,9 %)
Medián (95% IS) v měsících ^c	NR (NE, NE)	49,4 (48,5, NE)
Poměr rizik (95% IS) ^d	0,32 (0,20, 0,51)	
p-hodnota ^e	< 0,0001	

IS: interval spolehlivosti; NE: nelze vyhodnotit; NR: nebylo dosaženo (ukončení sběru dat – 4. října 2024)

a. Medián trvání následného sledování: cemiplimab: 24,5 měsíce; placebo: 23,8 měsíce

b. Úmrtí, která byla dle posouzení zkoušejícího považována za příhody DFS; nezahrnují úmrtí u pacientů, u nichž došlo k recidivě v minulosti.

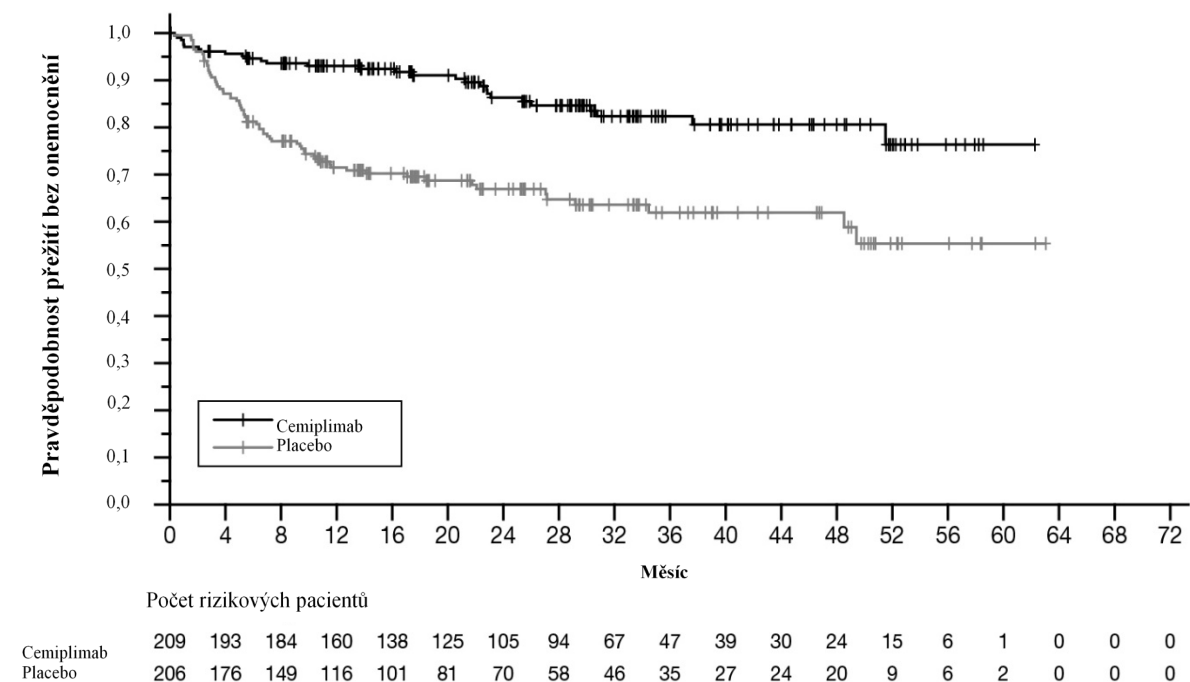
c. Založeno na Kaplanově-Meierově metodě

d. Založeno na stratifikovaném modelu proporcionálních rizik

e. Založeno na dvoustranné p-hodnotě

V době aktualizované analýzy (ukončení sběru dat 7. dubna 2025), bylo hlášeno 29 (13,9 %) příhod DFS ve skupině s cemiplimabem a 68 (33,0 %) příhod DFS ve skupině s placebem při mediánu následného sledování 31 měsíců ve skupině s cemiplimabem a 30 měsíců ve skupině s placebem (HR 0,35; 95% IS 0,23, 0,55). V době předem specifikované primární analýzy nebyly výsledky OS dostatečně průkazné.

Obrázek 1: DFS ve studii C-POST u vysoce rizikového CSCC v analýze aktualizované na základě adjuvantní léčby^a



^a. Na základě aktualizované analýzy (uzávěrka dat 7. dubna 2025)

BCC

Účinnost a bezpečnost cemiplimabu u pacientů s laBCC nebo mBCC, u kterých došlo k progresi během léčby HHI, netolerovali předchozí terapii HHI nebo neměli lepší výsledky než SD po 9 měsících léčby HHI (bez léčebných přestávek), byly hodnoceny ve Studii 1620, otevřené multicentrické nerandomizované studii. Studie vyloučila pacienty s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou terapii imunosupresiv v průběhu 5 let; s anamnézou transplantace solidních orgánů; po předchozí léčbě anti-PD-1/PD-L1 inhibitory nebo jinou terapií inhibitory kontrolního bodu imunitní reakce; s infekcí virem HIV, hepatitidou B nebo hepatitidou C; nebo ECOG skóre výkonosti (PS) ≥ 2 .

Pacienti dostávali cemiplimab 350 mg intravenózně každé 3 týdny po dobu 5 cyklů po 9 týdnech, po nichž následovaly 4 cykly po 12 týdnech až do 93 týdnů léčby. Léčba pokračovala až do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo dokončení plánované léčby. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 9 týdnů během cyklů 1 až 5 a každých 12 týdnů během cyklů 6 až 9. Hlavními cílovými parametry účinnosti bylo potvrzení výskytu ORR a DOR hodnocené ICR. Sekundární výsledky účinnosti zahrnovaly potvrzení výskytu ORR a DOR podle IA, PFS, OS, CR hodnocené ICR a dobou do odpovědi. U pacientů s mBCC bez externě viditelných cílových lézí byl ORR stanoven pomocí kritérií RECIST 1.1. U pacientů s externě viditelnými cílovými lézemi (laBCC a mBCC) byl ORR stanoven souborným cílovým parametrem, který spojoval hodnocení radiologických údajů pomocí ICR (RECIST 1.1) a digitálního medicínského snímkování (kritéria WHO).

Do analýzy účinnosti Studie 1620 bylo zahrnuto celkem 138 pacientů s pokročilým BCC, 84 pacientů s laBCC a 54 pacientů s mBCC.

Ve skupině s laBCC byl medián věku 70,0 let (rozmezí: 42 až 89): 31 (37 %) pacientů bylo ve věku <65 let a 53 (63 %) bylo ve věku 65 let nebo starších. Celkem 56 (67 %) pacientů byli muži a 57 (68 %) pacientů bylo bílé rasy; PS podle ECOG byl 0 (61 %) a 1 (39 %); osmdesát tři procent (83 %) pacientů podstoupilo alespoň 1 předchozí chirurgický zákrok související s rakovinou a 35 % pacientů podstoupilo > 3 předchozí operace související s rakovinou (medián: 3,0 operace, rozmezí: 1 až 43); 50 % pacientů dostalo alespoň 1 předchozí protinádorovou radioterapii (RT) (medián: 1,0 RT, rozmezí: 1 až 6).

Ve skupině s mBCC byl medián věku 63,5 let (rozmezí: 38 až 90): 27 (50 %) pacientů ve věku <65 let a 27 (50 %) ve věku 65 let nebo starších. Celkem 38 (70 %) pacientů byli muži a 47 (87 %) pacientů bylo bílé rasy; PS podle ECOG byl 0 (67 %) a 1 (33 %); osmdesát pět procent (85 %) pacientů podstoupilo alespoň 1 předchozí chirurgický zákrok související s rakovinou a 28 % pacientů podstoupilo > 3 předchozí chirurgické zákroky související s rakovinou (medián: 2,0 operace, rozmezí: 1 až 8); 59 % pacientů dostalo alespoň 1 předchozí protinádorovou radioterapii (RT) (medián: 1,0 RT, rozmezí: 1 až 4).

Všech 138 pacientů bylo dříve léčeno HHI a 12 % (16/138) pacientů bylo dříve léčeno jak vismodegibem, tak sonidegibem (jako samostatné linie léčby). Z 84 pacientů s laBCC 71 % (60/84) pacientů přerušilo léčbu HHI kvůli progresi onemocnění, 38 % (32/84) pacientů přerušilo léčbu HHI kvůli intoleranci a 2 % (2/84) ukončilo léčbu pouze kvůli nedostatečné odpovědi. Z 54 pacientů s mBCC přerušilo léčbu HHI z důvodu progresi onemocnění 76 % (41/54) pacientů, 33 % (18/54) pacientů přerušilo léčbu HHI kvůli intoleranci a 6 % (3/54) přerušilo pouze kvůli nedostatečné odpovědi. Zkoušející mohli u konkrétního pacienta vybrat více než jeden důvod pro ukončení předchozí léčby HHI.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího bazocelulárního karcinomu ve Studii 1620

Cílové parametry účinnosti	laBCC cemiplimab 350 mg každé 3 týdny	mBCC cemiplimab 350 mg každé 3 týdny
	n=84	n=54
	ICR	ICR
Nejlepší celková odpověď (BOR)^{a, b, c}		
Výskyt objektivní odpovědi (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	12 (22,2 %) (12,0; 35,6)
Úplná odpověď (CR) ^d (95% CI)	6 (7,1 %) (2,7; 14,9)	1 (1,9 %) (0,0; 9,9)
Částečná odpověď (PR)	21 (25,0 %)	11 (20,4 %)
Progrese onemocnění (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
Délka trvání odpovědi (DOR)	n=27 respondérů	n=12 respondérů
Medián ^e (měsíce) (95% CI)	NR (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Rozsah (pozorováno) (měsíce)	2,1–36,8+	9,0–25,8+
Pacienti s DOR ≥6 měsíců, % ^e (95% CI)	88,5 % (68,4; 96,1)	100,0 % (100; 100)
Doba do odpovědi (TTR)	n=27 respondérů	n=12 respondérů
Medián (měsíce) (Rozsah)	4,3 (2,1–21,4)	3,1 (2,0–10,5)

CI: interval spolehlivosti; +: označuje pokračování při posledním hodnocení; ICR: nezávislá centrální analýza; NR: nebylo dosaženo; NE: nelze hodnotit

- Medián doby sledování: laBCC: 15,9 měsíce, mBCC: 8,4 měsíce
- Zahrnuje 2 pacienty s laBCC, kteří splnili kritéria pro zařazení pouze na základě „Ne lepší než stabilní onemocnění (SD) po 9 měsících léčby HHI“. Výsledky BOR podle ICR byly SD pro 1 pacienta a NE pro 1 pacienta.
- Zahrnuje 3 pacienty s mBCC, kteří splnili kritéria pro zařazení pouze na základě „Ne lepší než SD po 9 měsících léčby HHI“. Výsledky BOR podle ICR byly PR u 1 pacienta a SD u 2 pacientů.
- U lokálně pokročilých pacientů s BCC byla ve Studii 1620 k potvrzení úplné odpovědi vyžadována biopsie.
- Založeno na Kaplan-Meierových odhadech.

Účinnost a stav PD-L1

Klinická aktivita byla pozorována bez ohledu na stav exprese PD-L1 v nádoru.

NSCLC

První linie léčby NSCLC cemiplimabem v monoterapii

Účinnost a bezpečnost cemiplimabu ve srovnání s chemoterapií obsahující platinovou kombinaci u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC, kteří nebyli kandidáty na definitivní chemoradiaci nebo s metastazujícím NSCLC, kteří měli nádorovou expresi PD-L1 ≥ 50 %, zjištěnou s použitím testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, byla hodnocena ve Studii 1624, randomizované otevřené multicentrické studii.

Bylo zařazeno celkem 710 pacientů.

Studie vyloučila pacienty s aberacemi nádorového genomu kódujícího EGFR, ALK nebo ROS1, ECOG skóre výkonnosti (PS) ≥ 2 , zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi, nekontrolovanou infekcí hepatitidou B nebo hepatitidou C nebo HIV, s intersticiálním plicním onemocněním v anamnéze, kteří nikdy nebyli kuřáci nebo kteří měli autoimunitní onemocnění, které v průběhu dvou let léčby vyžadovalo systémovou terapii. Léčba mozkových metastáz byla povolena a pacienti mohli být zařazeni, pokud byli adekvátně léčeni a neurologicky se vrátili k výchozí hodnotě alespoň 2 týdny před randomizací. Radiologické potvrzení stability nebo odpovědi nebylo požadováno.

Randomizace byla stratifikována podle histologie (nespinocelulární vs. spinocelulární) a geografické oblasti (Evropa, Asie nebo zbytek světa). Pacienti byli randomizováni (1:1) do skupiny léčené cemiplimabem v dávce 350 mg intravenózně každé 3 týdny po dobu až 108 týdnů nebo chemoterapií obsahující platinu dle volby zkoušejícího po dobu 4 až 6 cyklů: paklitaxel + cisplatina nebo karboplatina; gemcitabin + cisplatina nebo karboplatina; nebo pemetrexed + cisplatina nebo karboplatina s následnou volitelnou udržovací léčbou pemetrexedem (tento režim se nedoporučuje u pacientů se spinocelulárním NSCLC).

Léčba cemiplimabem pokračovala až do progresu onemocnění definovaného RECIST 1.1, nepřijatelné toxicity nebo až do 108 týdnů. Pacientům, u kterých se při léčbě cemiplimabem vyskytla progresse onemocnění definovaná podle RECIST 1.1 hodnocená nezávislou hodnotící komisí (IRC), bylo povoleno pokračovat v léčbě cemiplimabem s přidáním 4 cyklů histologicky specifické chemoterapie, dokud nebyla pozorována další progresse. Pacientům, u kterých se při chemoterapii vyskytla progresse onemocnění definovaná podle RECIST 1.1 hodnocená IRC, bylo povoleno dostávat léčbu cemiplimabem až do další progresu, nepřijatelné toxicity nebo až do 108 týdnů.

Z 203 randomizovaných pacientů léčených chemoterapií, kteří měli progresi onemocnění definovanou podle RECIST 1.1 hodnocenou IRC, přešlo na léčbu cemiplimabem 150 (73,9 %) pacientů.

Hodnocení stavu nádoru bylo prováděno každých 9 týdnů. Primárními cílovými parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) hodnocené zaslepenou IRC pomocí RECIST 1.1. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byl výskyt objektivní odpovědi (ORR).

Mezi 710 pacienty byly výchozími charakteristikami: medián věku 63 let (45 % bylo ve věku 65 let nebo více), 85 % mužů, 86 % pacientů bílé rasy, ECOG skóre výkonnosti 0 a 1 u 27 % resp. 73 %, a 12 % pacientů s anamnézou mozkových metastáz. Charakteristiky onemocnění byly lokálně pokročilé (16 %), metastazující (84 %), spinocelulární (44 %) a nespinoceulární (56 %).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a u pacientů léčených cemiplimabem ve srovnání s chemoterapií.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6, obrázku 2 a obrázku 3.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti léčby nemalobuněčného karcinomu plic ve Studii 1624

Cílové parametry účinnosti ^a	Cemiplimab 350 mg každé 3 týdny n=356	Chemoterapie n=354
Celkové přežití (OS)		
Úmrtí, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)

Medián v měsících (95% CI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-hodnota ^d	0,0022	
OS po 12 měsících (95% CI) ^b	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)
Přežití bez progresu (PFS)		
Události, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Medián v měsících (95% CI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS po 12 měsících (95% CI) ^b	38 % (32; 44)	7 % (4; 11)
Výskyt objektivní odpovědi (%)^e		
ORR (95% CI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Úplná odpověď (CR)	3,1	0,8
Částečná odpověď (PR)	33,4	19,8
Délka trvání odpovědi	n=130 respondérů	n=73 respondérů
Medián (měsíce) ^b	21,0	6,0
Rozsah (měsíce)	(1,9 +; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Pacienti s pozorovanou DOR ≥6 měsíců, %	69 %	41 %

CI: interval spolehlivosti; NE: nelze hodnotit; +: Probíhající odpověď

a. Medián doby sledování: cemiplimab: 13,1 měsíce; chemoterapie: 13,1 měsíce

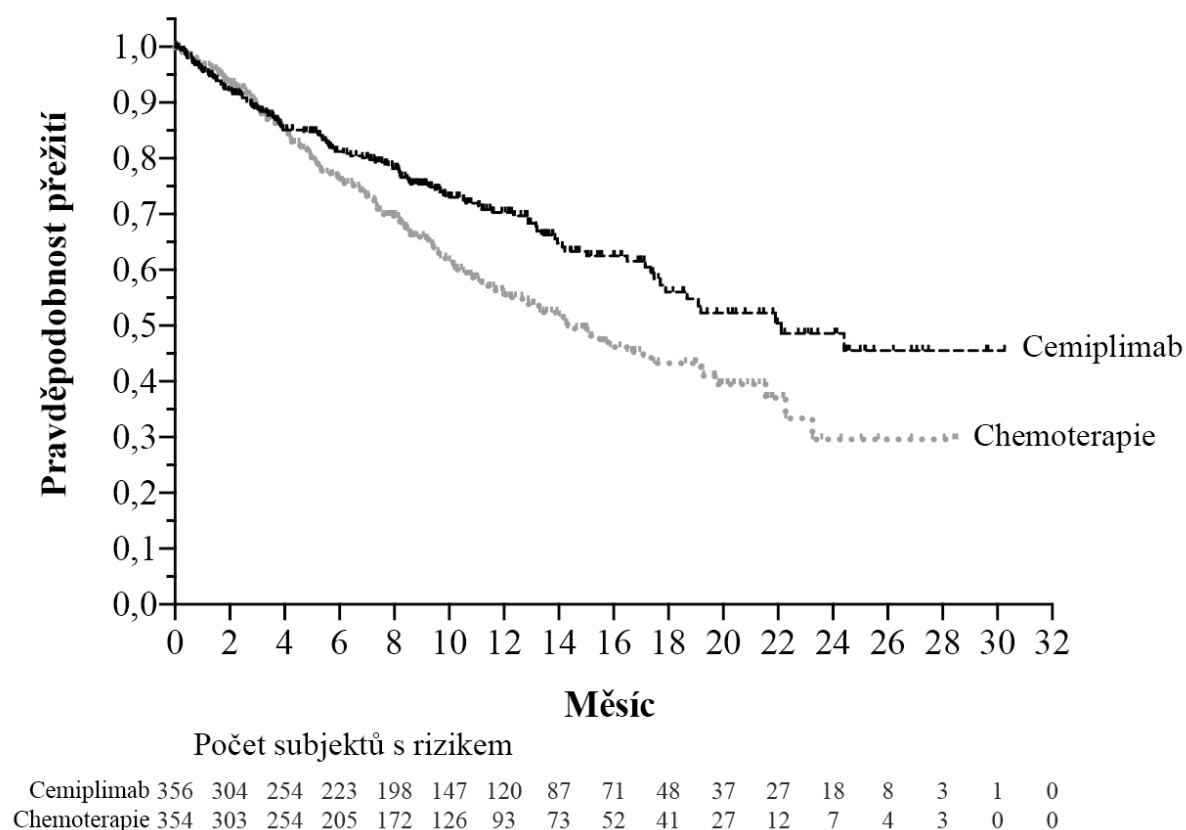
b. Založeno na Kaplan-Meierových odhadech

c. Založeno na stratifikovaném modelu proporcionálních rizik

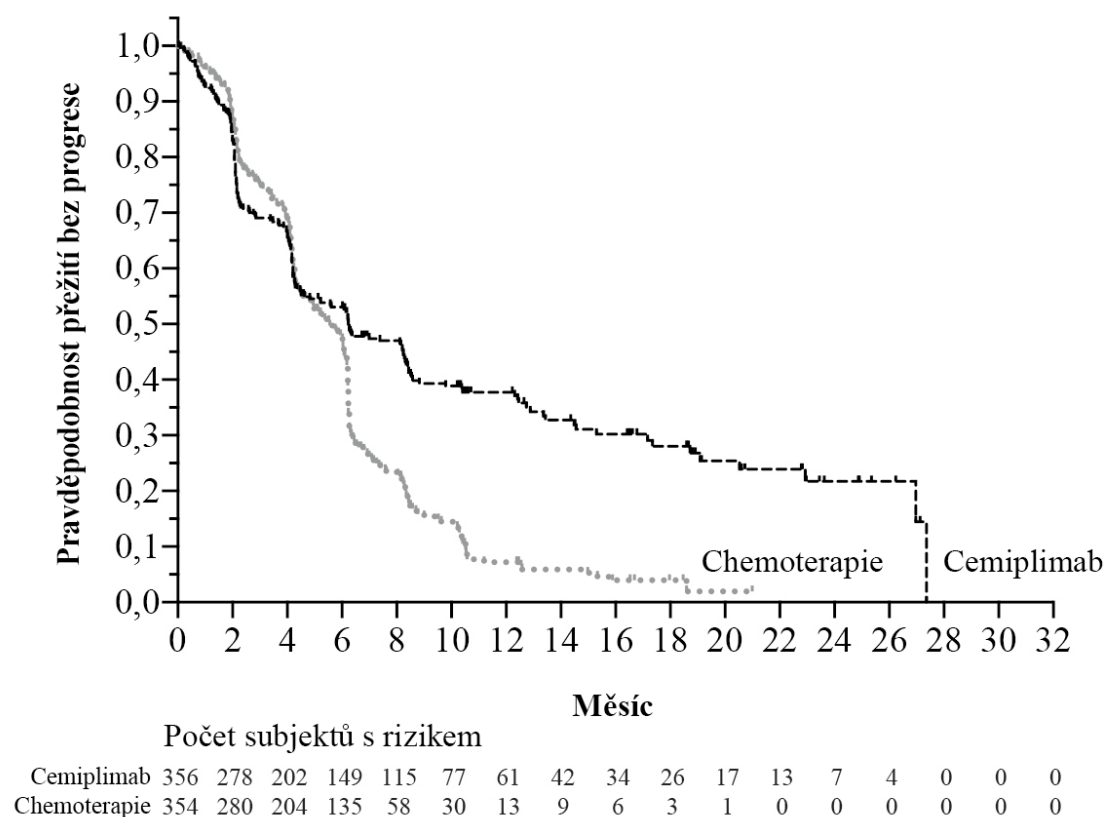
d. Založeno na dvoustranné p-hodnotě

e. Založeno na Clopperově-Pearsonově přesném intervalu spolehlivosti

Obrázek 2: OS ve Studii 1624 u NSCLC



Obrázek 3: PFS ve Studii 1624 u NSCLC



První linie léčby NSCLC cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny

Účinnost a bezpečnost cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny byly hodnoceny ve Studii 16113, randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii u 466 pacientů s lokálně pokročilým NSCLC, kteří nebyli kandidáty na definitivní chemoradiaci nebo s metastazujícím NSCLC, bez ohledu na stav exprese PD-L1 v nádoru a kteří nepodstoupili předchozí systémovou léčbu metastazujícího NSCLC. Testování na jiné aberace nádorového genomu než EGFR, ALK nebo ROS1 nebylo pro zařazení do Studie 16113 povinné.

Studie vyloučila pacienty s aberacemi nádorového genomu kódujícího EGFR, ALK nebo ROS1; zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi; aktivní infekcí hepatitidou B nebo hepatitidou C, nekontrolovanou infekcí HIV nebo pacienty, kteří mají nebo měli autoimunitní onemocnění, které vyžadovalo systémovou terapii. Pacienti s anamnézou mozkových metastáz mohli být zařazeni, pokud byli adekvátně léčeni a neurologicky se vrátili k výchozí hodnotě alespoň 2 týdny před randomizací. Radiologické potvrzení stability nebo odpovědi nebylo požadováno.

Randomizace byla stratifikována podle histologie (nespinocelulární vs. spinocelulární) a exprese PD-L1 (<1 % vs 1 % až 49 % vs ≥50 %) hodnocené testem VENTANA PD-L1 (SP263). Pacienti byli randomizováni (2:1) buď do skupiny léčené cemiplimabem v dávce 350 mg intravenózně každé 3 týdny po dobu 108 týdnů plus chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny po dobu 4 cyklů, nebo do skupiny s placebem podávaným intravenózně každé 3 týdny po dobu 108 týdnů plus chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny po dobu 4 cyklů.

Léčba cemiplimabem nebo placebem pokračovala až do progresu onemocnění definovaného RECIST 1.1, nepříjemné toxicity nebo až do 108 týdnů. Léčba chemoterapií byla podávána po dobu 4 cyklů, s následnou udržovací léčbou pemetrexedem podle klinického stavu pacienta nebo do progresu onemocnění definovaného RECIST 1.1 nebo nepříjemné toxicity. Chemoterapie ve Studii 16113 se skládala z léčby karboplatinou nebo cisplatinou v kombinaci s paklitaxelem nebo pemetrexedem s povinnou udržovací léčbou u režimů s pemetrexedem. Hodnocení stavu nádoru bylo

prováděno každých 9 týdnů počínaje týdnem 9 během roku 1 a každých 12 týdnů počínaje týdnem 55 během roku 2. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry hodnocenými zaslepenou IRC pomocí RECIST 1.1, byly přežití bez progresu (PFS) a výskyt objektivní odpovědi (ORR).

Ze 466 pacientů mělo 327 (70 %) nádory exprimující PD-L1 ($u \geq 1$ % nádorových buněk). Z toho bylo 217 pacientů ve skupině s cemiplimabem s chemoterapií a 110 pacientů ve skupině s placebem a chemoterapií. Výchozími charakteristikami 327 pacientů s nádory exprimujícími PD-L1 $u \geq 1$ % nádorových buněk byly: medián věku 62 let (38 % bylo ve věku 65 let nebo více), 83 % mužů, 87 % pacientů bílé rasy, ECOG skóre výkonnosti 0 a 1 u 16 % resp. 83 % a 6 % pacientů s anamnézou mozkových metastáz; 51 % pacientů byli současní kuřáci, 34 % pacientů byli dřívější kuřáci a 15 % pacientů nikdy nekouřilo (méně než 100 cigaret za život). Charakteristiky onemocnění byly lokálně pokročilé (14 %), metastazující (86 %), spinocelulární histologie (45 %) a nespinoceulární histologie (55 %).

Při primární analýze u celkové populace s mediánem doby sledování 16,4 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k léčbě cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií.

Výsledky účinnosti u pacientů s nádory exprimujícími PD-L1 ≥ 1 % jsou uvedeny v tabulce 7 a na obrázku 4 a obrázku 5.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti léčby nemalobuněčného karcinomu plic ve Studii 16113 (pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1 %)^a

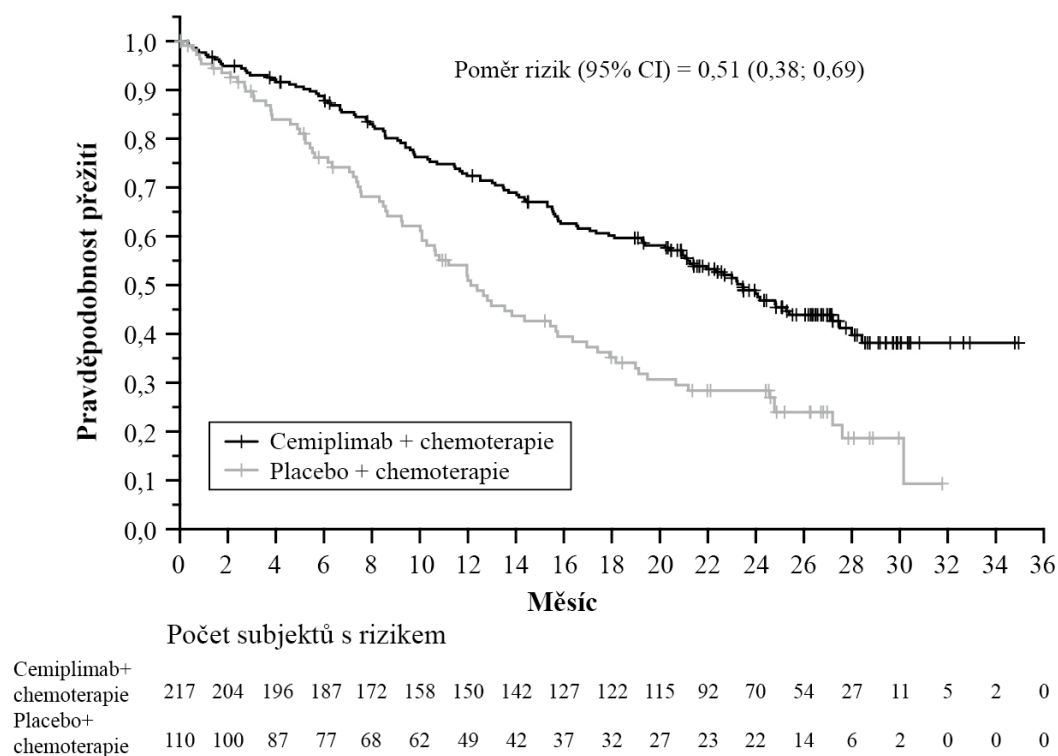
Cílové parametry ^a	cemiplimab a chemoterapie n=217	placebo a chemoterapie n=110
Celkové přežití (OS)		
Úmrtí, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Medián v měsících (95% CI) ^b	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Přežití bez progresu (PFS)		
Události, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Medián v měsících (95% CI) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Výskyt objektivní odpovědi (ORR) (%)^e		
ORR (95% CI) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Úplná odpověď (CR)	2,8	0
Částečná odpověď (PR)	45,2	22,7
Délka trvání odpovědi (DOR)		
Medián v měsících ^b (rozsah)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

CI: interval spolehlivosti; NE: nelze hodnotit; +: označuje pokračování při posledním hodnocení (uzávěrka dat 14. června 2021)

- a. Medián doby sledování: cemiplimab a chemoterapie: 15,9 měsíců, placebo a chemoterapie: 16,1 měsíce
- b. Založeno na Kaplan-Meierových odhadech
- c. Založeno na stratifikovaném modelu proporcionálních rizik
- d. Založeno na Clopperově-Pearsonově přesném intervalu spolehlivosti

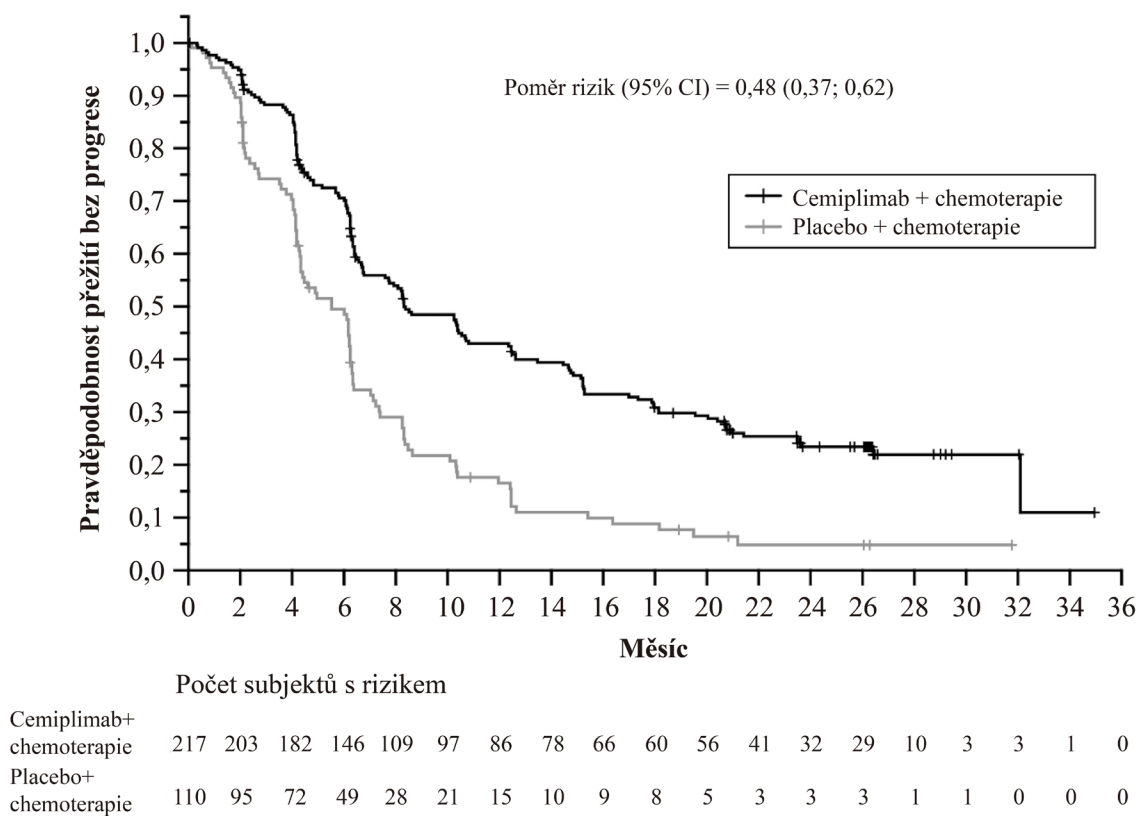
V době předem specifikované závěrečné analýzy vykazovali pacienti s nádory exprimujícími PD-L1 ≥ 1 %, randomizovaní k léčbě cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií, s mediánem doby sledování 27,9 měsíců, nadále klinicky významné přežití a přínos přežití bez progresu ve srovnání se samotnou chemoterapií.

Obrázek 4: OS ve Studii 16113 u NSCLC (pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1 % – (závěrečná analýza)^a



^a. Na základě závěrečné analýzy OS (uzávěrka dat 14. června 2022)

Obrázek 5: PFS ve Studii 16113 u NSCLC (pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1 % – (závěrečná analýza)^a



^a. Na základě závěrečné analýzy PFS (uzávěrka dat 14. června 2022)

Karcinom děložního hrdla

Účinnost a bezpečnost cemiplimabu byla hodnocena u pacientek s rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla, u nichž došlo k progresi karcinomu v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po této terapii, s bevacizumabem nebo bez něj, ve Studii 1676, randomizované, otevřené, multicentrické studii. Pacientky byly zařazeny bez ohledu na stav exprese nádorového PD-L1. Ze studie byly vyloučeny pacientky s autoimunitním onemocněním, které vyžadovalo systémovou terapii imunosupresivy během posledních 5 let a předchozí léčbu protilátkami anti-PD-1/PD-L1.

Stratifikační faktory pro analýzu účinnosti byly geografická oblast (Severní Amerika, Asie, zbytek světa) a histologie [spinocelulární karcinom (SCC), adenokarcinom/adenospinocelulární karcinom (AC)]. Randomizace byla stratifikována také podle toho, zda byly pacientky již dříve léčeny bevacizumabem a podle ECOG skóre výkonosti. Pacientky byly randomizovány (1:1) do skupiny léčené cemiplimabem v dávce 350 mg intravenózně každé 3 týdny nebo k intravenózní chemoterapii dle volby zkoušejícího – pemetrexedem, topotekanem, irinotekanem, gemcitabinem nebo vinorelbinem po dobu až 96 týdnů.

Léčba pokračovala až do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo do ukončení plánované léčby. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů po dobu prvních 24 týdnů a poté každých 12 týdnů. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS u pacientek se SCC následované celou populací. Sekundární cílové parametry zahrnovaly PFS, ORR dle kritérií RECIST 1.1 a DOR dle posouzení zkoušejícího.

Medián věku byl 51 let (22 až 87 let); 63 % pacientek bylo bílé rasy, 29 % pacientek byly Asiatky, 3,5 % pacientek byly černošky; 49 % pacientek bylo dříve léčeno bevacizumabem, 47 % mělo ECOG PS 0 a u 53 % pacientek bylo PS podle ECOG 1; 78 % pacientek mělo SCC a 22 % mělo AC, 94 % mělo metastazující onemocnění; 57 % mělo 1 předchozí linii léčby rekurentního nebo metastazujícího onemocnění a 43 % mělo > 1 předchozí linii léčby rekurentního nebo metastazujícího onemocnění. Medián doby sledování v primární analýze celé populace byl 18,2 měsíce.

Cemiplimab prokázal statisticky významné zlepšení OS u SCC i v celé léčené populaci ve srovnání s chemoterapií.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 8, obrázku 6 a obrázku 7.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti léčby karcinomu děložního hrdla ve Studii 1676

Tabulka 6: Výsledky účinnosti léčby karcinoma děložního mdu ve studii T070				
	Spinocelulární karcinom (SCC) (n=477)		Celá populace (n=608)	
Cílové parametry účinnosti	cemiplimab 350 mg každé 3 týdny (n=239)	chemoterapie (n=238)	cemiplimab 350 mg každé 3 týdny (n=304)	chemoterapie (n=304)
Celkové přežití (OS) ^a				
Úmrtí, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Medián (měsíce) (95% CI) ^b	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-hodnota ^d	0,00306		0,00011	
Přežití bez progresse (PFS) ^a				
Události, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Medián v měsících (95% CI) ^b	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Poměr rizik (95% CI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	

p-hodnota ^d	0,00026		0,00048	
Výskyt objektivní odpovědi (%) ^a				
ORR (95% CI) ^c	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Délka trvání odpovědi (DOR) ^a	n=42	n=16	n=50	n=19
Medián (měsíce) ^b (95% CI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Medián doby sledování: 18,2 měsíce (uzávěrka dat 4. ledna 2021)

b. Založeno na Kaplan-Meierových odhadech

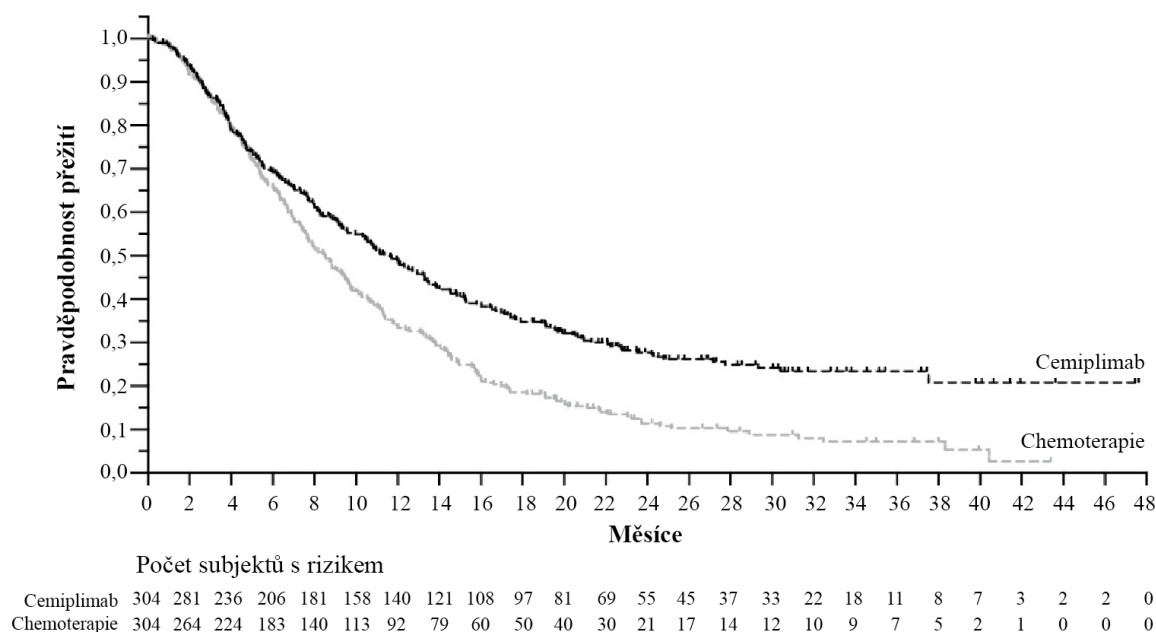
c. Založeno na stratifikovaném modelu proporcionálních rizik stratifikováno podle histologie a geografické oblasti

d. Založeno na jednostranné p-hodnotě na stratifikovaném modelu proporcionálních rizik (cemiplimab vs chemoterapie)

e. Založeno na Clopperově-Pearsonově přesném intervalu spolehlivosti

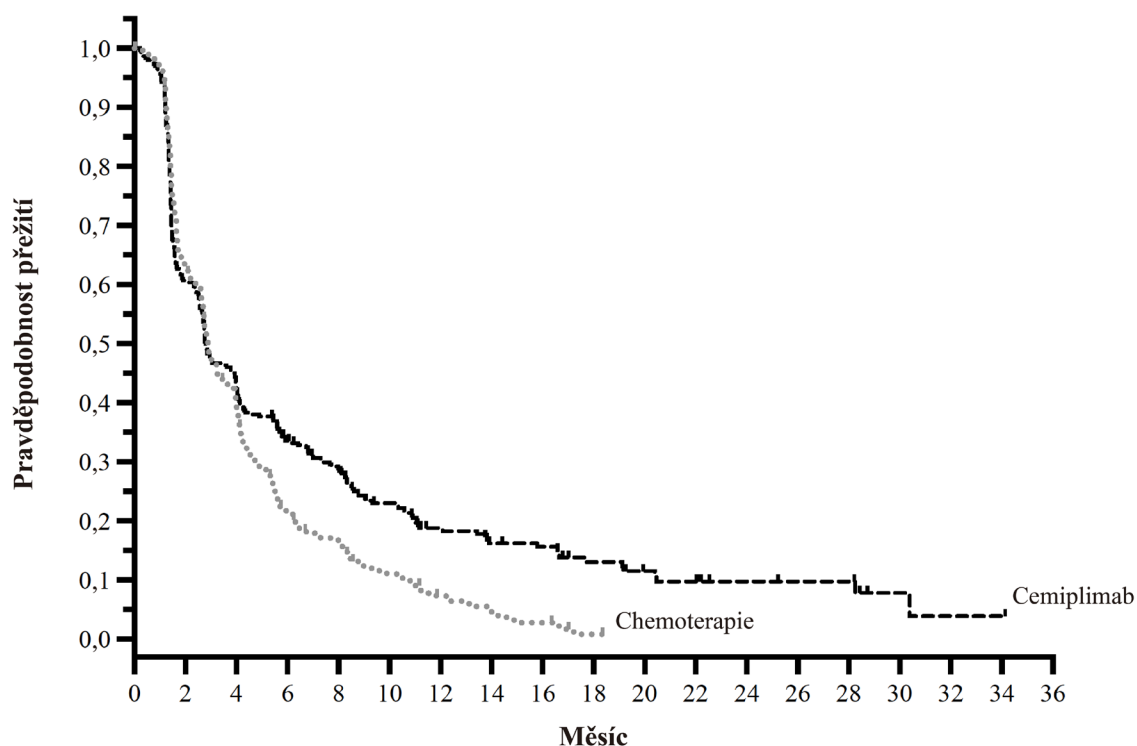
V aktualizované analýze OS (uzávěrka dat 4. ledna 2022), s mediánem doby sledování 30,2 měsíce ukázal cemiplimab pokračující přínos pro přežití ve srovnání s chemoterapií (poměr rizik (HR): 0,66; 95% CI [0,55; 0,79]) (viz obrázek 6).

Obrázek 6: OS ve Studii 1676 u karcinomu děložního hrdla – celá populace (aktualizovaná analýza)^a



a. Na základě výsledků aktualizované analýzy OS, která byla provedena rok po primární analýze.

Obrázek 7: PFS ve Studii 1676 u karcinomu děložního hrdla – celá populace (primární analýza)



Počet subjektů s rizikem

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

Analýzy podskupin:

V analýze podskupin celkového přežití podle histologie na základě aktualizované exploratorní analýzy OS byl HR pro skupinu SCC 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85) a HR pro skupinu AC byl 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81).

V rámci podskupin byla provedena exploratorní analýza přežití dle stavu exprese PD-L1 nádorových buněk (TC) pomocí testu VENTANA PD-L1 SP263 Assay. Ze 608 zařazených pacientek bylo 42 % vzorků testováno na PD-L1. Mezi těmito vzorky mělo 64 % PD-L1 ≥ 1 % a 36 % mělo PD-L1 < 1 %. Při aktualizované exploratorní analýze OS s mediánem doby sledování 30,2 měsíce byl HR pro skupinu PD-L1 ≥ 1 % 0,70 (95% CI: 0,48; 1,01) a HR pro PD-L1 < 1 % skupiny byl 0,85 (95% CI: 0,53; 1,36).

Starší pacienti

Monoterapie

Z 1 281 pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii v klinických studiích bylo 52,2 % (669/1 281) mladších 65 let, 25,9 % (332/1 281) bylo ve věku od 65 let do méně než 75 let a 21,9 % (280/1 281) bylo ve věku 75 let nebo více.

Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v účinnosti. U pacientů ve věku 65 let a více byl zaznamenán trend k vyšší frekvenci závažných nežádoucích účinků a ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty mladšími 65 let léčenými cemiplimabem v monoterapii.

Kombinovaná léčba

Z 312 pacientů léčených cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií bylo 59 % (184/312) mladších

65 let, 35,3 % (110/312) bylo ve věku 65 do méně než 75 let a 5,8 % (18/312) bylo ve věku 75 let nebo více.

Mezi staršími a mladšími pacienty léčenými cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

Pediatrická populace

Účinnost, bezpečnost a farmakokinetika cemiplimabu byly hodnoceny u 57 dětských a mladých dospělých pacientů s relabovanými nebo refrakterními solidními nádory a nádory CNS, nově diagnostikovaným difuzním intrinsickým pontinním gliomem (DIPG), nově diagnostikovaným high-grade gliomem (HGG) nebo recidivujícím HGG ve studii 1690. Tato studie byla otevřenou multicentrickou studií a skládala se ze dvou paralelně probíhajících fází, fáze 1 a fáze účinnosti.

Ve fázi 1 byla hodnocena bezpečnost a farmakokinetika monoterapie cemiplimabem u 25 pacientů (0 až méně než 18 let): 8 pacientů s relabovanými nebo refrakterními solidními nádory a 17 pacientů s relabovanými nebo refrakterními nádory CNS. Šestnáct pacientů se solidním nádorem nebo nádorem CNS dostávalo cemiplimab v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a 9 pacientů s nádory CNS dostávalo cemiplimab v dávce 4,5 mg/kg každé 2 týdny. Ve fázi účinnosti byla hodnocena účinnost a bezpečnost cemiplimabu v kombinaci s radioterapií u 32 pacientů (3 až 25 let) s nádory CNS: u 11 pacientů s nově diagnostikovaným DIPG, 12 pacientů s nově diagnostikovaným HGG a 9 pacientů s recidivujícím HGG. Všichni pacienti ve věku 12 let a starší dostávali cemiplimab v dávce 3 mg/kg a pacienti ve věku 3 až méně než 12 let dostávali cemiplimab v dávce 4,5 mg/kg každé 2 týdny. Cemiplimab byl podáván 30minutovou intravenózní infuzí.

Účinnost cemiplimabu v kombinaci s radioterapií nebyla u studovaných populací stanovena, protože nebylo prokázáno zlepšení OS ani PFS oproti historickým údajům.

Nebyla zjištěna žádná nová rizika ani bezpečnostní signály.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Údaje o koncentraci shromážděné od 1 063 pacientů s různými solidními tumory, kteří dostávali cemiplimab intravenózně, byly spojeny v populační FK analýze.

Při dávce 350 mg Q3W se průměrná koncentrace cemiplimabu v rovnovážném stavu pohybovaly mezi C_{trough} 59 mg/l a koncentrace na konci infuze (C_{max}) 171 mg/l. Expozice v rovnovážném stavu je dosaženo po přibližně 4 měsících léčby.

Expozice cemiplimabu v ustáleném stavu u pacientů se solidními nádory je při dávce 350 mg Q3W a 3 mg/kg Q2W podobná.

U pacientů s vysoce rizikovým CSCC byly vytvořeny průměrné simulované koncentrace pomocí aktualizovaného populačního FK modelu a 1 000 virtuálních pacientů na režim. U těchto pacientů při dávce 350 mg Q3W po dobu 12 týdnů následované dávkou 700 mg Q6W po dobu dalších 36 týdnů se průměrné koncentrace cemiplimabu v ustáleném stavu pohybovaly mezi C_{trough} 52,5 mg/l a koncentrací na konci infuze (C_{max}) 233 mg/l, zatímco při dávce 350 mg Q3W po dobu 48 týdnů se průměrné koncentrace cemiplimabu v ustáleném stavu pohybovaly mezi C_{trough} 66,3 mg/l a koncentrací na konci infuze (C_{max}) 154 mg/l.

Absorpce

Cemiplimab se podává intravenózně, a proto je jeho biologická dostupnost úplná.

Distribuce

Cemiplimab se primárně distribuuje v cévním systému s distribučním objemem v rovnovážném stavu (V_{ss}) 5,9 l. Medián T_{max} nastává na konci 30minutové infuze.

Biotransformace

Specifické studie metabolismu nebyly prováděny, protože cemiplimab je protein. Očekává se, že cemiplimab se degraduje na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Clearance cemiplimabu je lineární v dávkách 1 mg/kg až 10 mg/kg každé dva týdny. Clearance cemiplimabu po první dávce je přibližně 0,25 l/den. Ukazuje se, že celková clearance se časem snižuje o přibližně 11 %, důsledkem čehož je clearance v rovnovážném stavu (Cl_{ss}) 0,22 l/den; snížení Cl se nepovažuje za klinicky relevantní. Poločas v rámci intervalu dávkování v ustáleném stavu je 22 dní.

Linearita/nelinearita

U režimů dávkování 1 mg/kg až 10 mg/kg každé 2 týdny byla pozorovaná farmakokinetika cemiplimabu lineární a úměrná dávce, což ukazuje na nasycení systémové cílové cesty.

Zvláštní populace

Populační FK analýza naznačuje, že na expozici cemiplimabu nemají klinicky významný vliv následující faktory: věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasa, typ rakoviny, hladina albuminu, porucha funkce ledvin a lehká až středně těžká porucha funkce jater.

Pediatrická populace

Farmakokinetika u pediatrických pacientů byla odhadnuta na základě aktualizovaného populačního FK modelu obsahujícího FK data od 1 227 dospělých s různými solidními nádory, kteří dostávali intravenózní monoterapii cemiplimabem, sloučená s FK daty od 55 pediatrických až mladých dospělých pacientů ve věku 1 až 24 let, kteří dostávali cemiplimab intravenózně v dávce 3 mg/kg nebo 4,5 mg/kg každé 2 týdny, s radioterapií nebo bez ní. Expozice u pediatrických pacientů byla srovnatelná s expozicí u dospělých, kteří dostávali cemiplimab intravenózně v dávce 350 mg každé 3 týdny, přičemž mírně vyšší expozice byla pozorována u pediatrických pacientů ve věku 0 až méně než 12 let, kteří dostávali 4,5 mg/kg každé 2 týdny. Celkově byl nejnižší předpokládaný medián C_{trough,ss} a nejvyšší C_{max,ss} u všech pediatrických pacientů v rozmezí pozorovaném u dospělých pacientů, kteří dostávali 350 mg intravenózně každé 3 týdny.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na expozici cemiplimabu byl hodnocen populační FK analýzou u pacientů s lehkou (Cl_{cr} 60 až 89 ml/min; n= 396), středně těžkou (Cl_{cr} 30–59 ml/min; n= 166) nebo těžkou (Cl_{cr} 15–29 ml/min; n= 7) poruchou funkce ledvin. Mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly v expozici cemiplimabu. Cemiplimab nebyl studován u pacientů s Cl_{cr} <21 ml/min (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na expozici cemiplimabu byl hodnocen populační FK analýzou u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (n= 22) (celkový bilirubin [TB] vyšší než 1,0- až 1,5násobek horní hranice normálu hodnot [HHN] a jakákoli hodnota aspartátaminotransferázy [AST]) a pacientů se středně těžkou poruchou jater (n=3) (celkový bilirubin >1,5násobek HHN až 3,0násobek HHN) a jakákoli hodnota AST); v expozici cemiplimabu v porovnání s pacienty s normální funkcí jater nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl cemiplimab studován. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení dávkování (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K testování potenciální kancerogenity nebo genotoxicity cemiplimabu nebyly prováděny žádné studie. U cemiplimabu nebyly prováděny studie reprodukce na zvířatech (viz bod 4.6). V literatuře se uvádí, že signální cesta PD-1/PD-L1 hraje úlohu v podpoře těhotenství udržením imunologické tolerance, a studie ukázaly, že blokáda receptoru PD-1 má za následek předčasné ukončení těhotenství. U myši i opic bylo prokázáno zvýšení spontánních potratů a/nebo resorpce u zvířat s omezenou expresí PD-L1 (knockoutované nebo monoklonální protilátky proti PD-1/PD-L1). Tyto živočišné druhy mají podobné rozhraní matka-plod jako člověk.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Prolin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
4 roky

Po otevření

Po otevření se léčivý přípravek musí ihned naředit a použít pro infuzi (viz bod 6.6 návod k ředění léčivého přípravku před podáním).

Po přípravě infuze

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Pokud se naředěný roztok nepodá okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána následovně:

- při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nepřesahující 8 hodin od doby přípravy infuze do ukončení infuze
nebo
- v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nepřesahující 10 dnů od doby přípravy infuze do ukončení infuze. Před podáním nechte naředěný roztok ohřát na pokojovou teplotu.

Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek LIBTAYO se dodává v 10ml čiré injekční lahvičce ze skla třídy 1, s šedou chlorbutylovou zátkou FluroTec a těsnícím uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava a podání

- Před podáním léčivý přípravek vizuálně zkontrolujte na přítomnost částic a změny zbarvení. Přípravek LIBTAYO je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok, který může obsahovat stopová množství průsvitných až bílých částic.
- Jestliže je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje cizorodé částice kromě několika málo průsvitných až bílých částic, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Injekční lahvičku neprotřepávejte.
- Z injekční lahvičky přípravku LIBTAYO odeberte 7 ml (350 mg) a přeneste je do vaku pro intravenózní infuzi obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Naředěný roztok jemným obracením promíchejte. Roztok neprotřepávejte. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být mezi 1 mg/ml až 20 mg/ml. Pro 700 mg dávky použijte 2 injekční lahvičky.
- Přípravek LIBTAYO se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut přes intravenózní linku obsahující sterilní, nepyrogenní, in-line nebo add-on filtr s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 mikronů až 5 mikronů).
- Stejnou infuzní linkou společně nepodávejte žádné jiné léčivé přípravky.

Přípravek LIBTAYO je určen jen k jednorázovému podání. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1376/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. června 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku LIBTAYO na trh v každém členském státě musí MAH s národní lékovou agenturou odsouhlasit obsah a formát vzdělávacího programu, včetně způsobu komunikace, distribuce a dalších aspektů.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby v každém členském státě, kde bude přípravek LIBTAYO uveden na trh, všichni lékaři a pacienti/ošetřovatelé, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat a používat přípravek LIBTAYO, měli přístup k následujícímu vzdělávacímu balíčku:

- **Karta pacienta**

- **Karta pacienta** musí obsahovat následující klíčové informace:
 - Varovné upozornění pro lékaře, kteří budou pacienta ošetřovat, a to za jakýchkoli okolností, včetně akutních stavů, že pacient je léčen přípravkem LIBTAYO.
 - Popis hlavních příznaků imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (pneumonitida, kolitida, hepatitida, endokrinopatie, imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky, nefritida nebo další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky), reakcí spojených s podáním infuze, a nutnost okamžitého informování ošetřujícího lékaře, pokud se příznaky objeví.
 - Kontaktní údaje na lékaře předepisujícího přípravek LIBTAYO.
 - Důležitost nesnažit se sami léčit jakékoli příznaky bez předchozí konzultace s lékařem.
 - Nutnost mít kartu pacienta neustále u sebe a ukázat ji při všech návštěvách u jiných lékařů, než je předepisující lékař (např. lékaři na pohotovosti).
 - Připomenutí, že všechny známé nežádoucí účinky nebo všechna podezření na nežádoucí účinky mohou být také hlášeny místním regulačním orgánům.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok
cemiplimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 50 mg cemiplimabu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, prolin, polysorbát 80, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok
350 mg/7 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1376/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

LIBTAYO 350 mg sterilní koncentrát
cemiplimab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

350 mg/7 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok cemiplimab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste během léčby u sebe měl(a) Kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek LIBTAYO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LIBTAYO podáván
3. Jak se přípravek LIBTAYO podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek LIBTAYO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek LIBTAYO a k čemu se používá

Přípravek LIBTAYO je protinádorový léčivý přípravek obsahující léčivou látku cemiplimab, což je monoklonální protilátka.

Přípravek LIBTAYO se používá u dospělých pacientů k léčbě:

- určitého typu nádorového onemocnění kůže nazývaného pokročilý spinocelulární karcinom kůže (anglická zkratka je CSCC),
- určitého typu nádorového onemocnění kůže nazývaného pokročilý bazocelulární karcinom (anglická zkratka je BCC), který byl léčen inhibitory signální dráhy Hedgehog a tato léčba nebyla dostatečně účinná nebo nebyla dobře snášena.
- určitého typu nádorového onemocnění nazývaného pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC).
- určitého typu nádorového onemocnění nazývaného karcinom děložního hrdla, který se zhoršil v průběhu chemoterapie nebo po chemoterapii.

Přípravek LIBTAYO se používá po operaci k prevenci návratu CSCC (adjuvantní léčba).

Přípravek LIBTAYO může být při léčbě NSCLC podáván v kombinaci s chemoterapií. Je důležité, abyste si přečetl(a) rovněž příbalové informace o konkrétní chemoterapii, kterou možná dostáváte. Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

Přípravek LIBTAYO působí tím, že Vašemu imunitnímu systému pomáhá bojovat s rakovinou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek LIBTAYO používat

Přípravek LIBTAYO Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na cemiplimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), nebo si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek LIBTAYO podán.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku LIBTAYO se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky)
- jste podstoupil(a) transplantaci orgánu nebo pokud jste podstoupil(a) nebo máte podstoupit transplantaci kostní dřeně od cizího dárce (alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk)
- máte problémy s plícemi nebo s dýcháním
- máte problémy s játry
- máte problémy s ledvinami
- máte diabetes (cukrovku)
- máte jakékoli jiné onemocnění.

Přípravek LIBTAYO působí na imunitní systém. Může způsobit zánět v částech těla. Riziko těchto nežádoucích účinků může být vyšší, pokud již máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky). Mohou se rovněž vyskytnout častá vzplanutí autoimunitního onemocnění, která jsou ve většině případů mírná.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká nebo nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek LIBTAYO podán.

Věnujte pozornost nežádoucím účinkům

Přípravek LIBTAYO může způsobit některé závažné nežádoucí účinky, které musíte svému lékaři okamžitě nahlásit. Tyto problémy se mohou vyskytnout kdykoli během léčby nebo dokonce po ukončení léčby. Ve stejnou dobu se u Vás může vyskytnout více než jeden nežádoucí účinek.

Tyto závažné nežádoucí účinky zahrnují:

- kožní problémy
- problémy s plícemi (zápal plic)
- střevní problémy (zánět tlustého střeva)
- problémy s játry (zánět jater)
- problémy se žlázami produkujícími hormony – zejména se štítnou žlázou, podvěskem mozkovým, nadledvinami a slinivkou břišní
- cukrovka (diabetes) 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (kyselina v krvi v důsledku diabetu)
- problémy s ledvinami (zánět ledvin a selhání ledvin)
- problémy centrálního nervového systému (například zánět mozkových blan)
- reakce spojené s podáním infuze
- svalové problémy (zánět svalů nazývaný myozitida)
- zánět srdečního svalu (myokarditida)
- onemocnění, při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho jinak normálních buněk bojujících s infekcí zvaných histiocyty a lymfocyty, které mohou způsobit různé příznaky (hemofagocytující lymfohistiocytóza) (seznam známek a příznaků viz „Možné nežádoucí účinky“)
- zánět slinivky břišní, který může zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení (pankreatitida)
- problémy v jiných částech těla (viz „Možné nežádoucí účinky“)

Během léčby přípravkem LIBTAYO věnujte těmto nežádoucím účinkům pozornost. Přečtěte si část „Možné nežádoucí účinky“ v bodu 4. Pokud se u Vás některý z těchto účinků objeví, ihned se poraďte se svým lékařem.

Lékař Vám může dát jiné léky, aby zastavil závažnější reakce a zmírnil Vaše příznaky. Lékař může také odložit podání další dávky přípravku LIBTAYO nebo léčbu ukončit.

Děti a dospívající

Přípravek LIBTAYO se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a LIBTAYO

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, zejména pokud užíváte nebo jste užíval(a) některý z následujících léků:

- přípravek k léčbě rakoviny nazývaný idelalisib;
- přípravky, které potlačují funkci imunitního systému (obranyschopnost) – například kortikosteroidy, jako je prednison. Tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku LIBTAYO. Nicméně, jakmile jste léčen(a) přípravkem LIBTAYO, lékař Vám může předepsat kortikosteroidy, aby se zmírnily projevy nežádoucích účinků, které se mohou objevit během léčby přípravkem LIBTAYO.

Těhotenství

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Přípravek LIBTAYO může poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Pokud během léčby přípravkem LIBTAYO otěhotníte, ihned informujte svého lékaře.
- Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou metodu antikoncepce, abyste zabránila otěhotnění:
 - po dobu léčby přípravkem LIBTAYO a
 - nejméně 4 měsíce po poslední dávce.
- Poraďte se s lékařem o metodách antikoncepce, kterou musíte během této doby používat.

Kojení

- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám tento přípravek bude podán.
- Po dobu léčby přípravkem LIBTAYO a nejméně 4 měsíce po poslední dávce nekojte.
- Není známo, zda přípravek LIBTAYO přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

LIBTAYO nemá žádný nebo má jen malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se cítíte unaven(a), neříďte ani neobsluhujte žádné stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek LIBTAYO obsahuje prolin

Tento léčivý přípravek obsahuje 105 mg prolinu v jedné 7ml injekční lahvičce, což odpovídá 15 mg/ml. Prolin může být škodlivý pro pacienty s hyperprolinemií, vzácnou genetickou poruchou, při níž se v těle hromadí prolin. Pokud máte hyperprolinemií, nepoužívejte tento přípravek, pokud Vám to lékař nedoporučil.

Přípravek LIBTAYO obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 14 mg polysorbátu 80 v jedné 7ml injekční lahvičce, což odpovídá 2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli známé alergie.

3. Jak se přípravek LIBTAYO používá

- Přípravek LIBTAYO Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice – pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou rakoviny.
- Přípravek LIBTAYO se podává kapačkou do žíly (intravenózní infuze).
- Infuze bude trvat asi 30 minut.

Kolik přípravku Vám bude podáno

Přípravek LIBTAYO se obvykle podává v dávce 350 mg každé 3 týdny.

Pokud se podává jako prevence návratu CSCC po operaci, může být léčba podávána v dávce 350 mg každé 3 týdny po dobu 48 týdnů nebo v dávce 350 mg každé 3 týdny po dobu 12 týdnů následované dávkou 700 mg každých 6 týdnů po dobu celkem 48 týdnů.

Lékař rozhodne, kolik přípravku LIBTAYO dostanete a kolik léčebných cyklů budete potřebovat.

Během léčby Vám lékař bude provádět krevní testy, aby mohl kontrolovat některé nežádoucí účinky.

Jestliže se nedostavíte k podání dávky

Ihned zavolejte svému lékaři, abyste si sjednal(a) jiný termín. Je velmi důležité, abyste dávku tohoto přípravku nevynechal(a).

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek LIBTAYO

Léčbu přípravkem LIBTAYO neukončujte, pokud jste to neprobral(a) se svým lékařem. Je to proto, že ukončení léčby může zastavit účinek přípravku.

Karta pacienta

Informace z této příbalové informace naleznete v kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste si kartu pacienta ponechal(a) a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo osobám, které o Vás pečují.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař s Vámi tyto účinky probere a vysvětlí Vám rizika a přínosy Vaší léčby.

Přípravek LIBTAYO působí na Váš imunitní systém a může vyvolat zánět v některých částech Vašeho těla (viz onemocnění uvedená v bodu 2 v odstavci „Věnujte pozornost nežádoucím účinkům“). Zánět může způsobit závažné poškození Vašeho těla a může vyžadovat léčbu nebo ukončení léčby přípravkem LIBTAYO. Některé zánětlivé stavy mohou také vést k úmrtí.

Jestliže se u Vás objeví některé z následujících známek nebo příznaků, nebo jestliže se zhorší, **vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc:**

- **Koží problémy**, jako je vyrážka nebo svědění, tvorba puchýřů na kůži nebo vředů v ústech nebo na jiných sliznicích.
- **Problémy s plícemi (zápal plic)**, jako je nový nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi.
- **Střevní problémy (zánět tlustého střeva)**, jako je častý průjem, mnohdy s krví nebo hlenem, větší pohyby střev než obvykle, černá nebo dehtovitá stolice a silná bolest nebo citlivost břicha.
- **Problémy s játry (zánět jater)**, jako je zežloutnutí kůže nebo bělma očí, silný pocit na zvracení nebo zvracení, bolest na pravé straně břicha, ospalost, tmavá moč (barvy čaje), krvácení nebo tvorba podlitin, ke kterým dochází snáze než obvykle a menší pocit hladu než obvykle.
- **Problémy žláz produkujících hormony**, jako je neustupující bolest hlavy nebo neobvyklá bolest hlavy, rychlé bušení srdce, zvýšené pocení, pocit většího chladu nebo horka než obvykle, velká únava, závratě nebo mdloby, nárůst nebo úbytek tělesné hmotnosti, pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, vypadávání vlasů, zácpa, zhrubnutí hlasu, velmi nízký krevní tlak, častější močení než obvykle, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, změny nálady nebo chování (například snížená sexuální touha, podrážděnost nebo zapomnětivost).
- **Příznaky cukrovky (diabetu) 1. typu nebo diabetická ketoacidóza**, jako jsou pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější potřeba močení, úbytek tělesné hmotnosti a pocit únavy nebo nevolnost, bolest břicha, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá ospalost, sladká vůně dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo změna zápachu moči nebo potu.
- **Problémy s ledvinami (zánět ledvin a selhání ledvin)**, například menší potřeba močení než obvykle, krev v moči, otok kotníků a menší pocit hladu než obvykle.

- **Reakce spojené s podáním infuze (někdy mohou být závažné nebo život ohrožující),** jako je zimnice, třes nebo horečka, svědění nebo vyrážka, zarudnutí nebo otok obličeje, dušnost nebo sípání, pocit závratě nebo pocit na omdlení a bolest zad či krku, pocit na zvracení, zvracení nebo bolest břicha.
- **Problémy v dalších částech těla,** jako jsou
 - **Problémy nervového systému,** jako je bolest hlavy nebo ztuhlý krk, horečka, pocit únavy nebo slabosti, zimnice, zvracení, zmatenost, problémy s pamětí nebo pocit ospalosti, křeče (epileptické záchvaty), vidění nebo slyšení věcí, které neexistují (halucinace), závažná svalová slabost, brnění, necitlivost, slabost nebo pálivá bolest v rukách nebo nohách, ochrnutí končetin.
 - **Problémy se svaly a klouby** jako jsou bolest kloubu nebo otok, svalová bolest, slabost nebo ztuhlost.
 - **Oční problémy** jako jsou změny zraku, bolest nebo zarudnutí očí, citlivost na světlo.
 - **Srdeční a oběhové problémy** jako jsou změny srdečního rytmu, rychlý tep nebo pocit vynechávání tepů nebo bušení srdce, bolest na hrudi, dušnost.
 - **Další:** suchost v mnoha částech těla od úst po oči, nos, krk a povrch kůže, modřiny na kůži nebo krvácení, zvětšená játra a/nebo slezina, zvětšené mízní uzliny.

V klinických studiích u pacientů léčených samotným cemiplimabem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pocit únavy
- bolest svalů nebo bolest kostí
- vyrážka
- průjem (řidká stolice)
- snížený počet červených krvinek
- pocit na zvracení
- snížený pocit hladu
- svědění
- zácpa
- kašel
- bolest břicha
- infekce horních cest dýchacích

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- zvracení
- dušnost
- horečka
- infekce močových cest
- bolest hlavy
- otok (edém)
- problémy se štítnou žlázou (hypertyreóza a hypotyreóza)
- vysoký krevní tlak
- zvýšené jaterní enzymy v krvi
- hrubé, šupinaté nebo zrohovatělé ložisko na kůži (aktinická keratóza)
- kašel, zápal plic
- reakce spojené s infuzí
- zánět jater
- zánět střev (průjem, častější stolice než obvykle, černá nebo dehtovitá stolice, silná bolest nebo citlivost břicha)
- zánět v ústech
- abnormální test funkce ledvin
- zánět nervů způsobující brnění, necitlivost, slabost nebo pálivou bolest rukou nebo nohou
- zánět ledvin

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- bolest kloubů, otoky, polyartritida (zánětlivé postižení více kloubů) a kloubní výpotek (zvýšení množství kloubní tekutiny)
- modřiny na kůži nebo krvácení
- zánět štítné žlázy
- zánět srdečního svalu, který se může projevovat jako dušnost, nepravidelný srdeční tep, pocit únavy nebo bolest na hrudi
- snížené vylučování hormonů produkovaných nadledvinami
- svalová slabost
- zánět podvěsku mozkového, žlázy nacházející se na spodině mozku
- zánět obalu srdce (osrdečníku)
- suchost v mnoha částech těla, od úst po oči, nos, krk a horní vrstvy kůže
- zánět svalů, který může zahrnovat bolest nebo svalovou slabost (myozitida) a může být spojen s vyrážkou (dermatomyozitida)
- zánět žaludeční sliznice
- bolest nebo ztuhlost svalů (polymyalgia rheumatica)
- zánět slinivky břišní (pankreatitida). Mezi známky a příznaky patří bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- zánět mozkových blan a míšních obalů, obvykle vyvolaný infekcí
- cukrovka 1. typu, která může zahrnovat větší pocit hladu nebo žízně než obvykle, častější potřebu močení, ztrátu tělesné hmotnosti a pocit únavy nebo diabetickou ketoacidózu
- bolest očí, podráždění, svědění nebo zarudnutí, zánět, rozmazané vidění, nepříjemná citlivost na světlo (uveitida a keratitida)
- stav, kdy svaly zeslábnou a snadno se unaví, bolest svalů

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny (frekvence výskytu není známa):

- odmítnutí transplantovaného orgánu
- zánět močového měchýře. Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku
- hemofagocytující lymfohistiocytóza. Onemocnění, při němž Váš imunitní systém vytváří příliš mnoho jinak normálních buněk bojujících s infekcí zvaných histiocyty a lymfocyty. Příznaky mohou zahrnovat zvětšená játra a/nebo zvětšenou slezinu, kožní vyrážku, zvětšené místní uzliny, problémy s dýcháním, snadnou tvorbu modřin, problémy s ledvinami a srdcem
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience).

V klinických studiích u pacientů léčených cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- snížený počet červených krvinek
- vypadávání vlasů
- bolest svalů nebo bolest kostí
- pocit na zvracení
- pocit únavy
- zánět nervů způsobující brnění, necitlivost, slabost nebo pálivou bolest paží nebo nohou
- vysoká hladina cukru v krvi
- menší pocit hladu
- zvýšené jaterní enzymy v krvi
- snížený počet bílých krvinek (neutrofilů)

- zácpa
- snížení počtu krevních destiček
- dušnost
- vyrážka
- zvracení
- úbytek tělesné hmotnosti
- potíže se spánkem
- průjem (řidká stolice)
- nízké hladiny proteinu (bílkoviny) nazývaného „albumin“ v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- abnormální test funkce ledvin
- problémy se štítnou žlázou (hypertyreóza a hypotyreóza, tj. zvýšená nebo snížená činnost štítné žlázy)
- kašel, zánět plic
- svědění
- zánět ledvin
- zánět střev (průjem, častější stolice než obvykle, černá nebo dehtovitá stolice, silná bolest nebo citlivost břicha)
- bolest kloubů, otoky, polyartritida (zánětlivé postižení více kloubů) a kloubní výpotek

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- zánět štítné žlázy
- reakce spojené s infuzí
- cukrovka (diabetes) 1. typu, který může zahrnovat pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější potřebu močení, úbytek tělesné hmotnosti a pocit únavy

Další hlášené nežádoucí účinky (frekvence: není známo):

- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek LIBTAYO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Pokud se naředěný roztok nepodá okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána následovně:

- při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nepřesahující 8 hodin od doby přípravy infuze do ukončení infuze
nebo
- v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu nepřesahující 10 dnů od doby přípravy infuze do ukončení infuze. Před podáním nechte naředěný roztok ohřát na pokojovou teplotu.

Neuchovávejte nespotřebovanou část infuzního roztoku pro další použití. Veškeré nespotřebované části infuzního roztoku se nesmí znovu použít a musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LIBTAYO obsahuje

Léčivou látkou je cemiplimab:

- jeden ml koncentrátu obsahuje 50 mg cemiplimabu.
- jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, prolin, sacharóza, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek LIBTAYO vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek LIBTAYO koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle žlutý sterilní roztok, který může obsahovat stopové množství průsvitných až bílých částic.

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku se 7 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

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

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

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

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Magyarország

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

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

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

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

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

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití

Příprava

- Před podáním vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek, zda neobsahuje částice nebo se nezměnila jeho barva. Přípravek LIBTAYO je čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok, který může obsahovat stopová množství průsvitných až bílých částic.
- Pokud je roztok zakalený, změnil barvu nebo obsahuje jiné částice než stopové množství průsvitných až bílých částic, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Injekční lahvičkou netřepejte.
- Z injekční lahvičky přípravku LIBTAYO odeberte 7 ml (350 mg) a přeneste je do vaku pro intravenózní infuzi obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Naředěný roztok promíchejte mírným obracením. Roztok neprotřepávejte. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být mezi 1 mg/ml až 20 mg/ml. Pro 700 mg dávky použijte 2 injekční lahvičky.
- Přípravek LIBTAYO je určen jen k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Uchovávání naředěného roztoku

Přípravek LIBTAYO neobsahuje konzervační látky.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Pokud se naředěný roztok nepodá okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána následovně:

- při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nepřesahující 8 hodin od doby přípravy infuze do ukončení infuze
nebo
- v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu nepřesahující 10 dnů od doby přípravy infuze do ukončení infuze. Před podáním nechte naředěný roztok ohřát na pokojovou teplotu.

Chraňte před mrazem.

Podání

- Přípravek LIBTAYO je určen k intravenóznímu podání. Podává se formou intravenózní infuze po dobu 30 minut za použití sterilního, nepyrogenního, in-line nebo add-on filtru s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 mikronů až 5 mikronů).
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte současně jiné léčivé přípravky.