

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

LIBTAYO 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat inneholder 50 mg cemiplimab.

Hvert hetteglass inneholder 350 mg cemiplimab i 7 ml oppløsning.

Cemiplimab er fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i cellesuspensjonskultur med ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, med en pH på 6,0 og en osmolalitet mellom 300 og 360 mmol/kg. Oppløsningen kan inneholde spormengder av gjennomsiktede til hvite partikler i et hetteglass til engangsbruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

LIBTAYO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom (mCSCC eller laCSCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes opp og overvåkes av leger med erfaring innen kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dose

Anbefalt dose er 350 mg cemiplimab hver 3. uke (Q3W), administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter.

Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer.

Dosejusteringer

Ingen dosereduksjoner er anbefalt. Det kan være nødvendig å avbryte eller seponere dosering basert på individuell sikkerhet og toleranse. Anbefalte justeringer for håndtering av bivirkninger er listet opp i tabell 1.

Detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i tabell 1 (se også pkt 4.4 og 4.8).

Tabell 1: Anbefalte behandlingsjusteringer			
Bivirkninger^a	Alvorlighetsgrad^b	Dosejustering	Ytterligere intervensjon
Immunrelaterte bivirkninger			
Pneumonitt	Grad 2	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom pneumonitten blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 3 eller 4 eller tilbakevendende grad 2	Seponer permanent	Startdose på 2-4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Kolitt	Grad 2 eller 3	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom kolitten eller diaréen blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer permanent	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Hepatitt	Grad 2 med ASAT eller ALAT > 3 og $\leq 5 \times$ ULN eller total bilirubin $> 1,5$ og $\leq 3 \times$ ULN	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom hepatitten blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende, eller går tilbake til baselineverdier av ASAT eller ALAT etter fullført nedtrapping av kortikosteroider	
	Grad ≥ 3 med ASAT eller ALAT $> 5 \times$ ULN eller total bilirubin $> 3 \times$ ULN	Seponer permanent	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Hypothyreose	Grad 3 eller 4	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start tyreoidhormontilførsel ved klinisk indikasjon
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO når hypothyreosen går tilbake til grad 0 eller 1, eller på annen måte er klinisk stabil	
Hypertyreose	Grad 3 eller 4	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start symptomatisk behandling
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO når hypertyreosen går tilbake til grad 0 eller 1, eller på annen måte er klinisk stabil	

Hypofysitt	Grad 2 til 4	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping, og hormontilførsel ved klinisk indikasjon
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom hypofysitten blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende, eller på annen måte er klinisk stabil	
Binyrebarksvikt	Grad 2 til 4	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping, og hormontilførsel ved klinisk indikasjon
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom binyrebarksvikten blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende, eller på annen måte er klinisk stabil	
Diabetes mellitus type 1	Grad 3 eller 4 (hyperglykemi)	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start antihyperglykemisk behandling ved klinisk indikasjon
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO når diabetes mellitus går tilbake til grad 0 eller 1, eller på annen måte er klinisk stabil	
Hudbivirkninger	Grad 2 som varer lenger enn 1 uke, Grad 3 eller mistanke om Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
	Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom hudreaksjonen blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende		
	Grad 4 eller bekreftet SJS eller TEN	Seponer permanent	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Immunrelaterte hudreaksjoner eller andre immunrelaterte bivirkninger hos pasienter som har fått tidligere behandling med idelalisib	Grad 2	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start behandling umiddelbart, inkludert en startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom hudreaksjonen eller andre immunrelaterte bivirkninger blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 3 eller 4 (bortsett fra endokrinopater) eller tilbakevendende grad 2	Seponer permanent	Start behandling umiddelbart, inkludert en startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Nefritt Med nedsatt nyrefunksjon	Grad 2 økt kreatinin	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping

		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom nefritten blir bedre eller vedvarer ved grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 3 eller 4 økt kreatinin	Seponer permanent	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Andre immunrelaterte bivirkninger (inkludert, men ikke begrenset til, paraneoplastisk encefalomyelitt, meningitt, myositt, avstøtning av solid organtransplantat, transplantat-mot-vert sykdom, Guillain-Barrés syndrom, inflammasjon i sentralnervesystemet, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati, encefalitt, myasthenia gravis, perifer nevropati, myokarditt, perikarditt, immun trombocytopenisk purpura, vaskulitt, artralgi, artritt, muskelsvakhet, myalgi, revmatisk polymyalgi, Sjögrens syndrom, keratitt, stomatitt, tyreoiditt)	Grad 2 eller 3 basert på type reaksjon	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start symptomatisk behandling inkludert startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, som klinisk indisert, fulgt av nedtrapping
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom andre immunrelaterte bivirkninger blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider til ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	<ul style="list-style-type: none"> – Grad 3 basert på type reaksjon eller grad 4 (bortsett fra endokrinopati) – Grad 3 eller 4 nevrologisk toksisitet – Grad 3 eller 4 myokarditt eller perikarditt – Tilbakevendende immunrelatert bivirkning av grad 3 – Vedvarende immunrelaterte bivirkninger av grad 2 eller 3 som varer 12 uker eller lenger (bortsett fra endokrinopati) – Ingen mulighet for reduksjon av kortikosteroiddose til 10 mg eller mindre av prednison per dag eller tilsvarende innen 12 uker 	Seponer permanent	Startdose på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, som klinisk indisert, fulgt av nedtrapping
Infusjonsrelaterte bivirkninger^a			
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Avbryt infusjonen eller senk infusjonshastigheten	Start symptomatisk behandling
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent	

ALAT: alaninaminotransferase, ASAT: aspartataminotransferase, ULN: øvre normalgrense.

^a Se også pkt. 4.4. og 4.8

^b Toksisitet bør graderes i henhold til gjeldende versjon av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Pasientkort

Alle som forskriver LIBTAYO bør være kjent med opplæringsmaterialet og informere pasientene om pasientkortet som forklarer hva de bør gjøre dersom de opplever symptomer på immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner. Legen vil dele ut pasientkortet til den enkelte pasient.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av LIBTAYO hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Det er ikke anbefalt noen dosejustering for eldre pasienter. Cemiplimabeksponing er tilsvarende på tvers av alle aldersgrupper (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke anbefalt noen dosejustering av LIBTAYO hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er begrensede data for LIBTAYO hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon CLcr 15 til 29 ml/min (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke anbefalt noen dosejustering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. LIBTAYO har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det finnes ikke tilstrekkelige data fra pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon til å gi doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

LIBTAYO er til intravenøs bruk. Det administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter gjennom en intravenøs slange som inneholder et integrert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 mikron til 5 mikron).

Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom samme infusjonsslange.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Immunrelaterte bivirkninger

Det er sett alvorlige og fatale immunrelaterte bivirkninger med cemiplimab (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8). De immunrelaterte bivirkningene kan involvere alle organsystemer. De fleste immunrelaterte bivirkningene oppstår under behandlingen med cemiplimab, men de kan også oppstå etter avsluttet behandling.

Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett kroppssystem kan oppstå samtidig, som f.eks. myositt og myokarditt eller myasthenia gravis, hos pasienter som behandles med cemiplimab eller andre PD-1/PD-L1-hemmere.

Overvåk pasientene for tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger. Immunrelaterte bivirkninger bør håndteres i tråd med anbefalte justeringer av cemiplimabbehandling, hormontilførsel (hvis klinisk indisert) og kortikosteroider. Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger bør pasienten undersøkes for å bekrefte dette og for å ekskludere andre mulige årsaker, inkludert infeksjon. Cemiplimabbehandling bør avsluttes midlertidig eller seponeres permanent avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen (se pkt. 4.2).

Immunrelatert pneumonitt

Det er sett immunrelatert pneumonitt, definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi, hos pasienter som får cemiplimab, inkludert fatale tilfeller (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt og andre årsaker utenom immunrelatert pneumonitt bør utelukkes. Pasienter med mistenkt pneumonitt bør undersøkes med røntgen som indisert basert på klinisk vurdering, og håndteres i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Immunrelatert kolitt

Det er sett immunrelatert diaré eller kolitt, definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi, hos pasienter som får cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på diaré eller kolitt, og håndteres i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, og med antidiarroika og kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Immunrelatert hepatitt

Det er sett immunrelatert hepatitt, definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi, hos pasienter som får cemiplimab, inkludert fatale tilfeller (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormal leverfunksjon før og periodisk i løpet av behandlingen, basert på klinisk vurdering. Hepatitten håndteres i tråd med behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte endokrinopater

Det er sett immunrelaterte endokrinopater, definert som behandlingsutløste endokrinopater uten annen tydelig etiologi, hos pasienter som får cemiplimab (se pkt. 4.8).

Sykdom i tyreoida (hypothyreose/hyperthyreose)

Det er sett immunrelaterte sykdommer i tyreoida hos pasienter som får cemiplimab. Sykdommer i tyreoida kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen. Pasienter bør overvåkes for endringer i tyreoidafunksjonen ved behandlingsstart og periodisk i løpet av behandlingen basert på klinisk vurdering. Pasienter bør behandles med hormontilførsel (hvis indisert) og anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab. Hyperthyreose bør behandles i henhold til standard medisinsk praksis (se pkt. 4.2).

Hypofysitt

Det er sett immunrelatert hypofysitt hos pasienter som får cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hypofysitt, og håndteres i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, kortikosteroider og hormontilførsel, som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Binyrebarksvikt

Det er sett binyrebarksvikt hos pasienter som får cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på binyrebarksvikt og håndteres i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, kortikosteroider og hormontilførsel, som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Det er sett immunrelatert diabetes mellitus type 1, inkludert diabetisk ketoacidose, hos pasienter som får cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for hyperglykemi og tegn og symptomer på diabetes som indisert basert på en klinisk evaluering, og behandles med perorale antihyperglykemiske midler eller insulin, samt anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte hudbivirkninger

Det er sett immunrelaterte hudbivirkninger, definert som bivirkninger som krever bruk av systemiske kortikosteroider uten annen tydelig etiologi, i forbindelse med cemiplimabbehandling. Dette inkluderer alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (i noen tilfeller med fatalt utfall), og andre hudreaksjoner som utslett, erythema multiforme og pemfigoid (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for tegn på mistenkte alvorlige hudreaksjoner og andre årsaker bør utelukkes. Pasienter bør følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med bruk av kortikosteroider (se pkt. 4.2). Pasienten skal henvises til spesialist for vurdering og behandling av symptomer eller tegn på SJS eller TEN, og skal behandles i tråd med anbefalt behandlingsjustering (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som deltok i kliniske studier med cemiplimab ved non-Hodgkins lymfom (NHL), som tidligere hadde blitt eksponert for idelalisib og som nylig hadde brukt antibiotika med sulfa-innhold, ble det sett tilfeller av SJS, fatal TEN og stomatitt etter én dose cemiplimab, (se pkt. 4.8). Pasienter bør behandles i tråd med anbefalte behandlingsjusteringer av cemiplimab og med kortikosteroider, som beskrevet ovenfor (se pkt. 4.2).

Immunrelatert nefritt

Det er sett immunrelatert nefritt, definert som kortikosteroidkrevende uten annen tydelig etiologi, hos pasienter som får cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for endringer i nyrefunksjon. Pasienter bør følges opp i tråd med anbefalte behandlingsjusteringer av cemiplimab og med bruk av kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Andre immunrelaterte bivirkninger

Det er sett andre fatale og livstruende immunrelaterte bivirkninger hos pasienter som fikk cemiplimab, inkludert paraneoplastisk encefalomyelitt, meningitt og myositt (se pkt. 4.8 for andre immunrelaterte bivirkninger).

Mistenkte immunrelaterte bivirkninger skal evalueres for å utelukke andre årsaker. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger, og håndteres i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider, som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Etter markedsføring av PD-1-hemmere har det vært rapportert om avstøtning av solide organtransplantater. Behandling med cemiplimab kan øke risikoen for avstøtning hos mottakere av solid organtransplantasjon. Hos disse pasientene skal fordelene ved behandling med cemiplimab vurderes opp mot risikoen for mulig organavstøtning. Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av transplantat-mot-vert sykdom hos pasienter behandlet med andre PD-1/PD-L1-hemmere i assosiasjon med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Cemiplimab kan forårsake alvorlige eller livstruende infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner, og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med bruk av kortikosteroider. Ved milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner bør cemiplimabbehandling avbrytes eller infusjonsraten reduseres. Ved alvorlige (grad 3) eller livstruende (grad 4) infusjonsrelaterte reaksjoner bør infusjonen avsluttes og cemiplimab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

Pasienter som hadde aktive infeksjoner eller nedsatt immunforsvar ble ikke inkludert i hovedstudien. For fullstendig liste over pasienter ekskludert fra kliniske studier, se pkt. 5.1.

I fravær av data bør cemiplimab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene, etter nøye nytte-/risikovurdering for pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med cemiplimab.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før oppstart av cemiplimab, bortsett fra fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag av prednison eller tilsvarende), bør unngås på grunn av deres mulige påvirkning på cemiplimabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart med cemiplimab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør bruke sikker prevensjon under behandling med cemiplimab og i minst 4 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ikke utført reproduksjonsstudier med cemiplimab hos dyr. Det er ingen tilgjengelige data på bruken av cemiplimab hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist hemming av PD-1/PD-L1-veien som kan føre til økt risiko for immunmediert avstøtning av fosteret og påfølgende fosterdød (se pkt. 5.3).

Det er kjent at human IgG4 krysser placentabarrieren. Cemiplimab er en IgG4 og kan derfor potensielt overføres fra mor til foster. Cemiplimab er ikke anbefalt under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre den kliniske nytten veier opp for potensiell risiko.

Amming

Det er ukjent om cemiplimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at antistoffer (inkludert IgG4) skilles ut i morsmelk hos mennesker, og risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Ammende kvinner som velger å få behandling med cemiplimab skal instrueres om å ikke amme under behandling med cemiplimab, og i minst 4 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige kliniske data vedrørende mulige effekter av cemiplimab på fertilitet. I en 3 måneder lang flerdosestudie for å evaluere fertilitet hos kjønnsmodne cynomolgus-aper, ble det ikke observert noen effekter på fertilitetsvurderingsparametere eller på reproduksjonsorganer hos hanner og hunner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cemiplimab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om fatigue etter behandling med cemiplimab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Immunrelaterte bivirkninger kan oppstå med cemiplimab. De fleste av disse, inkludert alvorlige bivirkninger, gikk over etter oppstart av egnet medisinsk behandling eller seponering av cemiplimab (se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor).

Sikkerheten til cemiplimab har blitt evaluert hos 591 pasienter med avanserte solide tumorer, inkludert 219 pasienter med avansert CSCC som fikk cemiplimab som monoterapi i 2 kliniske studier (R2810-ONC-1423 og R2810-ONC-1540). Av disse 219 pasientene hadde 131 pasienter mCSCC (lymfeknute- eller fjernmetastaser) og 88 pasienter hadde laCSCC. Immunrelaterte bivirkninger oppstod hos 20,3 % av pasientene som ble behandlet med cemiplimab i kliniske studier, inkludert grad 5 (0,7 %), grad 4 (1,2 %) og grad 3 (6,3 %). Immunrelaterte bivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab

hos 4,4 % av pasientene. De vanligste immunrelaterte bivirkningene var hypotyreose (7,1 %), pneumonitt (3,7 %), hudbivirkninger (2,0 %), hypertyreose (1,9 %) og hepatitt (1,9 %) (se “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger” nedenfor, Advarsler og forsiktighetsregler i pkt. 4.4 og Anbefalte behandlingsjusteringer i pkt. 4.2). Det var alvorlige bivirkninger hos 8,6 % av pasientene og bivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 5,8 % av pasientene.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har blitt rapportert i forbindelse med cemiplimabbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp i tabell 2 etter organklasser og frekvens. Frekvensen er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkningstabell for pasienter behandlet med cemiplimab			
Organklasser og foretrukket term	Grad 1-5 (Frekvenskategori)	Grad 1-5 (%)	Grad 3-5 (%)
Forstyrrelser i immunsystemet			
Infusjonsrelatert reaksjon	Vanlige	4,1	0
Sjøgrens syndrom	Mindre vanlige	0,5	0
Idiopatisk trombocytopenisk purpura	Mindre vanlige	0,2	0
Vaskulitt	Mindre vanlige	0,2	0
Transplantatavstøtning av solide organer ^a	Ikke kjent	--	--
Endokrine sykdommer			
Hypotyreose	Vanlige	9,6	0
Hypertyreose	Vanlige	2,7	0
Diabetes mellitus type 1 ^b	Mindre vanlige	0,7	0,7
Binyrebarksvikt	Mindre vanlige	0,5	0,5
Hypofysitt	Mindre vanlige	0,5	0,5
Tyreoiditt	Mindre vanlige	0,2	0
Nevrologiske sykdommer			
Paraneoplastisk encefalomyelitt	Mindre vanlige	0,2	0,2
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati	Mindre vanlige	0,5	0
Encefalitt	Mindre vanlige	0,5	0,5
Meningitt ^c	Mindre vanlige	0,5	0,5
Guillain-Barrés syndrom	Mindre vanlige	0,2	0,2
Inflammasjon i sentralnervesystemet	Mindre vanlige	0,2	0
Perifer nevropati ^d	Mindre vanlige	0,5	0
Myasthenia gravis	Mindre vanlige	0,2	0
Øyesykdommer			
Keratitt	Mindre vanlige	0,5	0

Tabell 2: Bivirkningstabell for pasienter behandlet med cemiplimab			
Organklassesystem Foretrukket term	Grad 1-5 (Frekvenskategori)	Grad 1-5 (%)	Grad 3-5 (%)
Hjertesykdommer			
Myokarditt ^e	Mindre vanlige	0,5	0,5
Perikarditt ^f	Mindre vanlige	0,5	0,5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Pneumonitt	Vanlige	5,9	2,3
Dyspné ^g	Vanlige	2,6	0,3
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré ^h	Svært vanlige	13,2	0,5
Stomatitt	Vanlige	2,4	0
Sykdommer i lever og galleveier			
Hepatitt ⁱ	Vanlige	1,4	1,4
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett ^j	Svært vanlige	23,3	1,4
Pruritus ^k	Svært vanlige	12,3	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Vanlige	5,0	0
Muskel- og skjelettsmerter ^l	Vanlige	4,1	0,5
Artritt ^m	Vanlige	1,4	0,5
Muskelsvakhet	Mindre vanlige	0,9	0
Revmatisk polymyalgi	Mindre vanlige	0,5	0
Myositt ^g	Sjeldne	< 0,1	< 0,1
Sykdommer i nyre og urinveier			
Nefritt	Mindre vanlige	0,5	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue ⁿ	Svært vanlige	21,5	0,9
Undersøkelser			
Økt alaninaminotransferase	Vanlige	5,5	0,5
Økt aspartataminotransferase	Vanlige	5,0	0,9
Økt alkalinfosfatase i blodet	Vanlige	2,7	0
Økt kreatinin i blodet	Vanlige	1,8	0

NCI CTCAE versjon 4.03 ble brukt for å gradere toksisitet.

^a Hendelse etter markedsføring

^b Diabetes mellitus type 1 er en samlebetegnelse som inkluderer diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose og diabetes mellitus type 1.

^c Meningitt er en samlebetegnelse som inkluderer meningitt og aseptisk meningitt.

^d Perifer nevropati er en samlebetegnelse som inkluderer perifer nevropati og nevritt.

^e Myokarditt er en samlebetegnelse som inkluderer autoimmun myokarditt og myokarditt.

^f Perikarditt er en samlebetegnelse som inkluderer autoimmun perikarditt og perikarditt.

^g Frekvens basert på 2184 pasienter i pågående kliniske studier for flere ulike krefttyper.

- ^h Diaré er en samlebetegnelse som inkluderer diaré og kolitt.
- ⁱ Hepatitt er en samlebetegnelse som inkluderer hepatitt og autoimmun hepatitt.
- ^j Utslett er en samlebetegnelse som inkluderer makulopapuløst utslett, utslett, dermatitt, generalisert utslett, bulløs dermatitt, legemiddelutslett, erytem, pemfigoid, psoriasis, erytematøst utslett, makuløst utslett, kløende utslett og hudreaksjoner.
- ^k Pruritus er en samlebetegnelse som inkluderer pruritus og allergisk pruritus.
- ^l Muskel- og skjelettsmerter er en samlebetegnelse som inkluderer ryggsmarter, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, nakkesmerter og smerter i ekstremiteter.
- ^m Artritt er en samlebetegnelse som inkluderer artritt og polyartritt.
- ⁿ Fatigue er en samlebetegnelse som inkluderer fatigue og asteni.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De utvalgte bivirkningene beskrevet nedenfor er basert på sikkerheten til cemiplimab hos 591 pasienter i ukontrollerte kliniske studier.

Immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4)

Immunrelatert pneumonitt

Immunrelatert pneumonitt oppstod hos 22 av 591 pasienter (3,7 %) som fikk cemiplimab, inkludert 2 pasienter (0,3 %) med grad 5, 2 pasienter (0,3 %) med grad 4 og 6 pasienter (1,0 %) med grad 3 av pneumonitt. Immunrelatert pneumonitt førte til permanent seponering av cemiplimab hos 11 av 591 pasienter (1,9 %). Blant de 22 pasientene med immunrelatert pneumonitt var median tid til hendelsen 3,8 måneder (variasjonsbredde: 7 dager til 18 måneder) og median varighet av pneumonitt var 21,5 dager (variasjonsbredde: 5 dager til 6,5 måneder). Atten pasienter (3,0 %) fikk høydose kortikosteroider i median 8,5 dager (variasjonsbredde: 1 dag til 5,9 måneder). Fjorten av de 22 pasientene (63,6 %) hadde blitt friske fra pneumonitt ved tidspunktet for data cut-off.

Immunrelatert kolitt

Immunrelatert diare eller kolitt oppstod hos 7 av 591 pasienter (1,2 %) som fikk cemiplimab, inkludert 2 pasienter (0,3 %) med immunrelatert diaré eller kolitt av grad 3. Immunrelatert diaré eller kolitt førte til permanent seponering av cemiplimab hos 1 av 591 pasienter (0,2 %). Blant de 7 pasientene med immunrelatert diaré eller kolitt var median tid til hendelsen 3,8 måneder (variasjonsbredde: 15 dager til 6,0 måneder) og median varighet av immunrelatert diaré eller kolitt var 30 dager (variasjonsbredde: 4 dager til 8,6 måneder). Fire pasienter (0,7 %) med immunrelatert diaré eller kolitt fikk høydose kortikosteroider i median 29 dager (variasjonsbredde: 19 dager til 2,0 måneder). Fire av de 7 pasientene (57,1 %) hadde blitt friske fra immunrelatert diaré eller kolitt ved tidspunktet for data cut-off.

Immunrelatert hepatitt

Immunrelatert hepatitt forekom hos 11 av 591 pasienter (1,9 %) som fikk cemiplimab, inkludert 1 pasient (0,2 %) med grad 5, 1 pasient (0,2 %) med grad 4 og 9 pasienter (1,5 %) med grad 3 immunrelatert hepatitt. Immunrelaterte bivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 5 av 591 pasienter (0,8 %). Blant de 11 pasientene med immunrelatert hepatitt var median tid til hendelsen 1,0 måneder (variasjonsbredde: 7 dager til 4,2 måneder) og median varighet av hepatitt var 15 dager (variasjon: 8 dager til 2,7 måneder). Ti pasienter (1,7 %) med immunrelatert hepatitt fikk høydose kortikosteroider i median 10,5 dager (variasjonsbredde: 2 dager til 1,9 måneder). Åtte av de 11 pasientene (72,7 %) hadde blitt friske fra hepatitt ved tidspunktet for data cut-off.

Immunrelaterte endokrinopati

Hypotyreose oppstod hos 42 av 591 pasienter (7,1 %) som fikk cemiplimab, inkludert 1 pasient (0,2 %) med grad 3 hypotyreose. Det var ingen pasienter som seponerte cemiplimab på grunn av hypotyreose. Blant de 42 pasientene med hypotyreose var median tid til hendelsen 4,2 måneder (variasjonsbredde: 15 dager til 18,9 måneder).

Hypertyreose oppstod hos 11 av 591 pasienter (1,9 %) som fikk cemiplimab, inkludert 1 pasient (0,2 %) med grad 3 hypertyreose. Det var ingen pasienter som seponerte cemiplimab på grunn av hypertyreose. Blant de 11 pasientene med hypertyreose var median tid til hendelsen 1,9 måneder (variasjonsbredde: 28 dager til 14,8 måneder).

Binyrebarksvikt oppstod hos 3 av 591 pasienter (0,5 %) som fikk cemiplimab, inkludert 1 pasient (0,2 %) med grad 3 binyrebarksvikt. Det var ingen pasienter som seponerte cemiplimab på grunn av binyrebarksvikt. Blant de 3 pasientene med binyrebarksvikt var median tid til hendelsen 11,5 måneder (variasjonsbredde: 10,4 måneder til 12,3 måneder). Én av de 3 pasientene ble behandlet med systemiske kortikosteroider.

Immunrelatert hypofysitt oppstod hos 1 av 591 pasienter (0,2 %) som fikk cemiplimab. Hendelsen var hypofysitt av grad 3.

Diabetes mellitus type 1 uten alternativ etiologi oppstod hos 4 av 591 pasienter (0,7 %), inkludert 3 pasienter (0,5 %) med grad 4 og 1 pasient (0,2 %) med grad 3 diabetes mellitus type 1. Diabetes mellitus type 1 førte til permanent seponering av cemiplimab hos 1 av 591 pasienter (0,2 %). Blant de 4 pasientene med diabetes mellitus type 1 var median tid til hendelsen 2,3 måneder (variasjonsbredde: 28 dager til 6,2 måneder).

Immunrelaterte hudbivirkninger

Immunrelaterte hudbivirkninger oppstod hos 12 av 591 pasienter (2,0 %) som fikk cemiplimab, inkludert 6 pasienter (1,0 %) med immunrelaterte hudbivirkninger av grad 3. Immunrelaterte hudbivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 2 av 591 pasienter (0,3 %). Blant de 12 pasientene med immunrelaterte hudbivirkninger var median tid til hendelsen 1,5 måneder (variasjonsbredde: 2 dager til 10,9 måneder) og median varighet var 4,4 måneder (variasjonsbredde: 14 dager til 9,6 måneder). Ni pasienter (1,5 %) med immunrelaterte hudbivirkninger fikk høydose kortikosteroider i median 16 dager (variasjonsbredde: 7 dager til 2,6 måneder). Seks av 12 pasienter (50 %) hadde blitt friske ved tidspunktet for data cut-off.

Immunrelatert nefritt

Immunrelatert nefritt oppstod hos 3 av 591 pasienter (0,5 %) som fikk cemiplimab, inkludert 2 pasienter (0,3 %) med immunrelatert nefritt av grad 3. Immunrelatert nefritt førte til permanent seponering av cemiplimab hos 1 av 591 pasienter (0,2 %). Blant de 3 pasientene med immunrelatert nefritt var median tid til hendelsen 1,8 måneder (variasjonsbredde: 29 dager til 4,1 måneder) og median varighet av nefritt var 18 dager (variasjonsbredde: 9 dager til 29 dager). To pasienter (0,3 %) med immunrelatert nefritt fikk høydose kortikosteroider i median 1,5 måneder (variasjonsbredde: 16 dager til 2,6 måneder). Alle pasientene var blitt friske fra nefritt ved tidspunktet for data cut-off.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende klinisk relevante immunrelaterte bivirkninger oppstod med en hyppighet på mindre enn 1 % hos 591 pasienter (med mindre annet er spesifisert) behandlet med cemiplimab. Hendelsene var av grad 3 eller mindre, med mindre annet er nevnt:

Nevrologiske sykdommer: Meningitt^a (grad 4), paraneoplastisk encefalomyelitt (grad 5), Guillain-Barrés syndrom, inflammasjon i sentralnervesystemet, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati, encefalitt^b, myasthenia gravis, perifer nevropati^c.

Hjertesykdommer: Myokarditt^d, perikarditt^e

Forstyrrelser i immunsystemet: Idiopatisk trombocytopenisk purpura

Karsykdommer: Vaskulitt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Artralgi (1,4 %), artritt^f, muskelsvakhhet, myalgi, revmatisk polymylgi, Sjögrens syndrom

Øyesykdommer: Keratitt

Gastrointestinale sykdommer: Stomatitt

Endokrine: Tyreoiditt

^a inkludert meningitt og aseptisk meningitt

^b inkludert encefalitt og ikke-infeksiøs encefalitt

^c inkludert nevritt og perifer nevropati

^d inkludert autoimmun myokarditt og myokarditt

^e inkludert autoimmun perikarditt og perikarditt

^f inkludert artritt og polyartritt

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner oppstod hos 54 av 591 pasienter (9,1 %) behandlet med cemiplimab, inkludert 1 pasient (0,2 %) med grad 3 infusjonsrelatert reaksjon. Infusjonsrelaterte reaksjoner førte til permanent seponering av cemiplimab hos 2 pasienter (0,3 %). De vanligste symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner var kvalme, pyreksi, oppkast, magesmerter, frysninger og rødme. Alle pasientene ble friske fra den infusjonsrelaterte reaksjonen.

Immunogenisitet

I likhet med alle terapeutiske proteiner er det en mulighet for immunogenisitet med cemiplimab. Omtrent 1,1 % av pasientene som fikk administrert cemiplimab utviklet antistoffer under behandling, og ca. 0,2% utviste vedvarende antistoff-respons. Ingen nøytraliserende antistoffer har blitt observert. Det var ingen tegn på en endret farmakokinetisk profil eller sikkerhetsprofil ved utvikling av antistoffer mot cemiplimab.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdose bør pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling bør igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: **L01XC33**

Virkningsmekanisme

Cemiplimab er et fullstendig humanisert immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2 som uttrykkes på antigenpresenterende celler, og som kan uttrykkes på tumorceller og/eller andre celler i tumorens mikromiljø, resulterer i hemming av T-cellefunksjon, som proliferasjon, cytokinsekresjon og cytotoxisk aktivitet. Cemiplimab potenserer T-celleresponser, inkludert anti-tumorresponser, gjennom blokkering av PD-1-binding til ligandene PD-L1 og PD-L2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet til cemiplimab ble undersøkt i den kliniske studien R2810-ONC-1540 (studie 1540) hos pasienter med mCSCC (lymfeknute- eller fjernmetastaser) eller laCSCC, som ikke var kandidater for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling. Studie 1540 var en åpen, fase 2, multisenterstudie som inkluderte 193 pasienter med mCSCC eller laCSCC med en kombinert median oppfølgingsperiode på til sammen 9,4 måneder. Median oppfølgingsperiode var 16,5 måneder for mCSCC-gruppen som fikk 3 mg/kg hver 2. uke (Q2W), 9,3 måneder for gruppen med laCSCC som fikk 3 mg/kg Q2W og 8,1 måneder for gruppen med mCSCC som fikk 350 mg Q3W.

Pasienter med noe av følgende ble ekskludert: autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling med immunsuppressive midler i løpet av de siste 5 årene, tidligere transplantasjon av solide organer, pneumonitt i løpet av de siste 5 årene, tidligere behandling med anti-PD-1/PD-L1 eller annen behandling med immunsjekkpunkthemmere, aktiv infeksjon som krevde behandling, inkludert kjent hiv-infeksjon eller aktiv infeksjon med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, kronisk lymfatisk leukemi (CLL), hjernemetastaser eller ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsscore (PS) ≥ 2 .

I studie 1540 fikk pasientene cemiplimab frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller fullført planlagt behandling [3 mg/kg Q2W i 96 uker eller 350 mg Q3W i 54 uker]. Kirurgi med kurativ intensjon ble tillatt dersom pasienter med lokalavansert sykdom viste tilstrekkelig respons på behandling. Vurdering av tumorrespons ble gjort hver 8. eller 9. uke (for pasienter som fikk henholdsvis 3 mg/kg Q2W eller 350 mg Q3W). Det primære endepunktet i studie 1540 var bekreftet objektiv responsrate (ORR), vurdert av en uavhengig sentral komité (ICR). For pasienter med mCSCC uten ytre synlige mållesjoner ble ORR bestemt i henhold til RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). For pasienter med ytre synlige mållesjoner (laCSCC og mCSCC) ble ORR bestemt ved et sammensatt endepunkt som integrerte ICR-evalueringen av radiologiske data (RECIST 1.1) og digital medisinsk fotografering (WHO-kriterier). Sekundære hovedendepunkter var varighet av respons (DOR) i henhold til ICR. Andre sekundære endepunkter inkluderte ORR og DOR i henhold til utprøvers vurdering (IA), progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til ICR og IA, total overlevelse (OS), komplett responsrate (CR) i henhold til ICR og endring i score av pasientrapporterte utfall på EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire).

Resultatene kommer fra 193 pasienter i studie 1540. Av disse 193 pasientene hadde 115 mCSCC og 78 hadde laCSCC. Median alder var 72 år (variasjonsbredde: 38 til 96). Syttiåtte pasienter (40,4 %) var 75 år eller eldre, 66 pasienter (34,2 %) var fra 65 til under 75 år og 49 pasienter (25,4 %) var under 65 år. Totalt 161 pasienter (83,4 %) var menn og 187 pasienter (96,9 %) var hvite. ECOG-PS var 0 (44,6 %) og 1 (55,4 %). 33,7 % av pasientene hadde fått minst én tidligere systemisk kreftbehandling, 90,2 % av pasientene hadde gjennomgått tidligere kreftrelatert kirurgi og 67,9 % av pasientene hadde fått tidligere strålebehandling. Blant pasientene med mCSCC hadde 76,5 % fjerne metastaser og 22,6 % hadde kun lymfeknutemetastaser.

Effektresultater for studie 1540 er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Effekresultater – studie 1540 - metastatisk CSCC etter doseringsgruppe, lokalavansert CSCC			
	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (gruppe 1) (N = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (gruppe 2) (N = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg Q3W (gruppe 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
Bekreftet objektiv responsrate (ORR)^a			
ORR	49,2 %	43,6 %	41,1 %
95 % KI for ORR	(35,9, 62,5)	(32,4, 55,3)	(28,1, 55,0)
Komplett respons (CR) ^b	16,9 %	12,8 %	5,4 %
Delvis respons (PR)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Stabil sykdom (SD)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Progressiv sykdom (PD)	16,9 %	11,5 %	25,0 %
Varighet av respons (DOR)			
Median ^c (måneder)	NR	NR	NR
Variasjonsbredde (måneder)	(2,8-21,6+)	1,9 – 24,2+	2,1-11,1+
Pasienter med DOR ≥ 6 måneder, %	93,1 %	67,6 %	65,2 %
Tid til respons			

Tabell 3: Effekteresultater – studie 1540 - metastatisk CSCC etter doseringsgruppe, lokalavansert CSCC

	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (gruppe 1) (N = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (gruppe 2) (N = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg Q3W (gruppe 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
Median (måneder) variasjonsbredde (min: maks)	1,9 (1,7: 9,1)	1,9 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 8,3)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^{a, c}			
6 måneder (95 % KI)	65,8 % (51,8, 76,7)	71,5 % (58,9, 80,9)	59,3 % (45,0, 71,0)
12 måneder (95 % KI)	52,9 % (39,0, 65,0)	58,1 % (43,7, 70,0)	47,4 % (29,6, 63,3)
Total overlevelse^{a, c}			
12 måneder (95 % KI)	81,3 % (68,7, 89,2)	93,2 % (84,4, 97,1)	76,1 % (56,9, 87,6)

Data cut-off var 20. sept. 2018 for pasienter i gruppe 1 og 3, og 10. okt. 2018 for pasienter i gruppe 2.

KI: konfidensintervall, ICR: uavhengig sentral vurdering, NR: ikke oppnådd, +: Angitt som pågående ved siste vurdering, Q2W: hver 2. uke; Q3W: hver 3. uke

- a. I gruppene 1, 2 og 3 var median oppfølgingsperiode henholdsvis 16,5, 9,3 og 8,1 måneder.
- b. Inkluderer kun pasienter med fullstendig heling av tidligere hudinvolvering. Hos pasienter med laCSCC i studie 1540 var det påkrevd biopsi for å bekrefte CR.
- c. Basert på Kaplan-Meier-estimater.

Effekt og PD-L1-status

Klinisk aktivitet ble observert uavhengig av tumorens PD-L1-ekspresjonsstatus. Forholdet mellom PD-L1-status og effekt ble analysert post-hoc hos pasienter med tilgjengelige vevsprøver. Totalt var resultatene for PD-L1 IHC tilgjengelige fra 75 pasienter med avansert CSCC i studiene 1423 og 1540. Hos 22 pasienter med avansert CSCC med PD-L1 < 1 % var ORR 40,9 % (9/22) ifølge ICR. Hos 53 pasienter med avansert CSCC med PD-L1 ≥ 1 % var ORR 54,7 % (29/53). Blant 21 pasienter med mCSCC var ORR 60 % (3/5) hos pasienter med PD-L1 < 1 % og 56,3 % (9/16) hos pasienter med PD-L1 ≥ 1 %. Blant 54 pasienter med laCSCC var ORR 35,3 % (6/17) hos pasienter med PD-L1 < 1 % og 54,1 % (20/37) hos pasienter med PD-L1 ≥ 1 %.

Eldre

Av de 219 pasientene med mCSCC og laCSCC som ble behandlet med cemiplimab var 25,1 % (55/219) yngre enn 65 år, 34,2 % (75/219) var fra 65 til 75 år og 40,6 % (89/219) var 75 år eller eldre. Det ble alt i alt ikke observert noen forskjeller i sikkerhet og effekt mellom disse individene og yngre individer.

Hos de 193 pasientene i effektanalysen var ORR i henhold til ICR (95 % KI) 40,8 % (27,0 %, 55,8 %) hos pasienter yngre enn 65 år, 48,5 % (36,0 %, 61,1 %) hos pasienter fra 65 til 75 år og 43,6 % (32,4 %, 55,3 %) hos pasienter 75 år eller eldre.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med cemiplimab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av maligne neoplasier, unntatt hematopoetisk vev og lymfevev (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Konsentrasjonsdata ble samlet inn fra 548 pasienter med forskjellige solide tumorer som fikk cemiplimab, hvorav 178 pasienter med CSCC. Kinetikken til cemiplimab ble observert å være lineær og doseproporsjonal ved doseringsregimer på 1 mg/kg til 10 mg/kg Q2W og 350 mg Q3W, noe som indikerer metning av den målmedierte signalveien over doseringsintervallet.

Hos pasienter med CSCC var det tilsvarende cemiplimabeksponeringer ved steady-state ved 350 mg Q3W (N=53) og ved 3 mg/kg Q2W (N=135). Ved 350 mg Q3W varierte den gjennomsnittlige konsentrasjonen av cemiplimab ved steady-state mellom C_{trough} på 63 mg/l og C_{max} på 151 mg/l. Eksponering ved steady-state oppnås etter ca. 4 måneders behandling.

Absorpsjon

Cemiplimab administreres intravenøst og er derfor fullstendig biotilgjengelig.

Distribusjon

Cemiplimab distribueres primært i det vaskulære systemet med et distribusjonsvolum ved steady-state (V_{ss}) på 5,2 liter.

Biotransformasjon

Spesifikke metabolismestudier har ikke blitt utført ettersom cemiplimab er et protein. Cemiplimab forventes å degraderes til små peptider og individuelle aminosyrer.

Eliminasjon

Cemiplimabclearance er lineær ved doser fra 1 mg/kg til 10 mg/kg hver 2. uke. Cemiplimabclearance etter første dose er omtrent 0,33 l/dag. Total clearance ser ut til å reduseres med omtrent 35 % over tid, noe som resulterer i en clearance ved steady-state (CL_{ss}) på 0,21 l/dag. Reduksjonen i clearance er ikke ansett å være klinisk relevant. Halveringstid ved steady-state innenfor doseringsintervallet er 19,4 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Kinetikken til cemiplimab ble observert å være lineær og doseproporsjonal ved doseringsregimer på 1 mg/kg til 10 mg/kg hver 2. uke, noe som indikerer metning av den målmedierte signalveien.

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at følgende faktorer ikke har noen klinisk signifikant effekt på eksponering for cemiplimab: alder, kjønn, kroppsvekt, etnisitet, krefttype, albuminnivå, lett nedsatt leverfunksjon og nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Påvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringen for cemiplimab ble evaluert ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med lett (CL_{Cr} 60 til < 89 ml/min; n = 197), moderat (CL_{Cr} 30 til 59 ml/min; n = 90), eller alvorlig (CL_{Cr} 15-29 ml/min; n = 4) nedsatt nyrefunksjon. Det ble ikke funnet noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen for cemiplimab

mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon. Cemiplimab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med CLcr < 25 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Påvirkningen av nedsatt leverfunksjon på eksponeringen for cemiplimab ble evaluert ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (n = 5) (total bilirubin [TB] over 1,0 til 1,5 ganger høyere enn øvre normalgrense [ULN] og ved enhver aspartataminotransferase [ASAT]) ble det ikke funnet noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen for cemiplimab sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Cemiplimab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er utilstrekkelige data fra pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og ingen doseringsanbefalinger kan gis (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen studier har blitt utført for å teste om cemiplimab potensielt er karsinogent eller gentoksisk. Reproduksjonsstudier på dyr har ikke blitt utført med cemiplimab (se pkt. 4.6). Som rapportert i litteraturen spiller PD-1/PD-L1-signalveien en rolle i å opprettholde drektigheten ved å vedlikeholde immunologisk toleranse, og studier har vist at reseptorblokkering av PD-1 førte til tidlig drektighetsavbrudd. Økning av spontanaborter og/eller resorpsjon hos dyr med hemming av PD-L1-ekspressjon (knock-out eller monoklonale antistoffer mot PD-1/PD-L1) har blitt demonstrert hos både mus og aper. Disse dyreartene har lignende maternell-føtal kontaktflate som hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Sukrose
L-prolin
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter anbrudd

Legemidlet bør fortynnes og infunderes umiddelbart etter anbrudd (for instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6).

Etter klargjøring av infusjonen

Administrer den fortynnede oppløsningen umiddelbart etter klargjøring. Dersom den fortynnede oppløsningen ikke administreres umiddelbart kan den lagres midlertidig, enten:

- ved romtemperatur ved høyst 25 °C og ikke mer enn 8 timer fra tidspunktet for klargjøring av infusjonen og til infusjonen er fullført.
eller

- i kjøleskapet ved 2 °C - 8 °C og ikke mer enn 24 timer fra tidspunktet for klargjøring av infusjonen og til infusjonen er fullført. Skal ikke fryses. La den fortynnede oppløsningen oppnå romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8° C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

LIBTAYO kommer i et 10 ml klart type 1 hetteglass med en grå propp av klorobutyl med FluroTec-drasjering og en forseglet flip-off hette.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring og administrering

- Inspiser legemidlet visuelt for partikler og misfarging før administrering. LIBTAYO er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning som kan inneholde spormengder av gjennomsiktige til hvite partikler.
- Kasser hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder fremmede partikler annet enn noen få gjennomsiktige til hvite partikler.
- Ikke rist hetteglasset.
- Trekk opp 7 ml (350 mg) fra hetteglasset med LIBTAYO og overfør til en intravenøs infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnede oppløsningen ved å forsiktig snu den opp-ned. Ikke rist oppløsningen. Sluttkonsentrasjonen av den fortynnede oppløsningen bør være mellom 1 mg/ml og 20 mg/ml.
- LIBTAYO administreres som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter gjennom en intravenøs slange med et integrert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 mikron til 5 mikron).
- Ikke administrer andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.

LIBTAYO er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1376/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. juni 2019

Dato for siste fornyelse: 20 mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Libtayo skal innehaveren av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland bli enig med nasjonal kompetent myndighet om et opplæringsprogram for helsepersonell og pasienter, inkludert kommunikasjon med media, distribusjonskanaler og alle andre aspekter.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre, etter avtale med nasjonal kompetent myndighet i hvert medlemsland der LIBTAYO blir markedsført, at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som har til hensikt å forskrive eller bruke LIBTAYO, får en oppdatert opplæringspakke som inneholder følgende elementer:

- **Pasientveiledning**

- **Pasientkort**

- **Pasientveiledningen** skal inneholde følgende viktige elementer

- Beskrivelse av de viktigste tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger (pneumonitt, kolitt, hepatitt, endokrinopatii, immunrelaterte hudbivirkninger, nefritt og andre immunrelaterte bivirkninger) og infusjonsrelaterte reaksjoner, og viktigheten av å kontakte behandlende lege umiddelbart hvis symptomene oppstår.
- Viktigheten av å ikke behandle selv noen symptomer uten å kontakte behandlende helsepersonell på forhånd.
- Viktigheten av å alltid bære med seg pasientkortet til enhver tid og vise det til alt helsepersonell ved alle medisinske besøk, (f eks. legevakt).
- En påminnelse om at alle kjente og mistenkte bivirkninger også kan rapporteres til lokale myndigheter.

- **Pasientkortet** skal inneholde følgende viktige elementer:

- Et varsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i akutte situasjoner som legevakt, om at pasienten har blitt behandlet med LIBTAYO.
- Beskrivelse av de viktigste tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger (pneumonitt, kolitt, hepatitt, endokrinopatii, immunrelaterte hudbivirkninger, nefritt og andre immunrelaterte bivirkninger) og infusjonsrelaterte reaksjoner, og viktigheten av å kontakte behandlende lege umiddelbart hvis symptomene oppstår.
- Kontaktinformasjon til forskrivende lege av LIBTAYO.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a(4) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å stadfeste effekt og sikkerhet av cemiplimab til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fremlegge midlertidige data fra en enkeltarmet studie	31. mars 2023

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>med samme populasjon [studie 1540 gruppe 6]. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal undersøke biomarkører for å bekrefte at PD-L1-uttrykket ikke er prediktivt for effekt.</p> <p>Studien skal utføres etter en avtalt protokoll.</p>	
<p>For å stadfeste effekt og sikkerhet av cemiplimab til behandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn sluttrapport for gruppe 1-3 for fase 2 pivotal studie 1540.</p>	<p>31. oktober 2022</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LIBTAYO 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
cemiplimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml inneholder 50 mg cemiplimab.
Hvert hetteglass inneholder 350 mg cemiplimab i 7 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-prolin, polysorbat 80, sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
350 mg/7 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1376/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LIBTAYO 350 mg sterilt konsentrat
cemiplimab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

350 mg/7 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

LIBTAYO 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

cemiplimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har med deg pasientkortet så lenge du bruker dette legemidlet.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva LIBTAYO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får LIBTAYO
3. Hvordan du får LIBTAYO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer LIBTAYO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva LIBTAYO er og hva det brukes mot

LIBTAYO er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet cemiplimab, som er et monoklonalt antistoff (en type protein som er laget for å gjenkjenne spesifikke mål i kroppen).

LIBTAYO brukes hos voksne for å behandle en type hudkreft som kalles avansert kutant plateepitelkarsinom (CSCC).

LIBTAYO virker ved å hjelpe immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

2. Hva du må vite før du får LIBTAYO

Du skal ikke få LIBTAYO:

- dersom du er allergisk overfor cemiplimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tror du kan være allergisk eller du er usikker, snakk med legen din før du får LIBTAYO.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får LIBTAYO dersom:

- du har en autoimmun sykdom (en tilstand der kroppen angriper sine egne celler)
- du har hatt en organtransplantasjon, eller du har gjennomført eller planlegger å gjennomføre en stamcelletransplantasjon ved bruk av stamceller fra en annen person (allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon)
- du har lunge- eller pusteproblemer
- du har leverproblemer

- du har nyreproblemer
- du har diabetes
- du har andre medisinske tilstander.

Dersom noe av det overnevnte gjelder deg eller du er usikker, snakk med legen din før du får LIBTAYO.

Vær oppmerksom på bivirkninger

LIBTAYO kan forårsake visse alvorlige bivirkninger som du øyeblikkelig må fortelle legen din om. Disse bivirkningene kan oppstå når som helst under behandlingen, og til og med etter avsluttet behandling. Du kan ha flere bivirkninger samtidig. Disse alvorlige bivirkningene inkluderer:

- hudproblemer
- lungeproblemer (pneumonitt)
- tarmproblemer (kolitt)
- leverproblemer (hepatitt)
- hormonkjertelproblemer - spesielt skjoldbruskkjertelen, hypofysen, binyrene og bukspyttkjertelen
- diabetes type 1
- nyreproblemer (nyrebetennelse og nyresvikt)
- problemer relatert til sentralnervesystemet (som hjernehinnebetennelse)
- infusjonsrelaterte reaksjoner (som er knyttet til tilførselen av legemidlet)
- problemer i andre deler av kroppen (se “Mulige bivirkninger”).
- muskelproblemer (betennelse i musklene som kalles myositt).

Vær oppmerksom på disse bivirkningene mens du får LIBTAYO. Se “Mulige bivirkninger” i avsnitt 4. Kontakt lege øyeblikkelig dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

Det kan hende at legen din gir deg andre legemidler for å hindre mer alvorlige reaksjoner, og for å redusere symptomene dine. Legen kan også utsette din neste dose med LIBTAYO eller avbryte behandlingen.

Barn og ungdom

LIBTAYO skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og LIBTAYO

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å informere legen din hvis du bruker eller noen gang har brukt noen av følgende legemidlene:

- et kreftlegemiddel kalt idelalisib
- legemidler som svekker immunsystemet ditt - f.eks. kortikosteroider som prednison. Disse legemidlene kan påvirke effekten av LIBTAYO. Når du behandles med LIBTAYO kan imidlertid legen gi deg kortikosteroider for å redusere bivirkningene som du kan oppleve ved bruk av LIBTAYO.

Graviditet

Snakk med lege før du blir gitt dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- LIBTAYO kan skade fosteret.
- Informer legen umiddelbart hvis du blir gravid under behandling med LIBTAYO.
- Hvis du er i stand til å bli gravid, må du bruke et effektivt prevensjonsmiddel for å hindre at du blir det:
 - under behandling med LIBTAYO og
 - i minst 4 måneder etter den siste dosen.
- Snakk med legen om prevensjonsmidler du må bruke i løpet av denne perioden.

Amming

- Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

- Du skal ikke amme under behandling med LIBTAYO, og i minst 4 måneder etter siste dose.
- Det er ikke kjent om LIBTAYO skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

LIBTAYO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du føler deg trett og sliten, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

3. Hvordan du får LIBTAYO

- LIBTAYO gis mens du er på et sykehus eller klinikk under overvåkning av en erfaren lege innen kreftbehandling.
- LIBTAYO gis som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon).
- Infusjonen varer i ca. 30 minutter.
- LIBTAYO gis vanligvis hver 3. uke.

Hvor mye du vil få

Anbefalt dose med LIBTAYO er 350 mg.

Legen din avgjør hvor mye LIBTAYO du får og hvor mange behandlinger du trenger.

Legen din kommer til å ta blodprøver for å se etter visse bivirkninger som kan oppstå i løpet av behandlingen.

Dersom du glemmer en legetime

Ta kontakt med legen så snart som mulig for å avtale en ny time. Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med LIBTAYO

Ikke avbryt behandlingen med LIBTAYO med mindre du har diskutert dette med legen din. Ved å avbryte behandlingen kan du miste effekten av legemidlet.

Pasientkort

Informasjonen i dette pakningsvedlegget finnes også i pasientkortet som du har fått av legen din. Det er viktig å ha med seg dette pasientkortet og vise det til din partner eller dine omsorgspersoner.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om din behandling.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen kommer til å diskutere disse med deg og forklare risiko og nytte av behandlingen din.

LIBTAYO virker på immunsystemet ditt og kan forårsake betennelse i deler av kroppen din (se tilstandene listet opp i "Vær oppmerksom på bivirkninger" i avsnitt 2). Betennelse kan forårsake alvorlig skade på kroppen din, og det kan være du trenger behandling eller må avbryte behandlingen med LIBTAYO. Visse betennelsestilstander kan også være dødelige.

Oppsøk lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende tegn eller symptomer, eller hvis de forverres:

- **hudproblemer** som utslett eller kløe, hudblemmer eller sår i munnen eller på andre slimhinner.
- **lungeproblemer (pneumonitt)** som ny eller forverret hoste, kortpustethet eller brystmerter.
- **tarmproblemer (kolitt)** som hyppig diaré, ofte med blod eller slim, mer tarmbevegelser enn vanlig, svart og tjæreaktig avføring og kraftige magesmerter eller -ømhet.

- **leverproblemer (hepatitt)** som gulfarging av huden eller det hvite i øynene, kraftig kvalme eller oppkast, smerter på høyre side av magen, søvnighet, mørk urin (te-farget), oftere blødninger eller mer blåmerker enn normalt, og mindre sultfølelse enn vanlig.
- **hormonkjertelproblemer** som hodepine som ikke går over eller uvanlig hodepine, rask hjerterytme, økt svetting, føler deg kaldere eller varmere enn normalt, veldig trett, blir svimmel eller besvimer, vektøkning eller vekttap, føler deg mer sulten eller tørst enn vanlig, hårtap, forstoppelse, dypere stemme, svært lavt blodtrykk, urinering oftere enn vanlig, kvalme eller oppkast, magesmerter, endring i humør eller oppførsel (som nedsatt sexlyst, mer irritabel eller glemsom).
- **symptomer på diabetes type 1** som for eksempel at du føler deg mer sulten eller tørst enn vanlig, har behov for å urinere oftere, vekttap og tretthet.
- **nyreproblemer (nyrebetennelse og nyresvikt)** som sjeldnere vannlating, blod i urinen, hovne ankler og mindre sultfølelse enn normalt.
- **infusjonsrelaterte reaksjoner (som noen ganger kan være alvorlige eller livstruende)** som frysninger, skjelving eller feber, kløe eller utslett, rødme eller oppsvulmet ansikt, kortpustethet eller hvesende pust, svimmelhet eller besvimelse, og rygg- eller nakkesmerter, kvalme, oppkast eller magesmerter.
- **problemer i andre deler av kroppen** slik som:
 - **problemer i nervesystemet** som hodepine eller stiv nakke, feber, tretthet eller kraftløshet, frysninger, oppkast, forvirring, hukommelsesproblemer eller søvnighet, krampetrekninger (krampeanfallet), se og høre ting som i virkeligheten ikke er der (hallusinasjoner), alvorlig muskelsvakhet, prikking, nummenhet, svakhet eller brennende følelse i armer eller ben, lammelse i armer og ben
 - **problemer i muskler og ledd** som leddsmerter eller -hevelse, muskelsmerter, svakhet eller stivhet
 - **øyeproblemer** som synsendringer, smerter eller rødhet i øyet, lyssensitivitet
 - **hjerte og karproblemer** som endringer i hjerterytme, hjertet slår fort, hopper over et slag eller hamrer, brystmerter, kortpustethet
 - **øvrigt:** tørrhet flere steder på kroppen, fra munn til øyne, nese, hals og det øverste hudlaget, blåmerker i huden eller blødninger.

Følgende bivirkninger er sett i kliniske studier hos pasienter behandlet med cemiplimab:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- utslett, kløe
- tretthet (fatigue)
- diaré (løs mage).

Vanlige: (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- problemer med skjoldbruskkjertelen
- hoste, lungebetennelse
- økt nivå av leverenzymmer i blodet
- leddsmerter, hevelse, polyartritt og væskeansamling i ledd
- unormal nyrefunksjonstest
- infusjonsrelaterte reaksjoner
- muskel- eller skjelettsmerter
- kortpustethet
- betennelse i munnen
- leverbetennelse.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- muskelsmerter, svakhet eller stivhet
- diabetes type 1 som kan medføre at man føler seg mer sulten eller tørst enn normalt, behov for å urinere oftere, vekttap og tretthet

- hjertemuskelbetennelse, som kan gi tung pust, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter
- betennelse i hjerteposen
- betennelse i nyrene
- betennelse i hypofysen som er lokalisert nederst i hjernen, nedsatt utskillelse av hormoner produsert av binyrene, skjoldbruskkjertelbetennelse
- betennelse i hjernehinnen og ryggmargshinnen, vanligvis forårsaket av infeksjon
- tørrhet i ulike kroppsdeler, fra munn til øyne, nese, hals og i de øverste hudlagene
- smerter, irritasjon, kløe eller rødhet i øyet, ubehagelig lysømfintlighet
- betennelse i nervene som forårsaker prikking, nummenhet, svakhet eller brennende smerter i armer og ben
- en midlertidig betennelse av nervene som forårsaker smerter, svakhet, og lammelse i armer og ben, en tilstand der musklene blir svake og lett utmattet
- blåmerker i huden eller blødning.

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- betennelse i musklene som kan inkludere muskelsmerter eller -svakhet (myositt)

Andre bivirkninger som har vært rapportert (ikke kjent frekvens):

- avstøtning av transplantert organ

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer LIBTAYO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Etter fortykning i den intravenøse posen, kan LIBTAYO oppbevares i maksimalt 8 timer ved temperaturer opptil 25 °C, og ikke mer enn 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Hetteglass og/eller intravenøse poser som oppbevares i kjøleskap, må oppnå romtemperatur før de kan tas i bruk.

Ikke anvendt infusjonsoppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel skal ikke brukes igjen, og bør kastes i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av LIBTAYO

Virkestoff er cemiplimab:

- Én ml konsentrat inneholder 50 mg cemiplimab.
- Hvert hetteglass inneholder 350 mg cemiplimab (i 7 ml konsentrat).

Andre innholdstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-prolin, sukrose, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan LIBTAYO ser ut og innholdet i pakningen

LIBTAYO konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul, steril oppløsning som kan inneholde spormengder av gjennomsiktige til hvite partikler.

Hver eske inneholder 1 hetteglass med 7 ml konsentrat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

One Warrington Place,

Dublin 2, D02 HH27

Irland

Tilvirker

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park

Limerick

Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 0 2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел.: +359 0 2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel: +34 93 485 94 00

Frankrike

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning

Klargjøring

- Inspiser legemidlet visuelt for partikler og misfarging før administrering. LIBTAYO er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning som kan inneholde spormengder av gjennomsiktige til hvite partikler.
- Kasser hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder fremmede partikler annet enn spormengder av gjennomsiktige til hvite partikler.
- Ikke rist hetteglasset.
- Trekk opp 7 ml (350 mg) fra hetteglasset med LIBTAYO og overfør til en intravenøs infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnede oppløsningen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist oppløsningen. Sluttkonsentrasjonen av den fortynnede oppløsningen bør være mellom 1 mg/ml og 20 mg/ml.
- LIBTAYO er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaring av fortynnet oppløsning

LIBTAYO inneholder ingen konserveringsmidler.

Administrer den fortynnede oppløsningen umiddelbart etter klargjøring. Dersom den fortynnede oppløsningen ikke administreres umiddelbart kan den lagres midlertidig, enten:

- ved romtemperatur ved høyst 25 °C og ikke mer enn 8 timer fra tidspunkt for klargjøring av infusjonen og til infusjonen er fullført.
- eller
- i kjøleskapet ved 2 °C - 8 °C og ikke mer enn 24 timer fra tidspunktet for klargjøring av infusjonen og til infusjonen er fullført. La den fortynnede oppløsningen oppnå romtemperatur før administrering.

Skal ikke fryses.

Administrering

- LIBTAYO er til intravenøs bruk. Det administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter gjennom en intravenøs slange med et integrert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 mikron til 5 mikron).
- Ikke administrer andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.