

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje cemiplimabum 50 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje cemiplimabum 350 mg v 7 ml roztoku.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až lehce opalescentní, 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.

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 k intoleranci 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 ≥ 50 % nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají:

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

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

K léčbě cemiplimabem v monoterapii mají být pacienti vybráni na základě testování nádorové exprese PD-L1 pomocí validovaného testu (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka

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.

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 podmíněných 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 podmíněné 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 přerušení 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 přerušení léčby.	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu, následovaná postupným snižováním dávky.
Hepatitisida	Stupeň 2 s AST nebo ALT >3 a $\leq 5 \times \text{ULN}$ nebo celkový bilirubin $>1,5$ a $\leq 3 \times \text{ULN}$	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 hepatitisida 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 $>5 \times \text{ULN}$ nebo celkový bilirubin $>3 \times \text{ULN}$	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.	
Tyreoiditida	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 podmíněné kožní reakce nebo jiné imunitně podmíněné 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 podmíněný 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 podmíněné 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 trombocytopenickou purpuru, vaskulitidu, artralgie, artritidu, svalovou slabost, myalgii, polymyalgii rheumatica, Sjögrenův syndrom, keratitidu, stomatitidu, tyreoiditidu)	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 podmíněný 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 – Rekurentní imunitně podmíněný nežádoucí účinek stupně 3 – Perzistentní imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 2 nebo 3, trvající 12 týdnů nebo déle (kromě endokrinopatií) – Nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg nebo méně	Trvalé ukončení léčby.	Úvodní dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu podle klinického stavu, následovaná postupným snižováním dávky.

	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; ULN: 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 podmíněných 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 nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

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 CLCr 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.

Pro pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 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 podmíněné nežádoucí účinky

U cemiplimabu byly pozorovány závažné a fatální imunitně podmíněné nežádoucí účinky (viz bod 4.2 a bod 4.8). Tyto imunitně podmíněné nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv orgánový systém. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se poprvé projeví během léčby cemiplimabem; nicméně imunitně podmíněné nežádoucí účinky se mohou objevit až po ukončení léčby cemiplimabem.

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

Sledujte u pacientů známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se mají zvládnout úpravou léčby cemiplimabem, hormonální substituční terapií (je-li klinicky indikována) a kortikosteroidy. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky se mají pacienti provést odpovídající vyšetření k potvrzení imunitně podmíněných 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 přerušena (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována imunitně podmíněná 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 podmíněná pneumonitida. Na základě klinického vyhodnocení mají být pacienti s podezřením na pneumonitidu vyšetřeni radiograficky a jejich léčba má být zvládnána úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených cemiplimabem byl pozorován imunitně podmíněný 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 zvládnána úpravou terapie cemiplimabem, antidiaroiiky a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována imunitně podmíněná 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 podmíněné endokrinopatie

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

Poruchy štítné žlázy (hypotyreóza/hypertyreóza/tyreoiditida)

U pacientů léčených cemiplimabem byly pozorovány imunitně podmíněné poruchy štítné žlázy. Tyreoiditida se může projevit změnami funkčních testů štítné žlázy nebo bez nich. 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 podmíněná 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 podmíněný 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 podmíněné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou cemiplimabem byly hlášeny imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky, vyžadující použití systémových kortikosteroidů, bez jasné alternativní etiologie, včetně závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR), 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 odešlete pacienta k vyšetření a terapii na specializované oddělení a upravte 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 podmíněná nefritida

U pacientů léčených cemiplimabem byla pozorována imunitně podmíněná nefritida, vyžadující použití kortikosteroidů a bez jasné alternativní etiologie (viz bod 4.8). Sledujte u pacientů změny renálních funkcí. Pacienti mají být léčeni úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

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

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

Vyhodnoťte podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky k vyloučení jiných příčin. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků a mají být léčeni 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 rejekce transplantovaného solidního orgánu. Léčba cemiplimabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby cemiplimabem oproti riziku možné orgánové rejekce. 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.

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 léčeni 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 imunokompromitovaní, 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S cemiplimabem nebyly provedeny žádné farmakokinetické (PK) 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 podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají 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 úmrtí plodu (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 kojeného novorozence/kojenice 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 podmíněné nežádoucí účinky. Většina z nich, včetně závažných reakcí, odezněla po zahájení příslušné léčby nebo po ukončení léčby cemiplimabem (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Bezpečnost cemiplimabu byla hodnocena u 816 pacientů s pokročilými solidními malignitami, kteří dostávali cemiplimab v monoterapii ve 4 klinických studiích. Medián doby expozice cemiplimabu byl 30,8 týdne (rozmezí: 2 dny až 144 týdnů).

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se vyskytly u 22,1 % pacientů léčených cemiplimabem v klinických studiích včetně stupně 5 (0,4 %), stupně 4 (0,7 %), stupně 3 (5,4 %) a stupně 2 (11,8 %). K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli imunitně podmíněným nežádoucím účinkům došlo u 4,0 % pacientů. Nejčastějšími imunitně podmíněnými nežádoucími účinky byly hypotyreóza (7,5 %), hypertyreóza (3,3 %), pneumonitida (3,2 %), hepatitida (2,0 %), kolitida (2,2 %) imunitní kožní nežádoucí účinky (1,6 %) (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 30,1 % pacientů. Nežádoucí účinky vedly k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 8,1 % pacientů.

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s cemiplimabem v monoterapii (n = 816) nebo hlášené po uvedení cemiplimabu na trh jsou uvedeny v tabulce 2. V tabulce 2 jsou nežádoucí účinky 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 ($< 1/10\,000$) nebo neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků u pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii

Třídy orgánových systémů Preferovaný termín	Stupně 1–5 (kategorie frekvence)	Stupně 1–5 (%)	Stupně 3–5 (%)
Infekce a infestace			
Infekce horních cest dýchacích ^a	Velmi časté	10,8	0,4
Infekce močových cest	Časté	5,4	1,0
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anemie	Velmi časté	13,0	3,3
Poruchy imunitního systému			
Reakce spojená s podáním infuze	Časté	3,2	0
Sjögrenův syndrom	Méně časté	0,2	0

Imunitně podmíněná trombocytopenická purpura	Méně časté	0,1	0
Rejekce transplantovaného solidního orgánu ^b	Není známo	--	--
Endokrinní poruchy			
Hypotyreóza ^c	Časté	7,5	0
Hypertyreóza	Časté	3,3	0
Adrenální insuficience	Méně časté	0,4	0,4
Tyreoiditida ^d	Méně časté	0,6	0
Diabetes mellitus 1. typu ^e	Méně časté	0,1	0,1
Hypofyzitida	Méně časté	0,4	0,2
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	Časté	7,7	0,4
Periferní neuropatie ^f	Časté	1,5	0,1
Meningitida ^g	Méně časté	0,1	0,1
Encefalitida	Méně časté	0,1	0,1
Myasthenia gravis	Méně časté	0,1	0
Paraneoplastická encefalomyelitida	Méně časté	0,1	0,1
Chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie	Méně časté	0,1	0
Poruchy oka			
Keratitida	Méně časté	0,1	0
Srdeční poruchy			
Myokarditida ^h	Méně časté	0,6	0,5
Perikarditida ⁱ	Méně časté	0,2	0,2
Cévní poruchy			
Hypertenze ^j	Časté	6,1	2,5
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	12,5	0,6
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Kašel ^k	Velmi časté	12,5	0,1
Dyspnoe ^l	Časté	9,9	1,3
Pneumonitida ^m	Časté	4,2	1,2
Gastrointestinální poruchy			
Nauzea	Velmi časté	12,3	0,1
Průjem	Velmi časté	16,7	0,5
Zácpa	Velmi časté	10,8	0,2
Bolest břicha ⁿ	Časté	9,7	0,6
Zvracení	Časté	7,4	0,1
Stomatitida	Časté	1,5	0
Kolitida ^o	Časté	2,2	1,0

Poruchy jater a žlučových cest			
Hepatitis ^p	Časté	2,2	1,3
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Vyrážka ^q	Velmi časté	22,7	1,6
Pruritus ^r	Velmi časté	13,1	0,1
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Muskuloskeletální bolest ^s	Velmi časté	29,8	1,6
Artritida ^t	Časté	1,0	0,1
Svalová slabost	Méně časté	0,4	0
Myozitida	Méně časté	0,1	0
Polymyalgia rheumatica	Méně časté	0,1	0
Poruchy ledvin a močových cest			
Nefritida ^u	Časté	1,3	0,2
Neinfekční cystitida	Není známo	--	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava ^v	Velmi časté	28,1	2,3
Vyšetření			
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Časté	4,8	0,9
Zvýšení alaninaminotransferázy	Časté	4,7	0,6
Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Časté	2,3	0,2
Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	2,0	0
Zvýšený thyreotropní hormon v krvi	Méně časté	0,7	0
Zvýšené aminotransferázy	Méně časté	0,6	0,1
Zvýšený bilirubin v krvi	Méně časté	0,5	0,1
Snížený thyreotropní hormon v krvi	Méně časté	0,1	0

Pro hodnocení toxicity byla použita NCI CTCAE, verze 4.03

- a. Infekce horních cest dýchacích zahrnuje infekce horních cest dýchacích, infekce dýchacích cest, nazofaryngitidu, sinusitidu, faryngitidu, rinitidu a virovou infekci horních cest dýchacích.
- b. Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.
- c. Hypotyreóza zahrnuje hypotyreózu a imunitně podmíněnou hypotyreózu.
- d. Tyreoiditida zahrnuje autoimunitní tyreoiditidu a tyreoiditidu.
- e. Diabetes mellitus 1. typu zahrnuje diabetickou ketoacidózu a diabetes mellitus typu 1.
- f. Periferní neuropatie zahrnuje periferní neuropatii, periferní senzickou neuropatii, polyneuropatii, neuritidu, parestezii a periferní motorickou neuropatii.
- g. Meningitida zahrnuje aseptickou meningitidu.
- h. Myokarditida zahrnuje autoimunitně podmíněnou myokarditidu, imunitní myokarditidu a myokarditidu.
- i. Perikarditida zahrnuje autoimunitní perikarditidu a perikarditidu.
- j. Hypertenze zahrnuje hypertenzi a hypertenzní krizi.
- k. Kašel zahrnuje kašel, produktivní kašel a syndrom kašle z horních cest dýchacích.
- l. Dyspnoe zahrnuje dyspnoe a dušnost námahovou.
- m. Pneumonitida zahrnuje pneumonitidu, imunitně podmíněnou pneumonitidu, intersticiální plicní onemocnění.
- n. Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, bolest v horní části břicha, břišní diskomfort, bolest v dolní části břicha a gastrointestinální bolest.
- o. Kolitida zahrnuje kolitidu, enterokolitidu, imunitně podmíněnou enterokolitidu a autoimunitní kolitidu.
- p. Hepatitida zahrnuje autoimunitní hepatitidu, hepatocelulární poškození, imunitně podmíněnou hepatitidu, jaterní selhání, hepatitidu a hepatotoxicitu.
- q. Vyrážka zahrnuje vyrážku, dermatitidu, kopřivku, makulopapulózní vyrážku, erytém, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, psoriázu, autoimunitní dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu,

atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, polékový kožní výsev, dyshidrotický ekzém, lichen planus, kožní reakci, exfoliativní dermatitidu, parapsoriázu, pemfigoid, makulární vyrážku a papulární vyrážku.

- r. Pruritus zahrnuje pruritus a alergický pruritus.
- s. Muskuloskeletální bolest zahrnuje bolest zad, artralgií, bolest v končetině, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest kostí, myalgií, bolest krku, bolest páteře, muskuloskeletální ztuhlost a muskuloskeletální diskomfort.
- t. Artritida zahrnuje artritidu a polyartritidu.
- u. Nefritida zahrnuje nefritidu, toxickou nefropatii, akutní poškození ledvin a selhání ledvin.
- v. Únava zahrnuje únavu, astenii a malátnost.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže popsané vybrané nežádoucí účinky jsou založeny na hodnocení bezpečnosti cemiplimabu u 816 pacientů v klinických studiích v monoterapii.

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

Imunitně podmíněná pneumonitida

Imunitně podmíněná pneumonitida se vyskytla u 26 (3,2 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 4 (0,5 %) pacientů s pneumonitidou stupně 4 a 4 (0,5 %) pacientů s pneumonitidou stupně 3. Imunitně podmíněná pneumonitida vedla k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 11 (1,3 %) z 816 pacientů. U 26 pacientů s imunitně podmíněnou pneumonitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 2,5 měsíce (rozmezí: 7 dnů až 18 měsíců) a medián doby trvání pneumonitidy 22 dnů (rozmezí: 5 dnů až 16,9 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů u 22 z 26 pacientů (84,6 %) byl 11 dnů (rozmezí: 1 den až 5,9 měsíců). Pneumonitida odezněla u 15 (57,7 %) z 26 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně podmíněná kolitida

Imunitně podmíněný průjem nebo kolitida se vyskytl u 18 (2,2 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 7 (0,9 %) pacientů s imunitně podmíněným průjmem nebo kolitidou stupně 3. Imunitně podmíněný průjem nebo kolitida vedly k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 3 (0,4 %) z 816 pacientů. U 18 pacientů s imunitně podmíněným průjmem nebo kolitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 3,8 měsíců (rozmezí: 21 dnů až 15,5 měsíců) a medián doby trvání imunitně podmíněného průjmu nebo kolitidy byl 2,3 měsíce (rozmezí: 6 dnů až 10 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů byl u 13 z 18 pacientů (72,2 %) s imunitně podmíněným průjmem nebo kolitidou 20 dnů (rozmezí: 5 dnů až 5,2 měsíců). Imunitně podmíněný průjem nebo kolitida odezněly u 8 (44,4 %) z 18 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně podmíněná hepatitida

Imunitně podmíněná hepatitida se vyskytla u 16 (2,0 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 1 (0,1 %) pacienta s imunitně podmíněnou hepatitidou stupně 5, 1 (0,1 %) pacienta s imunitně podmíněnou hepatitidou stupně 4 a 11 (1,3 %) pacientů s imunitně podmíněnou hepatitidou stupně 3. Imunitně podmíněná hepatitida vedla k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 10 (1,2 %) z 861 pacientů. U 16 pacientů s imunitně podmíněnou hepatitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 2,5 měsíce (rozmezí: 7 dnů až 22,5 měsíců) a medián doby trvání hepatitidy byl 27,5 dnů (rozmezí: 10 dnů až 7,6 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů byl u 14 pacientů (87,5 %) s imunitně podmíněnou hepatitidou 30 dnů (rozmezí: 6 dnů až 3,1 měsíce). Hepatitida odezněla u 8 (50,0 %) z 16 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Hypertyreóza se vyskytla u 61 (7,5 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab. Jeden (0,1 %) z 816 pacientů kvůli hypertyreóze léčbu cemiplimabem přerušil. U 61 pacientů s hypertyreózou byl medián doby nástupu 4,1 měsíce (rozmezí: 15 dnů až 18,9 měsíců) s mediánem doby trvání 7,9 měsíců (rozmezí: 1 den až 23,3 měsíců). Hypertyreóza odezněla u 5 (8,2 %) z 61 pacientů v době uzavření souboru dat.

Hypertyreóza se vyskytla u 27 (3,3 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 7 (0,9 %) pacienta s hypertyreózou stupně 2. Ani jeden pacient kvůli hypertyreóze léčbu cemiplimabem nepřerušil. U 27 pacientů s hypertyreózou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 2,1 měsíce

(rozmezí: 20 dnů až 23,8 měsíců) a medián doby trvání byl 1,9 měsíce (rozmezí: 1 den až 24,5 měsíců). Hypertyreóza odezněla u 13 (48,1 %) z 27 pacientů v době uzavření souboru dat.

Tyreoiditida se vyskytla u 5 (0,6 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 2 (0,2 %) pacientů s tyreoiditidou stupně 2. Ani jeden pacient kvůli tyreoiditidě léčbu cemiplimabem nepřerušil. Tyreoiditida u žádného pacienta v době uzavření souboru dat neodezněla.

Adrenální insuficience se vyskytla u 3 (0,4 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 3 (0,4 %) pacientů s adrenální insuficiencí stupně 3. Jeden (0,1 %) z 816 pacientů kvůli adrenální insuficienci léčbu cemiplimabem přerušil. U 3 pacientů s adrenální insuficiencí byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 11,5 měsíce (rozmezí: 4,2 měsíce až 18,3 měsíců) a medián doby trvání byla 5,1 měsíců (rozmezí: 4,9 měsíce až 6,1 měsíců). Jeden ze 3 pacientů (33,3 %) byl léčen vysokými dávkami kortikosteroidů. Adrenální insuficience u žádného pacienta v době uzavření souboru dat neodezněla.

Imunitně podmíněná hypofyzitida se vyskytla u 3 (0,4 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 2 (0,2%) pacientů s hypofyzitidou stupně 3. Jeden (0,1 %) z 816 pacientů kvůli hypofyzitidě přerušil léčbu cemiplimabem. U 3 pacientů s hypofyzitidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 4,6 měsíce (rozmezí: 2,6 měsíce až 7,4 měsíců) s mediánem doby trvání 23 dnů (rozmezí: 9 dní až 1,5 měsíce). Jeden ze 3 pacientů (33,3 %) byl léčen vysokými dávkami kortikosteroidů. Hypofyzitida u žádného pacienta v době uzavření souboru dat neodezněla.

Diabetes mellitus 1. typu bez alternativní etiologie se vyskytl u 1 (0,1 %) z 816 pacientů, včetně 1 (0,1 %) z 816 pacientů s diabetem 1. typu stupně 4.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky se vyskytly u 13 (1,6 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 7 (0,9 %) pacientů s imunitně podmíněnými kožními nežádoucími účinky stupně 3. K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli imunitně podmíněným kožním nežádoucím účinkům došlo u 1 (0,1 %) z 816 pacientů. U 13 pacientů s imunitně podmíněnými kožními nežádoucími účinky byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 1,2 měsíce (rozmezí: 2 dny až 17,0 měsíců) a medián doby trvání byl 2,7 měsíce (rozmezí: 13 dnů až 12,5 měsíců). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů u 8 pacientů (61,5 %) s imunitně podmíněnými kožními nežádoucími účinky byl 15 dnů (rozmezí: 4 dny až 2,6 měsíce). K odeznění kožní reakce došlo u 9 (69,2 %) z 13 pacientů v době uzavření souboru dat.

Imunitně podmíněná nefritida

Imunitně podmíněná nefritida se vyskytla u 5 (0,6 %) z 816 pacientů užívajících cemiplimab, včetně 1 (0,1 %) pacienta s imunitně podmíněnou nefritidou stupně 5 a 1 (0,1 %) pacienta s imunitně podmíněnou nefritidou stupně 3. Imunitně podmíněná nefritida vedla k trvalému ukončení léčby cemiplimabem u 1 (0,1 %) z 816 pacientů. U 5 pacientů s imunitně podmíněnou nefritidou byl medián doby nástupu nežádoucího účinku 1,8 měsíce (rozmezí: 14 dnů až 5,6 měsíců) a medián doby trvání nefritidy byl 26 dnů (rozmezí: 9 dnů až 1,6 měsíce). Medián doby podávání vysokých dávek kortikosteroidů u 4 pacientů (80 %) s imunitně podmíněnou nefritidou byl 16 dnů (rozmezí: 3 dny až 1,0 měsíc). Nefritida odezněla 4 (80 %) z 5 pacientů v době uzavření souboru dat.

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Následující klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky se vyskytly v incidenci menší než 1 % z 816 pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii. Pokud není uvedeno jinak, nežádoucí účinky byly stupně 3 nebo méně:

Poruchy nervového systému: meningitida^a (stupeň 4), paraneoplastická encefalomyelitida (stupeň 5), chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie, encefalitida^b, myasthenia gravis, periferní neuropatie^c.

Srdeční poruchy: myokarditida^d, perikarditida^e.

Poruchy imunitního systému: imunitně podmíněná trombocytopenická purpura.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie, artritida^f, svalová slabost, myalgie,

myozitida, polymyalgia rheumatica, Sjögrenův syndrom.

Poruchy oka: keratitida.

Gastrointestinální poruchy: stomatitida.

- a. zahrnuje meningitidu a aseptickou meningitidu
- b. zahrnuje encefalitidu a neinfekční encefalitidu
- c. zahrnuje neuritidu a periferní neuropatii
- d. zahrnuje autoimunitní myokarditidu a myokarditidu
- e. zahrnuje autoimunitní perikarditidu a perikarditidu
- f. zahrnuje artritidu a polyartitidu

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

Reakce spojená s podáním infuze

Reakce spojené s podáním infuze se vyskytly u 63 (7,7 %) z 816 pacientů léčených cemiplimabem, včetně 1 (0,1 %) pacienta s reakcí stupně 3. K trvalému ukončení léčby cemiplimabem kvůli reakci spojené s podáním infuze došlo u 1 (0,1 %) pacienta. Nejčastějšími symptomy reakce na podání infuze byly pyrexie, nauzea a vyrážka. K odeznění reakce na podání infuze došlo u všech pacientů.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i u cemiplimabu možnost imunogenity. V klinických studiích s pacienty léčenými cemiplimabem se přibližně u 2,2 % pacientů užívajících cemiplimab vytvořily vlivem léčby protilátky, přičemž přibližně u 0,4 % došlo k perzistentní protilátkové odpovědi. Nebyly detekovány žádné neutralizační protilátky. V případě vzniku protilátky proti cemiplimabu nebyly nalezeny důkazy o změněné PK 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 zahájena příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky. ATC kód: L01XC33

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

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 s kombinovaným mediánem doby sledování celkem 9,4 měsíců. Medián doby sledování byl 16,5 měsíců ve skupině mCSCC léčenou cemiplimabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny (Q2W), 9,3 měsíců ve skupině laCSCC léčenou cemiplimabem v dávce 3 mg/kg Q2W a 8,1 měsíců ve skupině mCSCC léčenou cemiplimabem v dávce 350 mg Q3W.

Vyřazeni 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, nebo aktivní infekce virem hepatitidy B nebo hepatitidy C; chronická lymfocytární leukemie (CLL); mozkové metastázy nebo skóre výkonosti (PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 .

Ve Studii 1540 pacienti dostávali cemiplimab intravenózně (i.v.) do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo dokončení plánované léčby [3 mg/kg Q2W po 96 týdnů nebo 350 mg Q3W po 54 týdnů]. 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) hodnocené pomocí ICR a změna skóre výsledků v dotazníku kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC QLQ-C30) hlášených pacientem.

Prezentovány jsou výsledky 193 pacientů ze Studie 1540. Z těchto 193 pacientů 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 90,2 % 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 u Studie 1540 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 Q2W (Skupina 1) (n=59)	laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Skupina 2) (n=78)	mCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Skupina 3) (n=56)
	ICR	ICR	ICR
Potvrzený výskyt objektivní odpovědi (ORR)^a			
ORR	49,2 %	43,6 %	41,1 %
95% CI pro ORR	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(28,1; 55,0)
Kompletní odpověď (CR) ^b	16,9 %	12,8 %	5,4 %
Částečná odpověď (PR)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Stabilní onemocnění (SD)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Progresivní onemocnění (PD)	16,9 %	11,5 %	25,0 %
Délka trvání odpovědi (DOR)^a			
Medián ^c (měsíce)	NR	NR	NR
Rozsah (měsíce)	2,8-21,6+	1,9-24,2+	2,1-11,1+
Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců, %	93,1 %	67,6 %	65,2 %
Doba do odpovědi (TTR)			
Medián (měsíce) rozsah (min:max)	1,9 (1,7; 9,1)	1,9 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 8,3)
Přežití bez progresse onemocnění (PFS)^{a, c}			
6 měsíců (95% CI)	65,8 % (51,8; 76,7)	71,5 % (58,9; 80,9)	59,3 % (45,0; 71,0)
12 měsíců (95% CI)	52,9 % (39,0; 65,0)	58,1 % (43,7; 70,0)	47,4 % (29,6; 63,3)
Celkové přežití (OS)^{a, c}			
12 měsíců (95% CI)	81,3 % (68,7; 89,2)	93,2 % (84,4; 97,1)	76,1 % (56,9; 87,6)

Doba uzavření souboru dat byla 20. září 2018 u pacientů skupiny 1 a 3 a 10. října 2018 u pacientů skupiny 2. CI: interval spolehlivosti; ICR: nezávislá centrální analýza; NR: nebylo dosaženo; +: označuje pokračování při posledním hodnocení; Q2W: každé 2 týdny; Q3W: každé 3 týdny

- a. Ve skupině 1 resp. 2 resp. 3 resp. byl medián trvání následného sledování 16,5 resp. 9,3 resp. a 8,1 resp. měsíců.
- b. Zahrnuje 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 nádorového PD-L1.

Vztah mezi PD-L1 stavem a účinností byl analyzován post-hoc u pacientů s dostupnými vzorky tkáně. Ve Studiích 1423 a 1540 byly výsledky PD-L1 IHC dostupné pro 75 pacientů s pokročilým CSCC. U 22 pacientů s pokročilým CSCC s PD-L1 <1% byla ORR dle ICR 40,9% (9/22). U 53 pacientů s pokročilým CSCC s PD-L1 ≥ 1% byla ORR 54,7% (29/53). U 21 pacientů s mCSCC byla ORR 60% (3/5) u pacientů s PD-L1 <1% a 56,3% (9/16) u pacientů s PD-L1 ≥ 1%. U 54 pacientů s laCSCC byla ORR 35,3% (6/17) u pacientů s PD-L1 <1% a 54,1% (20/37) u pacientů s PD-L1 ≥ 1%.

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 imunosupresivy po dobu 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 výkonnosti (PS) ≥ 2 .

Pacienti dostávali cemiplimab 350 mg intravenózně (i.v.) 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 progresse 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 119 pacientů s pokročilým BCC, 84 pacientů s laBCC a 35 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 65,0 let (rozmezí: 38 až 90: 17 (49 %) pacientů ve věku <65 let a 18 (51 %) ve věku 65 let nebo starších.) Celkem 25 (71 %) pacientů byli muži a 28 (80 %) pacientů bylo bílé rasy; PS podle ECOG byl 0 (57 %) a 1 (43 %); osmdesát procent (80 %) pacientů podstoupilo alespoň 1 předchozí chirurgický zákrok související s rakovinou a 37 % pacientů podstoupilo > 3 předchozí chirurgické zákroky související s rakovinou (medián: 3,0 operace, rozmezí: 1 až 7); 63 % pacientů dostalo alespoň 1 předchozí protinádorovou radioterapii (RT) (medián: 1,0 RT, rozmezí: 1 až 4).

Všech 119 pacientů bylo dříve léčeno HHI a 11 % (13/119) 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 35 pacientů s mBCC přerušilo léčbu HHI z důvodu progresse onemocnění 77 % (27/35) pacientů, 31 % (11/35) pacientů přerušilo léčbu HHI kvůli intoleranci a 9 % (3/35) přerušilo pouze kvůli nedostatečné odpovědi. Zkoušející mohli vybrat více než jeden důvod pro ukončení předchozí léčby HHI u konkrétního pacienta.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti studie 1620

Cílové parametry účinnosti	laBCC cemiplimab 350 mg Q3W n=84 ICR	mBCC cemiplimab 350 mg Q3W n=35 IA
Nejlepší celková odpověď (BOR)^{a, b, c}		
Míra objektivní odpovědi (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	10 (28,6 %) (14,6; 46,3)
Úplná odpověď (CR) ^d (95% CI)	6 (7,1 %) (2,7; 14,9)	1 (2,9) (0,1; 14,9)
Částečná odpověď (PR)	21 (25,0 %)	9 (25,7 %)
Progresivní onemocnění (PD)	9 (10,7 %)	9 (25,7 %)
Délka trvání odpovědi (DOR)	n=27 respondérů	n=10 respondérů
Medián ^e (měsíce) (95% CI)	NR (15,5, NE)	NR (4,3, NE)
Rozsah (pozorováno) (měsíce)	1,9 – 25,8+	4,3 – 25,1+
Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců, % ^e (95% CI)	91,7 % (70,6; 97,8)	90,0 % (47,3; 98,5)
Doba do odpovědi (TTR)	n=27 respondérů	n=10 respondérů
Medián (měsíce) (Rozsah)	4,3 (2,1 - 21,4)	4,1 (2,1 – 8,2)

CI: interval spolehlivosti; +: označuje pokračování při posledním hodnocení; Q3W: každé 3 týdny; ICR: nezávislá centrální analýza; IA: posouzeno zkoušejícím; NR: nebylo dosaženo; NE: nelze hodnotit

- Medián doby sledování: laBCC: 15,9 měsíce, mBCC: 8,5 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 IA byly PR u 1 pacienta a PD 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

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 metastatickým 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 (HBV) nebo hepatitidou C (HCV) nebo virem lidské imunodeficiencie (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 reakce 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 (i.v.) 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 progresse onemocnění definovaného RECIST 1.1, nepřijatelné toxicity nebo až do 108 týdnů. Pacientům, u kterých se při léčbě cemiplimabem vyskytlo progresivní onemocnění definované podle RECIST 1.1 hodnocené 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 vyskytlo progresivní onemocnění definované podle RECIST 1.1 hodnocené IRC, bylo povoleno dostávat léčbu cemiplimabem až do další progresse, nepřijatelné toxicity nebo až do 108 týdnů. Z 203 pacientů léčených chemoterapií, kteří měli progresi onemocnění definované podle RECIST 1.1 hodnocené 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 progresse (PFS) hodnocené zaslepeným IRC pomocí RECIST 1.1. Klíčovým sekundárním parametrem byla míra 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 %), metastatické (84 %), spinocelulární (44 %) a nespinoceulární (56 %).

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

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5, obrázku 1 a obrázku 4.

Tabulka 5: 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)		
Počet úmrtí (%)	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 ^c	0,0022	
OS po 12 měsících (95% CI) ^b	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)
Přežití bez progresse (PFS)		
Počet událostí (%)	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)
Míra objektivní odpovědi (%)^c		
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+)	6,0 (1,3+, 16,5+)
Pacienti s pozorovanou DOR \geq 6 měsíců, %	69 %	41 %

+: Probíhající odpověď

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

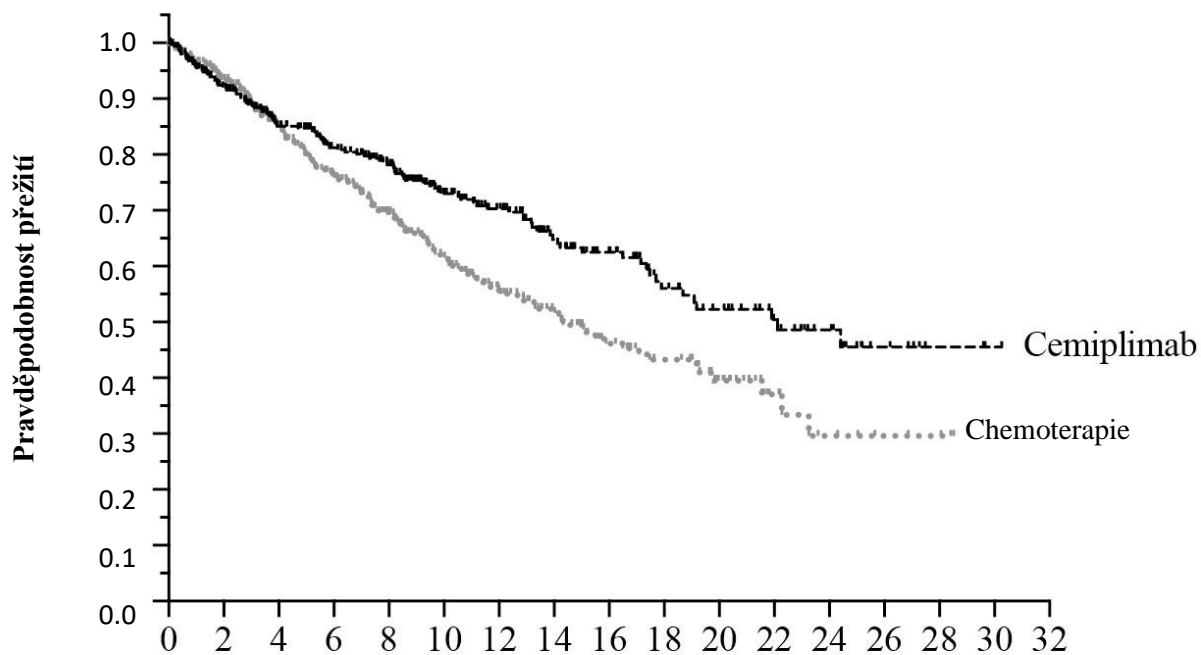
b. Založeno na Kaplan-Meierových odhadech

c. Založeno na stratifikovaném modelu proporcionálních rizik

d. Založeno na dvoustranné p-hodnotě

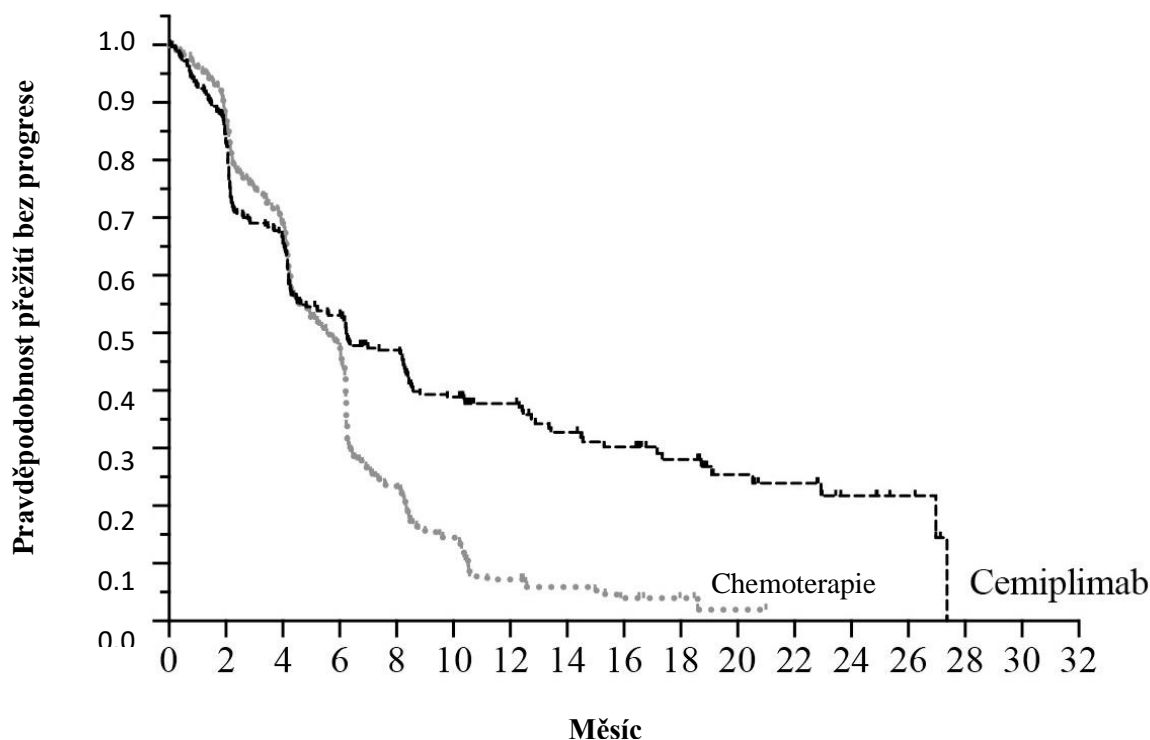
e. Založeno na Clopperově-Pearsonově přesném intervalu spolehlivosti

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka pro OS



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

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka pro PFS



	Počet subjektů s rizikem																
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Cemiplimab	356	278	202	149	115	77	61	42	34	26	17	13	7	4	0	0	0
Chemoterapie	354	280	204	135	58	30	13	9	6	3	1	0	0	0	0	0	0

Starší pacienti

Z 816 pacientů léčených cemiplimabem v klinických studiích bylo 45,8 % (374/816) mladších 65 let, 31,9 % (260/816) bylo ve věku od 65 let do méně než 75 let a 22,3 % (182/816) bylo ve věku 75 let nebo více.

Mezi těmito subjekty a mladšími subjekty 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.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s cemiplimabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě všech stavů zařazených do kategorie maligních neoplasmů, s výjimkou hematopoetické a lymfoidní tkáně (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Údaje o koncentraci byly shromážděny od 1 062 pacientů s různými solidními tumory, kteří dostávali cemiplimab, byly spojeny v populační FK analýze.

Při dávce 350 mg Q3W se průměrná koncentrace cemiplimabu v rovnovážném stavu pohybovaly mezi C_{trough} 61 mg/l a koncentrace na konci infuze (C_{max}) 171 mg/l. Expozice v rovnovážném stavu je dosaženo po přibližně 4 měsících léčby.

U pacientů s CSCC je expozice cemiplimabu v ustáleném stavu při dávce 350 mg Q3W (n=53) a při dávce 3 mg/kg Q2W (n=153) podobná.

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}) 5,3 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 0,29 l/den. Ukazuje se, že celková clearance se časem snižuje o přibližně 29 %, důsledkem čehož je clearance v rovnovážném stavu (CL_{ss}) 0,20 l/den; snížení CL se nepovažuje za klinicky relevantní. Poločas v rámci intervalu dávkování v ustáleném stavu je 20,3 dne.

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.

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 normálních hodnot [ULN] a jakákoli hodnota aspartátaminotransferázy [AST]) a pacientů se středně těžkou poruchou jater (n=3) (celkový bilirubin >1,5násobek ULN až 3,0násobek ULN) 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 (kock-outované 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
Sacharosa
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
3 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

Jakmile je naředěný roztok připraven, ihned jej podejte. Jestliže se naředěný roztok ihned nepodá, může být dočasně uchovávan, a to buď:

- 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 24 hodin od doby přípravy infuze do ukončení infuze. Chraňte před mrazem. Před podáním se naředěný roztok nechá ohřát na pokojovou teplotu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička
Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření nebo po 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 odklápěcím 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 opalescentní, 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.
- Přípravek LIBTAYO se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut přes intravenózní linku obsahující sterilní, nepyrogní, 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: 20. května 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

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

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného 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 o bezpečnosti 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.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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:

- **Příručka pro pacienta**
- **Karta pacienta**

- **Příručka pro pacienta** musí obsahovat následující klíčové informace:

- Popis hlavních příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků (pneumonitida, kolitida, hepatitida, endokrinopatie, imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky, nefritida a další imunitně podmíněné nežádoucí účinky), reakcí spojených s podáním infuze a nutnost okamžitého informování ošetřujícího lékaře, pokud se příznaky objeví.
- 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.

- **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 podmíněných nežádoucích účinků (pneumonitida, kolitida, hepatitida, endokrinopatie, imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky, nefritida nebo další imunitně podmíněné nežádoucí účinky), reakcí spojených s podáním infuze, a nutnost okamžitého informování ošetřujícího lékaře, pokud se příznaky objeví.
- Kontaktní údaje na lékaře předepisujícího přípravek LIBTAYO.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci dokončí v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Aby se dále charakterizovala klinická účinnost a bezpečnost cemiplimabu při mBCC má držitel rozhodnutí o registraci předložit primární analýzu mBCC a závěrečnou zprávu z klinické studie 1620 hodnotící míru objektivní léčebné odpovědi a dobu trvání léčebné odpovědi cemiplimabu u pacientů s mBCC, u kterých došlo k progresi onemocnění při terapii inhibitory signální dráhy Hedgehog nebo netolerovali dřívější terapii inhibitory signální dráhy Hedgehog.	
Predložení závěrečné zprávy z klinické studie	30. června 2024

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost cemiplimabu u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže, u kterých není možné provést chirurgický zákrok nebo ozařování, má držitel rozhodnutí o registraci předložit předběžná data z jednoramenné studie u stejné populace [Studie 1540 skupina 6]. Držitel rozhodnutí o registraci má zkoumat biomarkery, aby se potvrdilo, že exprese PD-L1 není prediktivní pro účinnost.</p> <p>Studie má být provedena podle schváleného protokolu.</p>	31. března 2023
<p>Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost cemiplimabu u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže, u kterých není možné provést chirurgický zákrok nebo ozařování, má držitel rozhodnutí o registraci předložit závěrečnou zprávu studie pro skupiny 1–3 fáze 2 pivotní Studie 1540.</p>	31. října 2022

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
cemiplimabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, prolin, polysorbát 80, sacharosa, 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, Ireland

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
cemiplimabum
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 cemiplimabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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 začnete přípravek LIBTAYO používat
3. Jak se přípravek LIBTAYO používá
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:

- typu nádorového onemocnění kůže nazývaného pokročilý spinocelulární karcinom kůže (CSCC),
- typu nádorového onemocnění kůže nazývaného pokročilý bazocelulární karcinom (BCC), který byl léčen inhibitory signální dráhy Hedgehog a tato léčba nebyla dostatečně účinná nebo nebyla dobře snášena.
- typu nádorového onemocnění nazývaného pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC).

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 plicemi nebo s dýcháním
- máte problémy s játry
- máte problémy s ledvinami
- máte diabetes (cukrovku)
- máte jakékoli jiné onemocnění

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 plicemi (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
- problémy v jiných částech těla (viz Možné nežádoucí účinky)
- svalové problémy (zánět svalů nazývaný myozitida)

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:

- lék proti rakovině 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, 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.
- Poradte se s lékařem o metodách antikoncepce, kterou musíte během této doby používat.

Kojení

- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poradte 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), neřídte ani neobsluhujte žádné stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

3. Jak Vám bude přípravek LIBTAYO podán

- 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.
- Přípravek LIBTAYO se obvykle podává každé 3 týdny.

Kolik přípravku Vám bude podáno

Doporučená dávka přípravku LIBTAYO je 350 mg.

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:**

- **Kožní problémy**, jako je vyrážka nebo svědění, tvorba puchýřů na kůži nebo vředů v ústech nebo na jiných sliznicích.
- **Problémy s plícemi (zánět 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 energie, podrážděnost nebo zapomnětlivost).
- **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 je
 - **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 (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.

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

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

- bolest svalů nebo bolest kostí
- pocit únavy
- vyrážka
- průjem (řídká stolice)
- svědění
- snížený počet červených krvinek
- snížený pocit hladu
- kašel
- pocit na zvracení (nauzea)

- zácpa
- infekce horních cest dýchacích

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- dušnost
- bolest žaludku (bolest břicha)
- bolest hlavy
- problémy se štítnou žlázou (hypertyreóza a hypotyreóza)
- zvracení
- vysoký krevní tlak
- infekce močových cest
- zvýšené jaterní enzymy v krvi
- 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)
- abnormální test funkce ledvin
- zánět v ústech
- zánět nervů způsobující brnění, necitlivost, slabost nebo pálivou bolest rukou nebo nohou
- zánět ledvin
- bolest kloubů, otoky, polyartritida (postižení více kloubů) a kloubní výpotek (náplň kloubu)

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

- zánět srdečního svalu, který se může projevat jako dušnost, nepravidelný srdeční tep, pocit únavy nebo bolest na hrudi
- zánět štítné žlázy
- 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 (Sjögrenův syndrom)
- 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; nepříjemný pocit, citlivost na světlo
- bolest nebo ztuhlost svalů (polymyalgia rheumatica)
- zánět svalů, který může zahrnovat bolest nebo slabost svalů (myozitida)
- modřiny na kůži nebo krvácení
- přechodný zánět nervů, který způsobuje bolest, slabost a ochrnutí končetin
- stav, kdy svaly zeslábnu 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

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 krabici a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Chraňte před mrazem.

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

Od doby přípravy naředěním do intravenózního vaku lze přípravek LIBTAYO před použitím uchovávat po dobu nepřesahující 8 hodin při teplotě do 25 °C a po dobu nepřesahující 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C). Pokud byly injekční lahvičky a/nebo intravenózní vaky uloženy v chladničce, musí se před použitím nechat ohřát na pokojovou teplotu.

Neuchovávejte nespotebvanou část infuzního roztoku pro další použití. Veškeré nespotebvané 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 cemiplimabum:

- Jeden ml koncentrátu obsahuje cemiplimabum 50 mg.
- Jedna injekční lahvička obsahuje cemiplimabum 350 mg v 7 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, prolin, sacharosa, 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 opalescentní, bezbarvý až světle žlutý sterilní roztok, který může obsahovat stopové množství průsvitných až bílých částic.

Jedna 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

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://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 opalescentní, 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.
- 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.

Jakmile je naředěný roztok připraven, ihned jej podejte. Jestliže se naředěný roztok ihned nepodá, může být dočasně uchovávan, a to buď:

- 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 24 hodin od doby přípravy infuze do ukončení infuze. Před podáním se naředěný roztok nechá 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.