

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

LIBTAYO 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat inneholder 50 mg cemiplimab.

Hvert hetteglass inneholder 350 mg cemiplimab i 7 ml.

Cemiplimab er fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i ovariecelle-suspensjonskultur fra kinesisk hamster (CHO).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass på 7 ml inneholder 105 mg L-prolin og 14 mg polysorbat 80.

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 gjennomsiktige til hvite partikler i et hetteglass til engangsbruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kutant plateepitelkarsinom

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.

LIBTAYO som monoterapi er indisert for adjuvant behandling av voksne pasienter med CSCC med høy risiko for tilbakefall etter kirurgi og stråling (se pkt. 5.1 for utvelgelseskriterier).

Basalcellekarsinom

LIBTAYO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk basalcellekarsinom (laBCC eller mBCC) som har hatt sykdomsprogresjon med eller er intolerante overfor en «hedgehoghemmer» (HHI).

Ikke-småcellet lungekreft

LIBTAYO som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 ($i \geq 50\%$ tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
- metastatisk NSCLC.

LIBTAYO i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med NSCLC som uttrykker PD-L1 ($i \geq 1\%$ tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling eller
- metastatisk NSCLC

Livmorhalskreft

LIBTAYO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

PD-L1-testing for pasienter med NSCLC

Pasienter med NSCLC bør evalueres for behandling basert på tumoruttrykk av PD-L1 bekreftet med en validert test (se pkt. 5.1).

Dosering

Anbefalt dose

Lokalavansert eller metastatisk CSCC, NSCLC, BCC og tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft

Den anbefalte dosen er 350 mg cemiplimab hver 3. uke (Q3W), administrert som en intravenøs infusjonsvæske over 30 minutter.

Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer.

Adjuvant behandling av høyrisiko CSCC

Den anbefalte dosen av cemiplimab administrert som en intravenøs infusjonsvæske over 30 minutter er:

- 350 mg hver 3. uke i 12 uker etterfulgt av 700 mg hver 6. uke, eller
- 350 mg hver 3. uke.

Behandling kan fortsette til sykdommen kommer tilbake, til uakseptabel toksisitet eller opptil 48 uker med total behandling.

Dosejusteringer

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

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

Tabell 1: Anbefalte endringer i behandling

Bivirkning ^a	Alvorlighetsgrad ^b	Dosejustering	Ytterligere intervensjon
Immunmedierte bivirkninger			
Pneumonitt	Grad 2	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1 til 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 ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 3 eller 4 eller tilbakevendende grad 2	Seponer permanent	Startdose på 2 til 4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Kolitt	Grad 2 eller 3	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1 til 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 ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer permanent	Startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Hepatitt	Grad 2 med ASAT eller ALAT >3 og $\leq 5 \times \text{ULN}$ eller total bilirubin $>1,5$ og $\leq 3 \times \text{ULN}$	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1 til 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 ≤ 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 $>5 \times \text{ULN}$ eller total bilirubin $>3 \times \text{ULN}$	Seponer permanent	Startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Hypotyreose	Grad 3 eller 4	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start tyreoidhormontilførsel ved klinisk indikasjon
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO når hypotyreosen 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	
Tyreoiditt	Grad 3 til 4	Avbryt behandling med LIBTAYO	Start symptomatisk behandling
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO når tyreoiditten går tilbake til grad 0 til 1, eller på annen måte er klinisk stabil	
Hypofysitt	Grad 2 til 4	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping, og hormonerstatning som klinisk indisert

		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom hypofysitten blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider ≤ 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 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping, og hormonerstatning som klinisk indisert
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom binyrebarksvikten blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider ≤ 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 behandling med antihyperglykemiske legemidler som klinisk indisert
		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 til 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 ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 4 eller bekreftet SJS eller TEN	Seponer permanent	Startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Immunmedierte hudreaksjoner eller andre immunmedierte bivirkninger hos pasienter som har fått tidligere behandling med idelalisib	Grad 2	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start behandling umiddelbart, inkludert en startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom hudreaksjonen eller andre immunmedierte bivirkninger blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 3 eller 4 (med unntak av endokrinopater) eller tilbakevendende grad 2	Seponer permanent	Start behandling umiddelbart, inkludert en startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping
Nefritt med nyredysfunksjon	Grad 2 økt kreatinin	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Startdose på 1 til 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 ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	Grad 3 eller 4 økt kreatinin	Seponer permanent	Startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, fulgt av nedtrapping

Andre immunmedierte bivirkninger (inkludert, men ikke begrenset til, paraneoplastisk encefalomyelitt, meningitt, myositt, avvisning 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 trombocytopeni, vaskulitt, artralgi, artritt, muskelsvakhet, myalgi, revmatisk polymyalgi, Sjögrens syndrom, kløe, keratitt, immunmediert gastritt, stomatitt og hemofagocytisk lymfohistiocytose)	Grad 2 eller 3 basert på type reaksjon	Avbryt behandlingen med LIBTAYO	Start symptomatisk behandling inkludert startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, som klinisk indisert, fulgt av nedtrapping
		Gjenoppta behandlingen med LIBTAYO dersom andre immunmedierte bivirkninger blir bedre og holder seg på grad 0 eller 1 etter nedtrapping av kortikosteroider ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende	
	– 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 – Bekreftet hemofagocytisk lymfohistiocytose – Tilbakevendende immunmediert bivirkning av grad 3 – Vedvarende immunmedierte bivirkninger av grad 2 eller 3 som varer 12 uker eller lenger (bortsett fra endokrinopati) – Ingen mulighet for reduksjon av kortikosteroiddose ≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende innen 12 uker	Seponer permanent	Startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, som klinisk indisert, fulgt av nedtrapping
Infusjonsvæskerelaterte reaksjoner^a			
Infusjonsvæskerelaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller senk infusjonsvæskehastigheten	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 immunmedierte bivirkninger og infusjonsvæskerelaterte reaksjoner. Legen vil dele ut pasientkortet til hver pasient.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av LIBTAYO hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre

Det er ikke anbefalt noen dosejustering for eldre pasienter. Cemiplimab-eksponering er tilsvarende på tvers av alle aldersgrupper (se pkt. 5.1 og 5.2). Det er begrensede data for cemiplimab-monoterapi hos pasienter ≥ 75 år.

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 eller moderat nedsatt leverfunksjon. LIBTAYO har ikke blitt undersøkt hos pasienter med 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 fortynning 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 forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Immunmedierte bivirkninger

Det er observert alvorlige og fatale immunmedierte bivirkninger med cemiplimab (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8). De immunmedierte bivirkningene kan involvere ethvert organsystem. Immunmedierte bivirkninger kan oppstå når som helst under behandlingen med cemiplimab, men de kan også oppstå etter avsluttet behandling med cemiplimab.

Retningslinjene for immunmedierte bivirkninger gjelder for cemiplimab uavhengig av om det er administrert som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Immunmedierte 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 immunmedierte bivirkninger. Immunmedierte

bivirkninger bør følges opp med endringer i cemiplimab-behandlingen, hormonerstatning (hvis klinisk indisert) og kortikosteroider. Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger bør pasienten undersøkes for å bekrefte en immunmediert bivirkning og for å ekskludere andre mulige årsaker, inkludert infeksjon. Cemiplimab bør avsluttes midlertidig eller seponeres permanent avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med allerede eksisterende autoimmun sykdom (AID) antyder data fra observasjonsstudier at risikoen for immunmedierte bivirkninger etter immun-sjekkpunkthemmende behandling kan økes sammenlignet med risikoen hos pasienter uten eksisterende AID. I tillegg var oppblussing av underliggende AID hyppig, men de fleste var milde og håndterbare.

Immunmediert pneumonitt

Det er observert immunmediert pneumonitt, definert som å kreve bruken av kortikosteroider uten noen tydelig alternativ etiologi, inkludert fatale tilfeller, hos pasienter som får cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt og andre årsaker enn immunmediert pneumonitt bør utelukkes. Pasienter med mistenkt pneumonitt bør evalueres med røntgenbilder som indisert basert på klinisk vurdering, og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Immunmediert kolitt

Det er observert immunmediert diaré eller kolitt, definert som å kreve bruken av kortikosteroider uten noen tydelig alternativ etiologi, hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på diaré eller kolitt, og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, og med antidiarémidler og kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Immunmediert hepatitt

Det er observert immunmediert hepatitt, definert som å kreve bruken av kortikosteroider uten noen tydelig alternativ etiologi, inkludert fatale tilfeller, hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormal leverfunksjon før og periodisk i løpet av behandlingen, basert på klinisk vurdering, og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Immunmedierte endokrinopater

Det er observert immunmedierte endokrinopater, definert som behandlingsutløste endokrinopater uten noen tydelig alternativ etiologi, hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8).

Sykdommer i tyreoida (hypothyreose/hypertyreose/tyreoiditt)

Det er observert immunmedierte sykdommer i tyreoida hos pasienter som mottar cemiplimab. Tyreoiditt kan forekomme med eller uten endring i funksjonstester av tyreoida. Hypothyreose kan følge hypertyreose. Sykdommer i tyreoida kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen. Pasienter bør overvåkes for endringer i tyreoidafunksjon ved behandlingsstart og periodisk i løpet av behandlingen basert på klinisk evaluering (se pkt. 4.8). Pasienter bør følges opp med hormonerstatning (hvis indisert) og anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab. Hypertyreose bør følges opp i henhold til standard medisinsk praksis (se pkt. 4.2).

Hypofysitt

Det er observert immunmediert hypofysitt hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hypofysitt, og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, og med kortikosteroider og hormonerstatning, som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Binyrebarksvikt

Det er observert binyrebarksvikt hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på binyrebarksvikt og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab, og med kortikosteroider og hormonerstatning, som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Det er observert immunmediert diabetes mellitus type 1, inkludert diabetisk ketoacidose, hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for hyperglykemi og tegn og symptomer på diabetes som indisert basert på klinisk evaluering, og følges opp med orale antihyperglykemiske legemidler eller insulin, samt anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab (se pkt. 4.2).

Immunmedierte hudbivirkninger

Det er rapportert immunmedierte hudbivirkninger, definert som bivirkninger som krever bruken av systemiske kortikosteroider uten noen tydelig alternativ etiologi, i forbindelse med cemiplimab-behandling. Dette inkluderer alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (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 kortikosteroider (se pkt. 4.2). Henvis pasienten til spesialisert pleie for vurdering og behandling ved symptomer eller tegn på SJS eller TEN, og følg opp pasienten med endringer i behandling (se pkt. 4.2).

Tilfeller av SJS, fatal TEN og stomatitt forekom etter 1 dose med cemiplimab hos pasienter med tidligere eksponering til idelalisib, som deltok i en klinisk studie som evaluerte cemiplimab i non-Hodgkins lymfom (NHL) og som hadde nylig eksponering til antibiotika som inneholdt sulfa (se pkt. 4.8). Pasienter skal følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider som beskrevet ovenfor (se pkt. 4.2).

Immunmediert nefritt

Det er observert immunmediert nefritt, definert som å kreve bruken av kortikosteroider uten noen tydelig alternativ etiologi, inkludert et fatalt tilfelle, hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for endringer i nyrefunksjon. Pasienter bør følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Andre immunmedierte bivirkninger

Det er observert andre fatale og livstruende immunmedierte bivirkninger hos pasienter som mottok cemiplimab, inkludert paraneoplastisk encefalomyelitt, meningitt, myositt, myokarditt og pankreatitt (se pkt. 4.8 for andre immunmedierte bivirkninger).

Det er rapportert om ikke-infeksiøs cystitt for andre PD-1/PD-L1-hemmere.

Mistenkte immunmedierte bivirkninger skal evalueres for å utelukke andre årsaker. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på immunmedierte bivirkninger, og følges opp i tråd med anbefalt behandlingsjustering av cemiplimab og med kortikosteroider, som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8). Avvisning av solide organtransplantater har vært rapportert i etter-markedsføringssettingen hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med cemiplimab kan øke risikoen for avvisning hos mottakere av solide organtransplantater. Hos disse pasientene skal fordelene ved behandling med cemiplimab vurderes opp mot risikoen for mulig organavvisning. Transplantat-mot-vert-sykdom har vært rapportert i etter-markedsføringssettingen hos pasienter behandlet med andre PD-1/PD-L1-hemmere i tilknytning med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) har vært rapportert hos pasienter som mottar cemiplimab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved bekreftet HLH bør cemiplimab seponeres og behandling av HLH startes (se pkt. 4.2).

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 med endringer i cemiplimab-behandling og kortikosteroider. Ved milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner bør cemiplimab-behandlingen avbrytes eller infusjonshastigheten senkes. 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, en historie med autoimmune sykdommer, ECOG PS ≥ 2 eller en historie med interstitiell lungesykdom ble ikke inkludert. 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.

Hjelpestoffer

Hvert hetteglass på 7 ml inneholder 105 mg L-prolin og 14 mg polysorbat 80.

L-prolin kan være skadelig for pasienter med hyperprolinemi type I eller type II.

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

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, med unntak av 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 immunmedierte bivirkninger (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med cemiplimab og i minst 4 måneder etter siste dose cemiplimab.

Graviditet

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

Det er kjent at human IgG4 krysser placentabarrieren. Cemiplimab er et IgG4 og kan derfor potensielt overføres fra mor til fosteret under utvikling. Cemiplimab er ikke anbefalt under graviditet eller for 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

Immunmedierte bivirkninger kan oppstå med cemiplimab. De fleste av disse, inkludert alvorlige bivirkninger, gikk over etter start av egnet medisinsk behandling eller seponering av cemiplimab (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Cemiplimab som monoterapi

Sikkerheten til cemiplimab som monoterapi har blitt evaluert hos 1281 pasienter med avanserte solide ondartede svulster som fikk cemiplimab som monoterapi i 5 kliniske studier. Median varighet av eksponering for cemiplimab var 28 uker (variasjonsbredde: 2 dager til 144 uker).

Immunmedierte bivirkninger oppstod hos 21 % av pasientene som ble behandlet med cemiplimab i kliniske studier, inkludert grad 5 (0,3 %), grad 4 (0,6 %), grad 3 (5,7 %) og grad 2 (11,2 %). Immunmedierte bivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 4,6 % av pasientene. De vanligste immunmedierte bivirkningene var hypotyreose (6,8 %), hypertyreose (3,0 %), immunmediert pneumonitt (2,6 %), immunmediert hepatitt (2,4 %), immunmediert kolitt (2,0 %) og immunmedierte hudbivirkninger (1,9 %), (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor, «Advarsler og forsiktighetsregler» i pkt. 4.4 og «Anbefalte endringer i behandling» i pkt. 4.2).

Bivirkninger var alvorlige hos 32,4 % av pasientene.

Bivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 9,4 % av pasientene.

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

Cemiplimab i adjuvant CSCC-setting

Sikkerheten av cemiplimab som monoterapi i adjuvant behandling av pasienter med CSCC med høy risiko for tilbakefall ble evaluert hos 205 pasienter i C-POST-studien. Median varighet av eksponering var 47,9 uker (område: 3 uker til 52 uker) i cemiplimab-armen.

Sikkerhetsprofilen til cemiplimab i den adjuvante settingen i C-POST-studien er i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for cemiplimab monoterapi ved avansert kreft. Forekomsten av immunmedierte bivirkninger av cemiplimab som monoterapi i C-POST-studien var 22,9 % sammenlignet med 20,8 % i monoterapipopulasjonen med fremskredne solide maligniteter.

Bivirkninger var alvorlige hos 17,6 % av pasientene.

Bivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 9,8 % av pasientene.

Cemiplimab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi

Sikkerheten av cemiplimab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er evaluert i en klinisk studie med 465 pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC. Median eksponering i cemiplimab- og kjemoterapigruppen var 38,5 uker (10 dager til 102,6 uker) og 21,3 uker (4 dager til 95 uker) i

kjemoterapigruppen.

Immunmedierte bivirkninger oppstod hos 18,9 % av pasientene inkludert grad 5 (0,3 %), grad 3 (2,6 %) og grad 2 (7,4 %). Hos 1,0 % av pasientene førte immunmedierte bivirkninger til permanent seponering av cemiplimab. De vanligste immunmedierte bivirkninger var hypotyreose (7,7 %), hypertyreose (5,1 %), økning av tyreoidestimulerende hormon i blodet (4,2 %), immunmediert hudreaksjon (1,9 %), immunmediert pneumonitt (1,9 %) og reduksjon av tyreoidestimulerende hormon i blodet (1,6 %) (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor, «Advarsler og forsiktighetsregler» i pkt. 4.4 og «Anbefalte endringer i behandling» i pkt. 4.2).

Bivirkninger var alvorlige hos 25,3 % av pasientene.

Bivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 5,1 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser bivirkningshendelsene i sikkerhetsdatasettet ved monoterapi og hos pasienter behandlet med cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvens 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 ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger som er kjent for å oppstå med cemiplimab, eller med komponentene i kombinasjonsterapi gitt alene kan oppstå under behandling med disse legemidlene i kombinasjon.

Tabell 2: Bivirkningstabell for pasienter behandlet med cemiplimab som monoterapi og cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi

	Cemiplimab som monoterapi			Cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi		
Organklasser og foretrukket begrep	Enhver grad %	Grad 3-5 (%)		Enhver grad %	Grad 3-5 (%)	
Infeksiøse og parasittære sykdommer						
Øvre luftveisinfeksjon ^a	Svært vanlige	10,9	0,4			
Urinveisinfeksjon ^b	Vanlige	8,4	2,3			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Anemi	Svært vanlige	15,0	5,2	Svært vanlige	43,6	9,9
Nøytropeni				Svært vanlige	15,4	5,8
Trombocytopeni				Svært vanlige	13,1	2,6
Hemofagocytisk lymfohistiocytose ^d	Ikke kjent	--	--			
Forstyrrelser i immunsystemet						
Infusjonsrelatert reaksjon	Vanlige	3,3	<0,1	Mindre vanlige	0,3	0
Trombocytopeni ^c	Mindre vanlige	0,9	0			
Sjøgrens syndrom	Mindre vanlige	0,2	0			
Transplantatavstøtning av solide organer ^d	Ikke kjent	--	--			
Endokrine sykdommer						
Hypotyreose ^e	Vanlige	6,8	<0,1	Vanlige	7,7	0,3
Hypertyreose	Vanlige	3,0	<0,1	Vanlige	5,1	0
Tyreoiditt ^f	Mindre vanlige	0,6	0	Mindre vanlige	0,6	0
Hypofysitt ^g	Mindre vanlige	0,5	0,2			
Binyrebarksvikt	Mindre vanlige	0,5	0,5			
Diabetes mellitus type 1 ^h	Sjeldne	<0,1	<0,1	Mindre vanlige	0,3	0
Nevrologiske sykdommer						
Hodepine	Vanlige	8,0	0,3			
Perifer nevropati ⁱ	Vanlige	1,3	<0,1	Svært vanlige	21,2	0
Meningitt ^j	Sjeldne	<0,1	<0,1			
Encefalitt	Sjeldne	<0,1	<0,1			

Myasthenia gravis	Sjeldne	<0,1	0			
Paraneoplastisk encefalomyelitt	Sjeldne	<0,1	<0,1			
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati	Sjeldne	<0,1	0			
Øyesykdommer						
Keratitt	Sjeldne	<0,1	0			
Uveitt	Sjeldne	< 0,1	< 0,1			
Hjertesykdommer						
Myokarditt ^k	Mindre vanlige	0,5	0,3			
Perikarditt ^l	Mindre vanlige	0,3	0,2			
Karsykdommer						
Hypertensjon ^m	Vanlige	5,7	2,6			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Redusert matlyst	Svært vanlige	13,0	0,6	Svært vanlige	17,0	1,0
Hyperglykemi				Svært vanlige	17,6	1,9
Hypoalbuminemi				Svært vanlige	10,3	0,6
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum						
Hoste ⁿ	Svært vanlige	10,8	0,2			
Dyspné ^o	Vanlige	9,7	1,2	Svært vanlige	12,8	2,2
Pneumonitt ^p	Vanlige	3,3	1,1	Vanlige	4,2	0,6
Gastrointestinale sykdommer						
Kvalme	Svært vanlige	14,7	0,2	Svært vanlige	25,0	0
Diare	Svært vanlige	16,3	0,7	Svært vanlige	10,6	1,3
Forstoppelse	Svært vanlige	12,3	0,2	Svært vanlige	13,8	0,3
Smerter i abdomen ^q	Svært vanlige	11,5	0,7			
Oppkast	Vanlige	9,9	0,2	Svært vanlige	12,2	0
Kolitt ^r	Vanlige	2,0	0,8	Vanlige	1,0	0,3
Stomatitt	Vanlige	1,8	<0,1			
Gastritt ^s	Mindre vanlige	0,2	0			
Pankreatitt ^t	Mindre vanlige	0,2	0,2			
Sykdommer i lever og galleveier						
Hepatitt ^u	Vanlige	2,7	1,8			
Psykiatriske lidelser						
Insomni				Svært vanlige	10,9	0
Hud- og underhudssykdommer						
Utslett ^v	Svært vanlige	21,4	1,6	Svært vanlige	12,5	1,3
Kløe ^w	Svært vanlige	12,7	0,2	Vanlige	3,5	0
Aktinisk keratose	Vanlige	3,7	0			
Alopesi				Svært vanlige	36,9	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						
Muskel- og skjelettsmerter ^x	Svært vanlige	28,3	1,8	Svært vanlige	26,9	1,3
Artritt ^y	Mindre vanlige	0,9	0,2	Vanlige	1,0	0
Myositt ^z	Mindre vanlige	0,3	<0,1			
Muskelsvakhet	Mindre vanlige	0,2	0			
Revmatisk polymyalgi	Mindre vanlige	0,2	0			
Sykdommer i nyre og urinveier						
Nefritt ^{aa}	Vanlige	1,2	0,2	Vanlige	2,6	0
Ikke-infeksiøs cystitt	Ikke kjent	--	--			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Fatigue ^{bb}	Svært vanlige	29,9	2,6	Svært vanlige	23,4	3,8
Pyreksi ^{cc}	Vanlige	8,7	0,2			
Ødem ^{dd}	Vanlige	7,9	0,4			
Undersøkelser						
Økt alaninaminotransferase	Vanlige	4,6	0,5	Svært vanlige	16,3	2,2
Økt aspartataminotransferase	Vanlige	4,4	0,7	Svært vanlige	14,7	0,3
Økt alkalinfosfatase i blodet	Vanlige	1,9	0,2	Vanlige	4,5	0
Økt kreatinin i blodet	Vanlige	1,6	0	Vanlige	8,7	0
Økt tyreoidestimulerende hormon i blodet	Mindre vanlige	0,8	0	Vanlige	4,2	0

Økte transaminaser	Mindre vanlige	0,4	<0,1			
Økt bilirubin i blodet	Mindre vanlige	0,4	<0,1	Vanlige	1,6	0,3
Redusert tyreoidastimulerende hormon i blodet	Sjeldne	<0,1	0	Vanlige	1,6	0
Vektnedgang				Svært vanlige	11,2	1,3
Økt gammaglutamyltransferase				Mindre vanlige	0,6	0,3

Versjon 4.03 av NCI CTCAE ble brukt for å gradere toksisitet.

- a. Øvre luftveisinfeksjon inkluderer øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, sinusitt, luftveisinfeksjon, rhinitt, virusinfeksjoner i øvre luftveier, virusinfeksjoner i luftveier, faryngitt, laryngitt, viral rhinitt, akutt sinusitt, tonsillitt og trakeitt.
- b. Urinveisinfeksjon inkluderer urinveisinfeksjon, cystitt, pyelonefritt, nyreinfeksjon, akutt pyelonefritt, urosepsis, bakteriell cystitt, escherichia-infeksjon i urinveiene, pyelocystitt, bakteriell urinveisinfeksjon og pseudomonasinfeksjon i urinveiene.
- c. Trombocytopeni inkluderer trombocytopeni og immun trombocytopeni.
- d. Bivirkning etter markedsføring.
- e. Hypotyreose inkluderer hypotyreose og immunmediert hypotyreose.
- f. Tyreoiditt inkluderer tyreoiditt, autoimmun tyreoiditt og immunmediert tyreoiditt.
- g. Hypofysitt inkluderer hypofysitt og lymfocytisk hypofysitt.
- h. Diabetes mellitus type 1 inkluderer diabetisk ketoacidose og diabetes mellitus type 1.
- i. Perifer nevropati inkluderer perifer sensorisk nevropati, perifer nevropati, parestesi, polynevropati, nevritt og perifer motorisk nevropati.
- j. Meningitt inkluderer aseptisk meningitt.
- k. Myokarditt inkluderer myokarditt, autoimmun myokarditt og immunmediert myokarditt.
- l. Perikarditt inkluderer autoimmun perikarditt og perikarditt.
- m. Hypertensjon inkluderer hypertensjon og hypertensiv krise.
- n. Hoste inkluderer hoste, slimhoste og hostesyndrom i øvre luftveier.
- o. Dyspné inkluderer dyspné og dyspné ved anstrengelse.
- p. Pneumonitt inkluderer pneumonitt, immunmediert lungesykdom. Interstitiell lungesykdom og lungefibrose.
- q. Smerte i abdomen inkluderer smerte i abdomen, smerte i øvre abdomen, utspilt abdomen, smerte i nedre abdomen, ubehag i abdomen og smerte i mage og tarm.
- r. Kolitt inkluderer kolitt, autoimmun kolitt, enterokolitt og immunmediert enterokolitt.
- s. Gastritt inkluderer gastritt og immunmediert gastritt.
- t. Pankreatitt (akutt pankreatitt og immunmediert pankreatitt) ble ikke observert i studiene inkludert i monoterapi-gruppen (n=1 281) og frekvens er basert på eksponering hos pasienter behandlet i relevante studier med cemiplimab-monoterapi.
- u. Hepatitt inkluderer autoimmun hepatitt, immunmediert hepatitt, hepatitt, levertoksitet, hyperbilirubinemi, hepatocellulær skade, leversvikt og unormal leverfunksjon.
- v. Utslett inkluderer utslett, makulopapuløst utslett, dermatitt, erytem, kløende utslett, urtikaria, erytematøst utslett, bulløs dermatitt, acneiform dermatitt, makuløst utslett, psoriasis, papuløst utslett, dyshidrotisk eksem, pemfigoid, autoimmun dermatitt, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, legemiddelutslett, erythema nodosum, hudreaksjon, hudtoksisitet, eksfoliativ dermatitt, generalisert eksfoliativ dermatitt, psoriasiform dermatitt, erythema multiforme, eksfoliativt utslett, immunmediert dermatitt, lichen planus og parapsoriasis.
- w. Kløe inkluderer kløe og allergisk kløe.
- x. Muskel- og skjelettsmerter inkluderer artralgi, ryggsmarter, smerte i ekstremiteter, myalgi, nakkesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, skjelettsmerter, muskel- og skjelettsmerter, smerter i ryggraden, stivhet i muskel og skjelett, og ubehag i muskel og skjelett.
- y. Artritt inkluderer artritt, polyartritt, autoimmun artritt og immunmediert artritt.
- z. Myositt inkluderer myositt og dermatomyositt.
- aa. Nefritt inkluderer akutt nyreskade, nedsatt nyrefunksjon, immunmediert nefritt, nefritt, nyresvikt, tubulointerstitiell nefritt og toksisk nefropati.
- bb. Fatigue inkluderer fatigue, asteni og malaise.
- cc. Pyreksi inkluderer pyreksi, hypertermi og hyperpyreksi.
- dd. Ødem inkluderer perifert ødem, ansiktsødem, perifer hevelse, hevelse i ansikt, lokalisert ødem, generalisert ødem og hevelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De utvalgte bivirkningene beskrevet nedenfor er basert på sikkerheten til cemiplimab hos 1281 pasienter i kliniske studier med monoterapi.

Disse utvalgte bivirkningene var konsistente når cemiplimab ble administrert som monoterapi hos

pasienter med fremskredne solide maligniteter, som monoterapi i adjuvant setting, eller i kombinasjon med kjemoterapi.

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

Immunmediert pneumonitt

Immunmediert pneumonitt oppstod hos 33 (2,6 %) av 1281 pasienter som mottok cemiplimab, inkludert 4 (0,3 %) pasienter med grad 4 og 8 (0,6 %) pasienter med grad 3 av immunmediert pneumonitt. Immunmediert pneumonitt førte til permanent seponering av cemiplimab hos 17 (1,3 %) av 1281 pasienter. Blant de 33 pasientene med immunmediert pneumonitt var median tid til hendelsen 2,7 måneder (variasjonsbredde: 7 dager til 22,2 måneder) og median varighet av pneumonitt var 1,1 måned (variasjonsbredde: 5 dager til 16,9 måneder). Tjuesju av de 33 pasientene (81,8 %) fikk høydose kortikosteroider i median 15 dager (variasjonsbredde: 1 dag til 5,9 måneder). Tjue (60,6 %) av de 33 pasientene hadde blitt friske fra pneumonitt ved tidspunktet for data cut-off.

Immunmediert kolitt

Immunmediert diaré eller kolitt oppstod hos 25 (2,0 %) av 1281 pasienter som mottok cemiplimab, inkludert 10 (0,8 %) med immunmediert diaré eller kolitt av grad 3. Immunmediert diaré eller kolitt førte til permanent seponering av cemiplimab hos 5 (0,4 %) av 1281 pasienter. Blant de 25 pasientene med immunmediert diaré eller kolitt var median tid til hendelsen 3,8 måneder (variasjonsbredde: 1 dag til 16,6 måneder) og median varighet av immunmediert diaré eller kolitt var 2,1 måneder (variasjonsbredde: 4 dager til 26,8 måneder). Nitten av de 25 pasientene (76,0 %) med immunmediert diaré eller kolitt fikk høydose kortikosteroider i median 22 dager (variasjonsbredde: 2 dager til 5,2 måneder). Fjorten (56,0%) av de 25 pasientene hadde blitt friske fra immunmediert diaré eller kolitt ved tidspunktet for data cut-off.

Immunmediert hepatitt

Immunmediert hepatitt oppstod hos 31 (2,4 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 1 (<0,1 %) pasient med grad 5, 4 (0,3 %) pasienter med grad 4 og 21 (1,6 %) pasienter med grad 3 immunmediert hepatitt. Immunmediert hepatitt førte til permanent seponering av cemiplimab hos 18 (1,4 %) av 1281 pasienter. Blant de 31 pasientene med immunmediert hepatitt var median tid til hendelsen 2,8 måneder (variasjonsbredde: 7 dager til 22,5 måneder) og median varighet av hepatitt var 2,3 måneder (variasjonsbredde: 5 dager til 8,7 måneder). Tjuesyv av de 31 pasientene (87,1 %) med immunmediert hepatitt fikk høydose kortikosteroider i median 24 dager (variasjonsbredde: 2 dager til 3,8 måneder). Tolv (38,7 %) av de 31 pasientene hadde blitt friske fra hepatitt ved tidspunktet for data cut-off.

Immunmedierte endokrinopati

Hypotyreose oppstod hos 87 (6,8 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 1 (<0,1 %) pasient med grad 3 hypotyreose. Tre (0,2 %) av 1281 pasienter seponerte cemiplimab på grunn av hypotyreose. Blant de 87 pasientene med hypotyreose var median tid til hendelsen 4,0 måneder (variasjonsbredde: 15 dager til 18,9 måneder) med median varighet på 9,2 måneder (variasjonsbredde: 1 dag til 37,1 måneder). Fem (5,7 %) av de 87 pasientene var blitt friske fra hypotyreose ved tidspunktet for data cut-off.

Hypertyreose oppstod hos 39 (3,0 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 1 (<0,1 %) pasient med grad 3 og 11 (0,9 %) pasienter med grad 2 hypertyreose. Det var ingen pasienter som seponerte cemiplimab på grunn av hypertyreose. Blant de 39 pasientene med hypertyreose var median tid til hendelsen 1,9 måneder (variasjonsbredde: 20 dager til 23,8 måneder) og median varighet var 1,9 måneder (variasjonsbredde: 9 dager til 32,7 måneder). Tjueto (56,4 %) av de 39 pasientene var blitt friske fra hypertyreose ved tidspunktet for data cut-off.

Tyreoiditt oppstod hos 8 (0,6 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 4 (0,3 %) pasienter med grad 2 tyreoiditt. Det var ingen pasienter som seponerte cemiplimab på grunn av tyreoiditt. Én (12,5 %) av de 8 pasientene var blitt frisk fra tyreoiditt ved tidspunktet for data cut-off.

Binyrebarksvikt oppstod hos 6 (0,5 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 6 (0,5 %)

pasienter med grad 3 binyrebarksvikt. Én (<0,1 %) av 1281 pasienter seponerte cemiplimab på grunn av binyrebarksvikt. Blant de 6 pasientene med binyrebarksvikt var median tid til hendelsen 7,5 måneder (variasjonsbredde: 4,2 måneder til 18,3 måneder) og median varighet var 2,9 måneder (variasjonsbredde: 22 dager til 6,1 måneder). To av de 6 pasientene (33,3 %) fikk høydose kortikosteroider. Én (16,7 %) av de 6 pasientene var blitt frisk fra binyrebarksvikt ved tidspunktet for data cut-off.

Immunmediert hypofysitt oppstod hos 7 (0,5 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 3 (0,2 %) pasienter med immunmediert hypofysitt av grad 3. Én (<0,1 %) av 1281 pasienter seponerte cemiplimab på grunn av hypofysitt. Blant de 7 pasientene med hypofysitt, var median tid til hendelsen 7,4 måneder (variasjonsbredde: 2,5 måneder til 10,4 måneder) med median varighet på 2,7 måneder (variasjonsbredde: 9 dager til 34,9 måneder). Tre av de 7 pasientene (42,9 %) fikk høydose kortikosteroider. Én (14,3 %) av de 7 pasientene var blitt frisk fra hypofysitt ved tidspunktet for data cut-off.

Diabetes mellitus type 1 uten alternativ etiologi oppstod hos 1 (<0,1 %) av 1281 pasienter (grad 4).

Immunmedierte hudbivirkninger

Immunmedierte hudbivirkninger oppstod hos 24 (1,9 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 11 (0,9 %) pasienter med immunmedierte hudbivirkninger av grad 3. Immunmedierte hudbivirkninger førte til permanent seponering av cemiplimab hos 3 (0,2 %) av 1281 pasienter. Blant de 24 pasientene med immunmedierte hudbivirkninger var median tid til hendelsen 2,0 måneder (variasjonsbredde: 2 dager til 17,0 måneder) og median varighet var 2,9 måneder (variasjonsbredde: 8 dager til 38,8 måneder). Sytten av de 24 pasientene (70,8 %) med immunmedierte hudbivirkninger fikk høydose kortikosteroider i median 10 dager (variasjonsbredde: 1 dag til 2,9 måneder). Sytten (70,8 %) av 24 pasienter hadde blitt friske fra hudbivirkninger ved tidspunktet for data cut-off.

Immunmediert nefritt

Immunmediert nefritt oppstod hos 9 (0,7 %) av 1281 pasienter som fikk cemiplimab, inkludert 1 (<0,1 %) pasient med grad 5 og 1 (<0,1 %) pasient med immunmediert nefritt av grad 3. Immunmediert nefritt førte til permanent seponering av cemiplimab hos 2 (0,2 %) av 1281 pasienter. Blant de 9 pasientene med immunmediert nefritt var median tid til hendelsen 2,1 måneder (variasjonsbredde: 14 dager til 12,5 måneder) og median varighet av nefritt var 1,5 måneder (variasjonsbredde: 9 dager til 5,5 måneder). Seks av de 9 pasientene (66,7 %) med immunmediert nefritt fikk høydose kortikosteroider i median 18 dager (variasjonsbredde: 3 dager til 1,3 måneder). Syv (77,8 %) av de 9 pasientene var blitt friske fra nefritt ved tidspunktet for data cut-off.

Andre immunmedierte bivirkninger

Følgende klinisk relevante immunmedierte bivirkninger oppstod med en hyppighet på mindre enn 1 % (med mindre annet er angitt) av 1281 pasienter behandlet med cemiplimab som monoterapi. Hendelsene var av grad 3 eller mindre, med mindre annet er nevnt:

Nevrologiske sykdommer: aseptisk meningitt, paraneoplastisk encefalomyelitt (grad 5), kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati, encefalitt, myasthenia gravis, perifer nevropati^a

Hjertesykdommer: myokarditt^b (grad 5), perikarditt

Forstyrrelser i immunsystemet: immunologisk trombocytopeni

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: artralgi (1,2 %), artritt^d, muskelsvakhet, myalgi, myositt^c (grad 4), revmatisk polymyalgi, Sjögrens syndrom

Hud- og underhudssykdommer: kløe

Øyesykdommer: keratitt, uveitt^f (grad 4)

Gastrointestinale sykdommer: stomatitt, immunmediert gastritt, pankreatitt (grad 4)

^{a.} inkludert nevritt, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati og polynevropati

^{b.} inkludert autoimmun myokarditt, immunmediert myokarditt og myokarditt

^{c.} inkludert autoimmun perikarditt og perikarditt

^{d.} inkludert artritt, immunmediert artritt og polyartritt

^{e.} inkludert myositt og dermatomyositt

f. rapportert i kliniske studier utenfor det samlede datasettet

Følgende ytterligere immunmedierte bivirkninger ble observert hos pasienter som fikk kombinasjonsterapi i kliniske studier: vaskulitt, Guillain-Barré syndrom, betennelse i sentralnervesystemet, og meningitt (grad 4), hver med sjelden hyppighet.

Klasseeffekter av immunsjekkpunkthemmere

Tilfeller av følgende bivirkning(er) har vært rapportert under behandling med andre immunsjekkpunkthemmere, som også kan oppstå under behandling med cemiplimab: cøliaki, eksokrin pankreasinsuffisiens.

Infusjonsvæskerelaterte reaksjoner

Infusjonsvæskerelaterte reaksjoner oppstod hos 94 (7,3 %) av 1281 pasienter behandlet med cemiplimab monoterapi, inkludert 2 (0,2 %) pasienter med grad 3 eller 4 infusjonsvæskerelaterte reaksjoner. Infusjonsvæskerelaterte reaksjoner førte til permanent seponering av cemiplimab hos 1 (<0,1 %) pasient. Vanlige symptomer på infusjonsvæskerelaterte reaksjoner inkluderer kvalme, feber og oppkast. Nittitre av 94 (98,9 %) pasienter ble friske fra den infusjonsvæskerelaterte reaksjonen ved tidspunktet for data cut-off.

Immunogenisitet

I likhet med alle terapeutiske proteiner er det en mulighet for immunogenisitet med cemiplimab. I kliniske studier med 1029 pasienter behandlet med cemiplimab, utviklet 2,1 % av pasientene antistoffer under behandling, og ca. 0,3 % utviste vedvarende antistoff-respons. Ingen nøytraliserende antistoffer har vært 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 arm Antineoplastiske legemidler, PD-1/PD-L1 (programmert celledødprotein-1/celledødligand-1)-hemmere, ATC-kode: L01FF06

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, så 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

CSCC

Avansert CSCC

Effekten og sikkerheten til cemiplimab hos pasienter med mCSCC (lymfeknute- eller fjernmetastaser) eller laCSCC som ikke var kandidater for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling ble studert i den kliniske studien R2810-ONC-1540 (studie 1540). Studie 1540 var en åpen, fase 2, multisenterstudie som inkluderte 193 pasienter med mCSCC eller laCSCC i armer 1 til 3 med en kombinert median oppfølgingsperiode på til sammen 15,7 måneder. Median oppfølgingsperiode var 18,5 måneder for mCSCC-armen som fikk 3 mg/kg hver 2. uke (Q2W) (arm 1), 15,5 måneder for laCSCC-armen som fikk 3 mg/kg Q2W (arm 2) og 17,3 måneder for mCSCC-armen som fikk 350 mg Q3W (arm 3). I en tilleggskohort på 165 pasienter med avansert CSCC (mCSCC og laCSCC) som fikk 350 mg hver 3. uke (Q3W), var median oppfølgingsperiode 8,7 måneder (arm 6).

Pasienter med noe av følgende ble ekskludert: autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling med immunsuppressive legemidler 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 infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), 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 intravenøst frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller fullført planlagt behandling [3 mg/kg Q2W i 96 uker (arm 1 og 2) eller 350 mg Q3W i 54 uker (arm 3)]. Kirurgi med kurativ intensjon ble tillatt dersom pasienter med lokalavansert sykdom viste tilstrekkelig respons på behandling. Vurdering av tumorrespons ble utført hver 8. eller 9. uke (for pasienter som fikk henholdsvis 3 mg/kg Q2W eller 350 mg Q3W). Det primære effektendepunktet i studie 1540 var bekreftet objektiv responsrate (ORR), som vurdert av en uavhengig sentral komité (ICR). For pasienter med mCSCC uten eksternt synlige mållesjoner ble ORR bestemt i henhold til RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). For pasienter med eksternt 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). Det sekundære hovedendepunktet 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 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30).

I effektanalysen av 193 pasienter med avansert CSCC fra studie 1540, armene 1 til 3, hadde 115 pasienter mCSCC og 78 hadde laCSCC. Median alder var 72 år (variasjonsbredde: 38 til 96). Syttiåtte (40,4 %) pasienter 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 (83,4 %) pasienter var menn og 187 (96,9 %) pasienter var hvite. ECOG-PS var 0 (44,6 %) og 1 (55,4 %). Trettitre og 7/10 prosent (33,7 %) av pasientene hadde mottatt minst én tidligere systemisk kreftbehandling, 81,3 % av pasientene hadde gjennomgått tidligere kreftrelatert kirurgi og 67,9 % av pasientene hadde fått tidligere strålebehandling. Blant pasientene med mCSCC hadde 76,5 % fjernmetastaser og 22,6 % hadde kun lymfeknutemetastaser.

Effektresultater basert på siste analyser i studie 1540 armer 1 til 3 er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Effektresultater – studie 1540 - metastatisk CSCC etter doseringsarm, lokalavansert CSCC

Effektendepunkter	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg annenhver uke (arm 1) (N = 59) ICR	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg annenhver uke (arm 2) (N = 78) ICR	mCSCC cemiplimab: 350 mg hver 3. uke (arm 3) (N = 56) ICR
Bekreftet objektiv responsrate (ORR)^a			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
95 % KI for ORR	(37,5, 64,1)	(33,6, 56,6)	(33,0, 60,3)
Komplett respons (CR) ^b	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Delvis respons (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Stabil sykdom (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Progressiv sykdom (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
Varighet av respons (DOR)			
Median ^c (måneder)	NR	41,9	41,3
95 % KI	(20,7, NE)	(20,5, 54,6)	(40,8, 46,3)
Variasjonsbredde (måneder)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Pasienter med DOR ≥6 måneder, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
Tid til respons (TTR)			
Median (måneder)	1,9	2,1	2,1
variasjonsbredde (min.: maks.)	(1,7:21,8)	(1,8: 8,8)	(2,0: 22,8)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^{a, c}			
6 måneder (95 % KI)	66,4 % (52,5, 77,1)	72,4 % (60,1, 81,5)	60,7 % (46,7, 72,1)
12 måneder (95 % KI)	53,8 % (40,0, 65,8)	60,8 % (47,8, 71,5)	53,4 % (39,5, 65,4)
Total overlevelse (OS)^{a, c}			
12 måneder (95 % KI)	81,3 % (68,7, 89,2)	91,8 % (82,6, 96,2)	72,5 % (58,6, 82,5)

KI: konfidensintervall, ICR: uavhengig sentral gjennomgang (Independent Central Review), NR: ikke oppnådd (Not reached), NE: ikke vurderbart (Not evaluable).

^a. I armene 1, 2 og 3 var median oppfølgingsperiode henholdsvis 18,5, 15,5 og 17,3 måneder.

^b. Inkluderer kun pasienter med fullstendig tilheling av tidligere hudinvolvering. Hos pasienter med laCSCC i studie 1540 var det påkrevd biopsi for å bekrefte CR.

^c. Basert på Kaplan-Meier-estimer.

Effekt og PD-L1-status

Klinisk aktivitet ble observert uavhengig av tumorens PD-L1-uttryksstatus.

Adjuvant behandling av høyrisiko CSCC

Effekten av cemiplimab ble evaluert for adjuvant behandling av pasienter med CSCC med høy risiko for tilbakefall etter kirurgi etterfulgt av strålebehandling i C-POST-studien, en randomisert, dobbeltblind, multisenter, placebokontrollert fase 3-studie. Studiedeltakerne hadde høy risiko for tilbakefall på grunn av nodale egenskaper (ekstrakapsulær forlengelse eller ≥3 involverte lymfeknuter) og/eller ikke-nodale egenskaper (metastaser i transitt, T4-lesjon, perinevral invasjon eller lokalt tilbakevendende tumor med ≥1 ytterligere negativ egenskap), og fullførte adjuvant strålebehandling innen 2 til 10 uker etter randomisering.

Studien ekskluderte pasienter med autoimmunsykdom som krevde systemisk behandling med immunsuppressive legemidler i løpet av de siste 5 årene; historie med transplantasjon av solid organ; tidligere allogene eller autologe stamcelletransplantasjon; ukontrollert hiv, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon, eller ECOG PS ≥2. Pasienter med KLL var kvalifisert hvis de ikke hadde hatt behov for systemisk behandling for KLL innen 6 måneder.

I C-POST-studien ble 415 pasienter randomisert 1:1 til cemiplimab (N=209) eller placebo (N=206). I del 1 ble 334 pasienter tilordnet å motta 350 mg cemiplimab (N=171) eller placebo (N=163) intravenøst hver 3. uke i 12 uker, etterfulgt av 700 mg cemiplimab eller placebo intravenøst hver 6. uke i ytterligere 36 uker, og 81 pasienter ble tilordnet til å motta 350 mg cemiplimab (N=38) eller placebo (N=43) intravenøst hver 3. uke i opptil 48 uker. Behandling kan fortsette til sykdommen kom tilbake, til uakseptabel toksisitet eller opptil 48 uker.

I del 2 av studien, som var åpen og valgfri, hadde pasienter som hadde tilbakefall av sykdommen når som helst i løpet av studien og var i placeboarmen, muligheten til å motta påfølgende behandling med cemiplimab ved 350 mg intravenøst hver 3. uke. Pasienter som hadde et tilbakefall av sykdommen ≥ 3 måneder etter fullføring av 48 uker med planlagt cemiplimab-behandling og var i cemiplimab-armen hadde muligheten til å motta cemiplimab ved 350 mg intravenøst hver 3. uke. Pasienter kunne behandles i opptil 96 uker i del 2.

Det primære endepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS) definert som tid fra randomisering til første dokumenterte tilbakefall av sykdom ved utprøvervurdering eller død på grunn av hvilken som helst årsak. Avbildningsvurderinger ble utført på slutten av hver 12-ukers syklus i løpet av de 48 ukene. I løpet av oppfølgingsperioden ble det gjennomført avbildning hver 4. måned i løpet av de første 2 årene med planlagt oppfølging og deretter hver 6. måned inntil tilbakefall.

Studiepopulasjonens egenskaper var: median alder på 71 år (område: 33 til 95); 83,9 % menn; 91,1 % hvite, 3,1 % asiatiske; 63,6 % hadde ECOG PS 0 og 36,4 % hadde ECOG PS 1. Plasseringen av tumoren var hode og hals (HH) hos 82,7 % og ikke-HH hos 17,3 % av pasientene. Høyrisikoegenskapen var nodal hos 58,3 % av pasientene og utelukkende ikke-nodal hos 41,7 % av pasientene.

Effektresultatene for C-POST-studien er vist i tabell 4 og figur 1.

Tabell 4: Effektresultater for C-POST-studien i høyrisiko CSCC i den adjuvante setting-primære analysen

Effektendepunkter ^a	Cemiplimab	Placebo
	N = 209	N = 206
Sykdomsfri overlevelse (DFS)		
Antall hendelser, n (%)	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)
Tilbakefall av sykdom, n (%)	18 (8,6 %)	61 (29,6 %)
Dødsfall n (%) ^b	6 (2,9 %)	4 (1,9 %)
Median (95 % KI) i måneder ^c	NR (NE, NE)	49,4 (48,5, NE)
Risikoforhold (95 % KI) ^d	0,32 (0,20, 0,51)	
p-verdi ^e	<0,0001	

KI: konfidensintervall; NE: ikke evaluerbar; NR: ikke nådd (data cut-off – 4. okt. 2024)

a. Median varighet av oppfølging: cemiplimab: 24,5 måneder; placebo: 23,8 måneder

b. Dødsfall som ble talt som DFS-hendelser som vurdert av utprøver; inkluderer ikke dødsfall hos pasienter som tidligere hadde tilbakefall

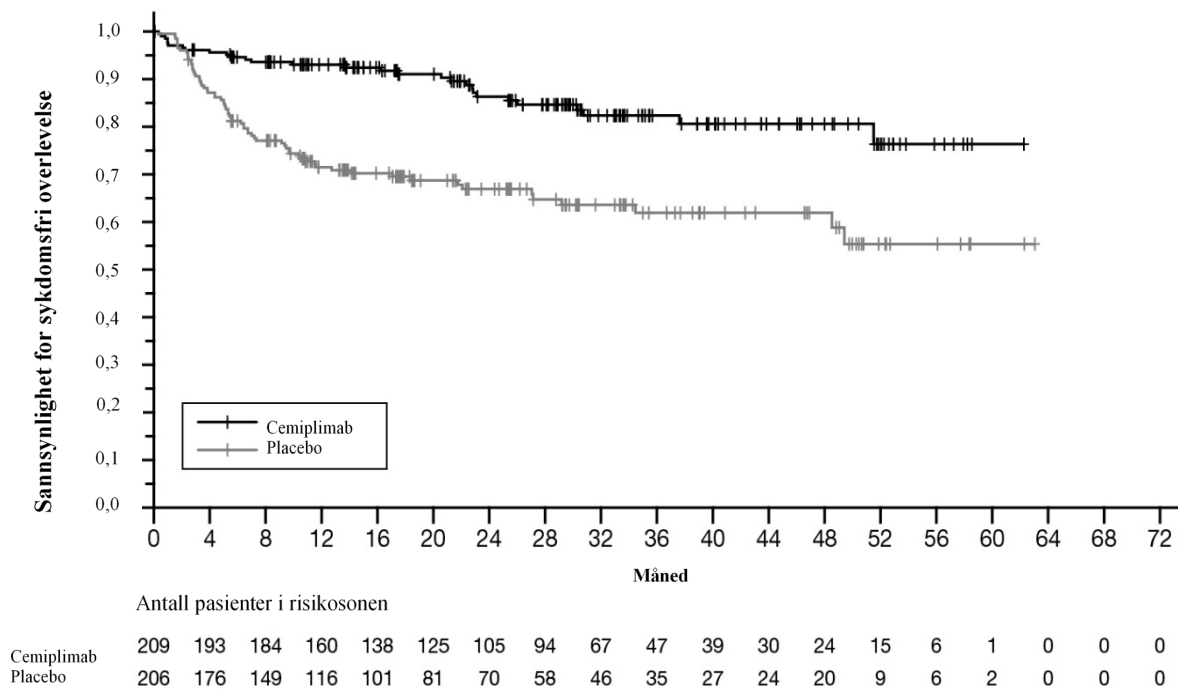
c. Basert på Kaplan-Meier-metode

d. Basert på stratifisert proporsjonal risikomodell

e. Basert på en-tosidig p-verdi

På tidspunktet for den oppdaterte analysen (data cut-off 7. april 2025), ble 29 (13,9 %) DFS-hendelser i cemiplimab-gruppen og 68 (33,0 %) DFS-hendelser i placebogruppen rapportert ved en median oppfølging på 31 måneder i cemiplimab-armen og 30 måneder i placeboarmen (HR 0,35; 95 % KI 0,23, 0,55). OS-resultatene var ikke modne på tidspunktet for forhåndsspesifisert primæranalyse.

Figur 1: DFS i C-POST-studien i høyrisiko CSCC i den adjuvante, oppdaterte analysen^a



^a. Basert på oppdatert analyse (data cut-off 7. apr. 2025)

BCC

Effekt og sikkerhet av cemiplimab hos pasienter med laBCC eller mBCC som hadde hatt fremgang med HHI-terapi, var intolerante for tidligere HHI-terapi, eller var ikke blitt bedre enn SD etter 9 måneder med HHI-terapi (ekskl. pauser i behandling), ble evaluert i Studie 1620, en åpent, multisenter-, ikke-randomisert studie. Studien utelukket pasienter med autoimmunsykdom som krevde systemisk behandling med immunsuppressive legemidler i løpet av de siste 5 årene; tidligere transplantasjon av solide organer; tidligere behandling med anti-PD-1/PD-L1-terapi eller annen behandling med immunsjekkpunkthemmere; hiv-infeksjon, hepatitt B eller hepatitt C, eller ECOG funksjonsscore (PS) ≥ 2 .

Pasienter fikk cemiplimab 350 mg intravenøst hver 3. uke i 5 sykluser på 9 uker, etterfulgt av 4 sykluser på 12 uker opptil 93 uker med behandling. Behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller fullført planlagt behandling. Vurdering av tumorer ble gjort hver 9. uke under sykluser 1 til 5 og hver 12. uke under sykluser 6 til 9. De viktigste effektendepunktene var bekreftet ORR og DOR, som vurdert av ICR. Sekundære effektutfall inkluderte ORR og DOR med IA, PFS, OS, CR med ICR, og tid til respons. For pasienter med mBCC uten eksternt synlige mållesjoner, ble ORR bestemt med RECIST 1.1. For pasienter med eksternt synlige mållesjoner (laBCC og mBCC), ble ORR bestemt med et komposittendepunkt som integrerte ICR-vurdering av radiologisk data (RECIST 1.1) og digital medisinsk fotografering (WHO-kriterier).

Totalt 138 pasienter med avansert BCC var inkludert i effektanalysen av studie 1620, 84 pasienter med laBCC og 54 pasienter med mBCC.

I laBCC-armen var median alder 70,0 år (variasjonsbredde: 42 til 89): 31 (37 %) av pasientene var <65 år gamle og 53 (63 %) var 65 år eller eldre. Totalt 56 (67 %) var menn og 57 (68 %) var hvite; ECOG PS var 0 (61 %) og 1 (39 %). Åttitre prosent (83 %) av pasientene hadde mottatt minst én tidligere kreftrelatert operasjon og 35 % av pasientene hadde >3 tidligere kreftrelaterte operasjoner (median: 3,0 operasjoner, variasjonsbredde: 1 til 43). 50 % av pasientene hadde fått minst én tidligere strålebehandling mot kreft (RT) (median: 1,0 RT, variasjonsbredde: 1 til 6).

I mBCC-armen var median alder 63,5 år (variasjonsbredde: 38 til 90): 27 (50 %) pasienter var <65 år og 27 (50 %) var 65 eller eldre. Totalt 38 (70 %) var menn og 47 (87 %) var hvite. ECOG PS var 0

(67 %) og 1 (33 %). Åttifem prosent (85 %) av pasientene hadde mottatt minst én tidligere kreftrelatert operasjon og 28 % av pasientene hadde >3 tidligere kreftrelaterte operasjoner (median: 2,0 operasjoner, variasjonsbredde: 1 til 8). 59 % av pasientene hadde fått minst én tidligere strålebehandling (RT) mot kreft (median: 1,0 RT, variasjonsbredde: 1 til 4).

Alle 138 pasienter ble tidligere behandlet med en HHI, og 12 % (16/138) av pasientene var tidligere behandlet med både vismodegib og sonidegib (som separate behandlinger). Av de 84 laBCC-pasientene seponerte 71 % (60/84) av pasientene HHI-terapi på grunn av sykdomsprogresjon, 38 % (32/84) av pasientene seponerte HHI-terapi som følge av intoleranse og 2 % (2/84) seponerte utelukkende på grunn av mangel på respons. Av de 54 mBCC-pasientene seponerte 76 % (41/54) HHI-terapien på grunn av sykdomsprogresjon, 33 % (18/54) av pasientene seponerte HHI-terapi på grunn av intoleranse, og 6 % (3/54) seponerte utelukkende på grunn av mangel på respons. Utpøver kunne velge mer enn én årsak til seponering av tidligere HHI-terapi for én enkelt pasient.

Effektresultater presenteres i tabell 5.

Tabell 5: Effektresultater for studie 1620 ved lokalavansert og metastatisk basalcellekarsinom

Effektendepunkter	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg hver 3. uke	cemiplimab 350 mg hver 3. uke
	N = 84	N = 54
	ICR	ICR
Best generell respons (BOR)^{a, b, c}		
Objektiv responsrate (ORR: CR+ PR) (95 % KI)	27 (32,1 %) (22,4, 43,2)	12 (22,2 %) (12,0, 35,6)
Komplett respons (CR)-rate ^d (95 % KI)	6 (7,1 %) (2,7, 14,9)	1 (1,9 %) (0,0, 9,9)
Delvis respons (PR)-rate	21 (25,0 %)	11 (20,4 %)
Rate for progressiv sykdom (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
Varighet av respons (DOR)	N = 27 respondere	N = 12 respondere
Median ^e (måneder) (95 % KI)	NR (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Variasjonsbredde (observert) (måneder)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Pasienter med DOR ≥6 måneder, % ^e (95 % KI)	88,5 % (68,4, 96,1)	100,0% (100, 100)
Tid til respons (TTR)	N = 27 respondere	N = 12 respondere
Median (måneder) (Variasjonsbredde)	4,3 (2,1 – 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

KI: konfidensintervall; +: Betegner pågående ved forrige vurdering; ICR: uavhengig sentral vurdering, NR: ikke oppnådd, NE: ikke vurderbart.

- a. Median varighet av oppfølging: laBCC: 15,9 måneder, mBCC: 8,4 måneder
- b. Inkluderer 2 laBCC-pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene utelukkende på grunnlag av «Ikke bedre enn stabil sykdom (SD) etter 9 måneder med HHI-terapi». BOR-resultater ved ICR var SD for 1 pasient og NE for 1 pasient.
- c. Inkluderer 3 mBCC-pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene utelukkende på grunnlag av «Ikke bedre enn SD etter 9 måneder med HHI-terapi.» BOR-resultater med ICR var PR for 1 pasient og SD for 2 pasienter.
- d. Lokalavanserte BCC-pasienter i studie 1620 trengte biopsi for å bekrefte komplett respons.
- e. Basert på Kaplan Meier-estimer.

Effekt og PD-L1-status

Klinisk aktivitet var observert uavhengig av tumorens PD-L1-uttrykksstatus.

NSCLC

Førstelinjebehandling av NSCLC med cemiplimab som monoterapi

Effekten og sikkerheten til cemiplimab sammenlignet med platina-dublett kjemoterapi hos pasienter

med lokalavansert NSCLC som ikke var kandidater for definitiv kjemostråling, eller med metastatisk NSCLC som hadde tumor PD-L1-uttrykk ≥ 50 % ved bruk av PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analysen ble evaluert i studie 1624, en randomisert, åpen, multisenterstudie.

Totalt 710 pasienter var registrert.

Studien ekskluderte pasienter med EGFR, ALK eller ROS1 genomiske tumoravvik, ECOG funksjonsscore (PS) ≥ 2 , medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon, ukontrollert infeksjon med hepatitt B eller hepatitt C eller hiv, tidligere interstitiell lungesykdom, som aldri var røykere eller som hadde en autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling i løpet av de siste 2 årene med behandling. Behandling av hjernemetastaser var tillatt, og pasienter kunne registreres hvis de hadde fått tilstrekkelig behandling og hadde nevrologisk gått tilbake til baseline i minst 2 uker før randomisering. Radiologisk bekreftelse på stabilitet eller respons var ikke påkrevd.

Randomisering ble stratifisert etter histologi (ikke-plateepitel kontra plateepitel) og geografisk region (Europa, Asia eller resten av verden). Pasienter ble randomisert (1:1) til å få cemiplimab 350 mg intravenøst hver 3. uke i opptil 108 uker eller utprøvers valg av følgende platina-dublett kjemoterapiregimer i 4 til 6 sykluser: paklitaksel + cisplatin eller karboplatin; gemcitabin + cisplatin eller karboplatin, eller pemetreksed + cisplatin eller karboplatin etterfulgt av valgfritt pemetreksed-vedlikehold (dette regimet var ikke anbefalt for pasienter med plateepitel NSCLC).

Behandling med cemiplimab fortsatte til RECIST 1.1-definert progressiv sykdom, uakseptabel toksisitet eller opptil 108 uker. Pasienter som opplevde uavhengig gjennomgangskomite (IRC)-vurdert RECIST 1.1-definert progressiv sykdom ved cemiplimab-terapi fikk fortsette behandling med cemiplimab med ytterligere 4 sykluser med histologi-spesifikk kjemoterapi inntil videre progresjon ble observert. Pasienter som opplevde IRC-vurdert RECIST 1.1-definert progressiv sykdom ved behandling med kjemoterapi fikk fortsette å motta cemiplimab-behandling frem til videre progresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil 108 uker. Av de 203 pasientene som ble randomisert til å få kjemoterapi som hadde IRC-vurdert RECIST 1.1-definert progressiv sykdom, ble 150 (73,9 %) pasienter overført til behandling med cemiplimab. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke. De primære effektendepunktene var total overlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) som vurdert av blindet IRC med RECIST 1.1. Et sentralt sekundært endepunkt var objektiv responsrate (ORR).

Blant de 710 pasientene var baseline-egenskapene: median alder 63 år (45 % var 65 eller eldre), 85 % menn, 86 % hvite, en ECOG funksjonsscore 0 og 1 hos henholdsvis 27 % og 73 %, og 12 % med nåværende eller tidligere hjernemetastase. Sykdomsegenskapene var lokalavanserte (16 %), metastatiske (84 %), plateepitel (44 %) og ikke-plateepitel (56 %).

Studien viste statistisk vesentlig forbedring i OS for pasienter som var randomisert til cemiplimab, sammenlignet med kjemoterapi.

Effektresultater presenteres i tabell 6, figur 2 og figur 3.

Tabell 6: Effektresultater for studie 1624 ved ikke-småcellet lungekreft

Effektendepunkter ^a	Cemiplimab 350 mg hver 3. uke N = 356	Kjemoterapi N = 354
Total overlevelse (OS)		
Dødsfall n(%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Median i måneder (95 % KI) ^b	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Risikoforhold (95 % KI) ^c	0,68 (0,53, 0,87)	
p-verdi ^d	0,0022	
OS-rate ved 12 måneder (95 % KI) ^b	70 % (64, 75)	56 % (49, 62)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Hendelser n(%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Median i måneder (95 % KI) ^b	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Risikoforhold (95 % KI) ^c	0,59 (0,49, 0,72)	

PFS-rate ved 12 måneder (95 % KI) ^b	38 % (32, 44)	7 % (4, 11)
Objektiv responsrate (%)^c		
ORR (95 % KI)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Komplett responsrate (CR)	3,1	0,8
Delvis responsrate (PR)	33,4	19,8
Varighet av respons	N = 130 respondere	N = 73 respondere
Median (måneder) ^b	21,0	6,0
Variasjonsbredde (måneder)	(1,9 +, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Pasienter med observert DOR ≥6 måneder, %	69 %	41 %

KI: konfidensintervall; NE: ikke vurderbart; +: pågående respons

a. Median varighet av oppfølging: cemiplimab: 13,1 måneder; kjemoterapi: 13,1 måneder

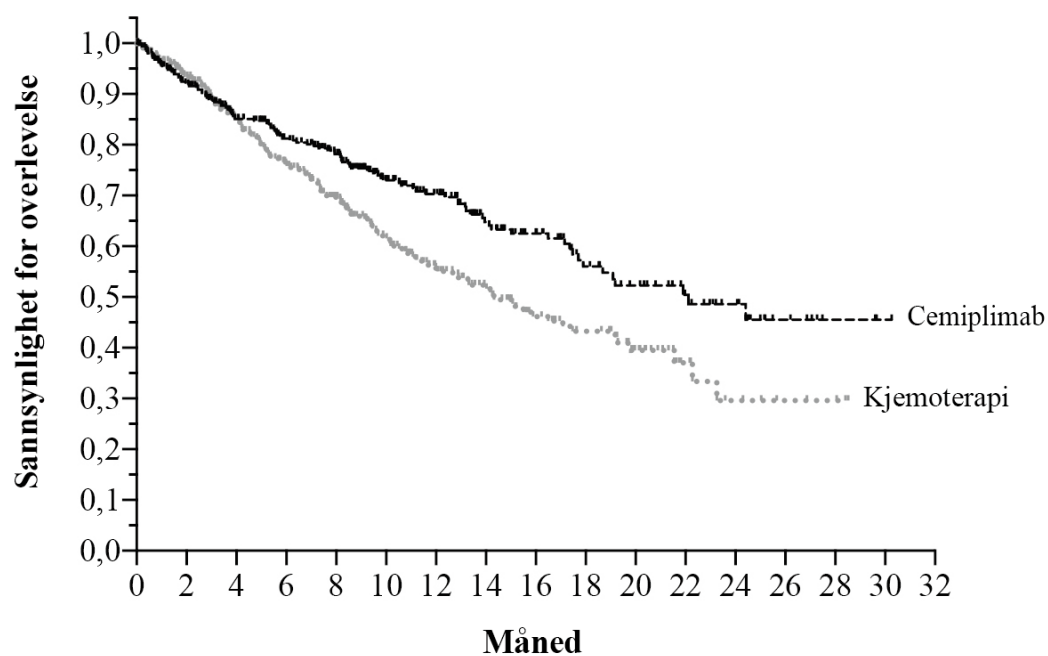
b. Basert på Kaplan-Meier-estimer

c. Basert på stratifisert proporsjonale risiko-modell

d. Basert på en tosidig p-verdi

e. Basert på Clopper-Pearson nøyaktig konfidensintervall

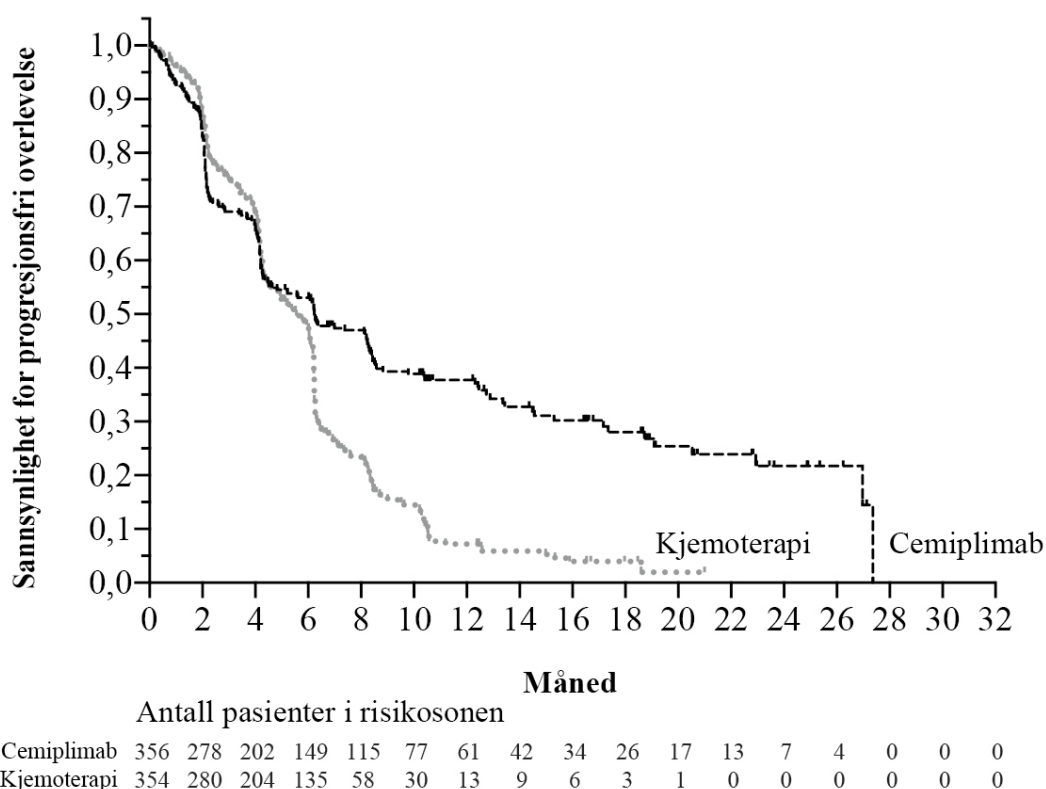
Figur 2: OS for studie 1624 ved NSCLC



Antall pasienter i risikosonen

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

Figur 3: PFS for studie 1624 ved NSCLC



Førstelinjebehandling av NSCLC med cemiplimab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi

Effekten og sikkerheten av cemiplimab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi ble evaluert i studie 16113, en randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert multisenterstudie hos 466 pasienter med lokalavansert NSCLC som ikke var kandidater for definitiv kjestråling, eller med metastatisk NSCLC uavhengig av tumorens PD-L1-uttrykksstatus, og som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for metastatisk NSCLC. Testing av genomiske tumoravvik andre enn EGFR, ALK eller ROS1 var ikke obligatorisk for å bli inkludert i studie 16113.

Pasienter med EGFR-, ALK- eller ROS1 genomiske tumoravvik; en medisinsk tilstand som krever systemisk immunsuppresjon, aktiv hepatitt B eller hepatitt C infeksjon, ukontrollert hiv eller en pågående eller nylig autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling, var ikke kvalifiserte. Pasienter med hjernemetastaser i anamnesen var kvalifiserte, hvis de var tilstrekkelig behandlet og nevrologisk var tilbake til baseline i minst 2 uker før randomisering. Radiologisk bekreftelse av stabilitet eller respons var ikke påkrevet.

Randomisering ble stratifisert etter histologi (ikke-plateepitel kontra plateepitel) og PD-L1 uttrykk (<1 % kontra 1 % til 49 % kontra ≥50 %) i henhold til VENTANA PD-L1 (SP263)-analysen. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten å motta cemiplimab 350 mg intravenøst hver 3. uke i 108 uker i tillegg til platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser eller placebo intravenøst hver 3. uke i 108 uker i tillegg til platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser.

Behandlingen med cemiplimab eller placebo fortsatte inntil RECIST 1.1 definert progressiv sykdom, uakseptabel toksisitet eller opp til 108 uker. Behandling med kjemoterapi ble gitt i 4 sykluser etterfulgt av vedlikehold med pemetreksed som klinisk indisert eller inntil RECIST 1.1-definert progressiv sykdom eller uakseptabel toksisitet. I studie 16113 bestod kjemoterapi av karboplatin eller cisplatin kombinert med paklitaksel eller pemetreksed med obligatorisk vedlikehold for pemetreksed-regimer. Vurdering av tumorstatus ble utført hver 9. uke med start ved uke 9 i løpet av år 1 og hver 12. uke med start ved uke 55 i løpet av år 2. Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Viktige sekundære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) vurdert av blindet IRC med RECIST 1.1.

Av de 466 pasientene hadde 327 (70 %) tumorer som uttrykte PD-L1 ($i \geq 1$ % av tumorcellene). Av disse var 217 pasienter i cemiplimab- og kjemoterapiarmen og 110 pasienter var i placebo- og kjemoterapigruppen. Baselineegenskaper blant de 327 pasientene med tumorer som uttrykte PD-L1 i ≥ 1 % av tumorcellene var: median alder 62 år (38 % var 65 år eller eldre), 83 % menn, 87 % hvite, en ECOG funksjonsscore på 0 og 1 hos henholdsvis 16 % og 83 % og 6 % med hjernemetastaser i anamnesen; 51 % av pasientene var aktive røykere, 34 % var tidligere røykere, og 15 % hadde aldri røyket (mindre enn 100 sigaretter i løpet av livet). Sykdomsegenskapene var lokalavanserte (14 %), metastatiske (86 %), plateepitel (45 %) og ikke-plateepitel (55 %).

Ved den primære analysen i totalpopulasjonen med en median oppfølgingsperiode på 16,4 måneder viste studien en statistisk vesentlig forbedring i OS hos pasienter randomisert til cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi.

Effektresultater hos pasienter som hadde et tumoruttrykk på PD-L1 ≥ 1 % presenteres i tabell 7, figur 4 og figur 5.

Tabell 7: Effektresultater for studie 16113 ved ikke-småcellet lungekreft (pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 1 %)^a

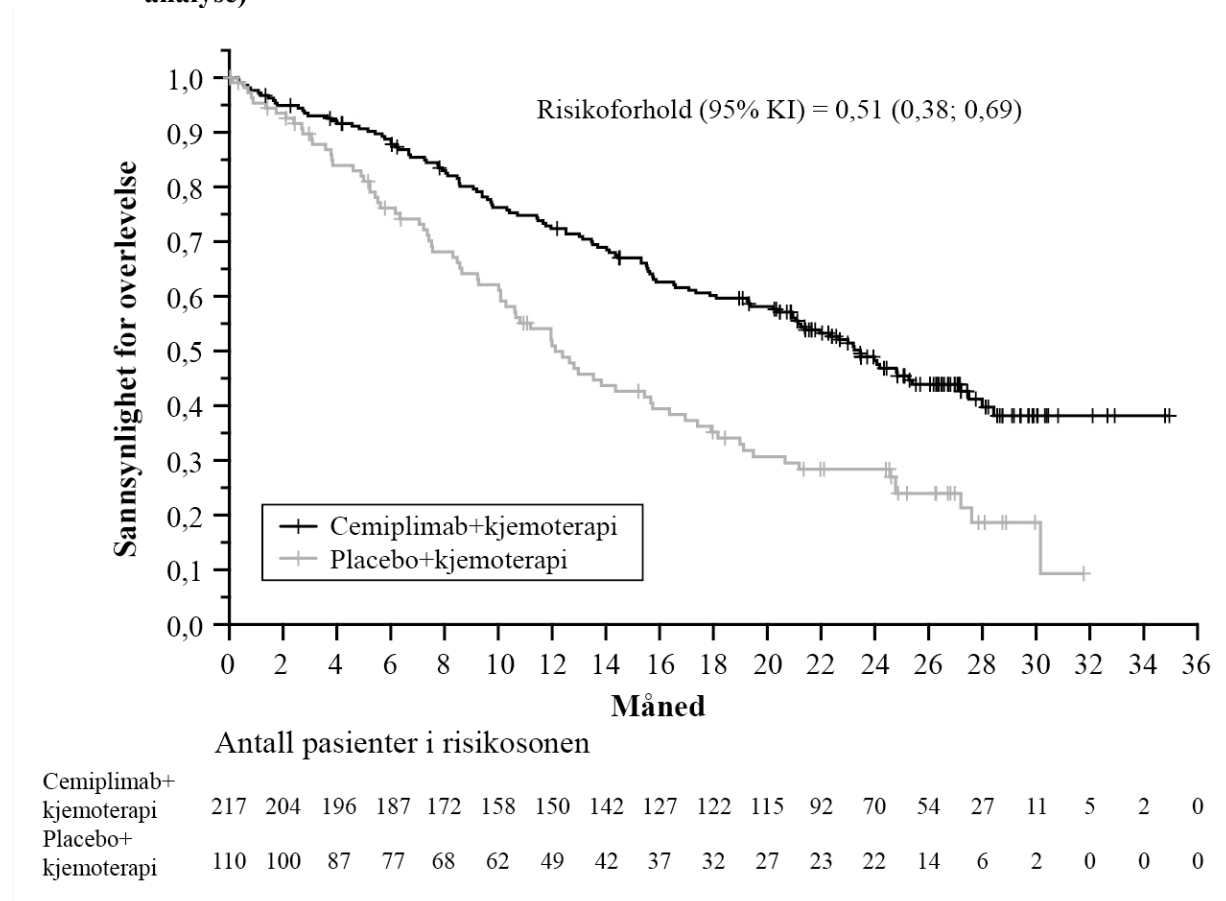
Endepunkter ^a	cemiplimab og kjemoterapi N= 217	placebo og kjemoterapi N=110
Total overlevelse (OS)		
Dødsfall, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Median i måneder (95 % KI) ^b	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)
Risikoforhold (95 % KI) ^c	0,55 (0,39, 0,78)	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Hendelser, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Median i måneder (95 % KI) ^b	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)
Risikoforhold (95 % KI) ^c	0,48 (0,36, 0,63)	
Objektiv responsrate (ORR) (%)		
ORR (95 % KI) ^d	47,9 (41,1, 54,8)	22,7 (15,3, 31,7)
Komplett responsrate (CR)	2,8	0
Delvis responsrate (PR)	45,2	22,7
Varighet av respons (DOR)		
Median i måneder ^b (variasjonsbredde)	15,6 (1,7, 18,7+)	4,9 (1,9, 18,8+)

KI: konfidensintervall; NE: ikke vurderbart; +: pågående respons (data cut-off – 14. juni 2021)

- a. Median varighet av oppfølging: cemiplimab og kjemoterapi: 15,9 måneder, placebo og kjemoterapi: 16,1 måneder
- b. Basert på Kaplan-Meier-estimer
- c. Basert på stratifisert proporsjonal risiko-modell
- d. Clopper-Pearson nøyaktig konfidensintervall

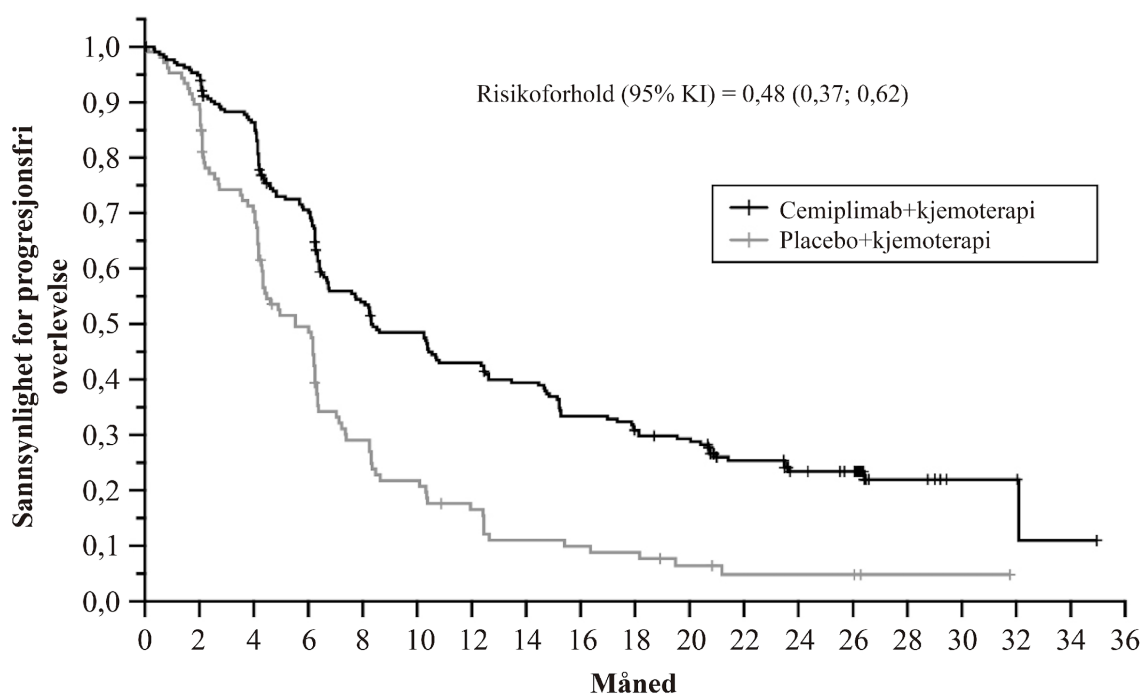
På tidspunktet for den forhåndsspesifiserte endelige analysen, hos pasienter med PD-L1 tumoruttrykk ≥ 1 % randomisert til cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi og en median varighet av oppfølging på 27,9 måneder, ble det vist en fortsatt klinisk betydningsfull forskjell i overlevelse og progresjonsfri overlevelse sammenlignet med kjemoterapi alene.

Figur 4: OS for studie 16113 ved NSCLC (pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 1 %) – (endelig analyse)^a



^a. Basert på endelig OS-analyse (data cut-off 14. juni 2022)

Figur 5: PFS for studie 16113 ved NSCLC (pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 1 %) – (endelig analyse)^a



Antall pasienter i risikosonen

Cemiplimab+ kjemoterapi	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3	1	0
Placebo+ kjemoterapi	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0	0	0

^a. Basert på endelig PFS-analyse (data cut-off 14. juni 2022)

Livmorhalskreft

Effekten og sikkerheten til cemiplimab ble evaluert hos pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft der tumorene viste fremgang under eller etter platinabasert kjemoterapi, med eller uten bevacizumab i studie 1676, en randomisert, åpen, multisenterstudie. Pasienter ble inkludert uavhengig av status for PD-L1-tumortrykk. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom som krevde systemisk behandling med immunsuppressive legemidler i løpet av de siste 5 årene og tidligere behandling med anti-PD-1/PD-L1.

Stratifiseringsfaktor for effektanalyse var geografisk region (Nord-Amerika, Asia, resten av verden) og histologi [plateepitel histologi (SCC), adenokarsinom/adenoplateepitel histologi (AC)]. Randomiseringen ble også stratifisert av hvorvidt pasienten hadde mottatt tidligere behandling med bevacizumab eller ikke, og pasientens ECOG-funksjonsscore. Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta cemiplimab 350 mg intravenøst hver 3. uke eller utprøvers valg av intravenøs kjemoterapi blant pemetreksed, topotekan, irinotekan, gemcitabin eller vinorelbin i opp til 96 uker.

Behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller fullført planlagt behandling. Vurdering av tumorer ble gjort hver 6. uke i de første 24 ukene og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet var OS ved SCC etterfulgt av totalpopulasjon. Sekundære endepunkter inkluderte PFS, ORR i henhold til RECIST 1.1 og DOR etter utprøvers vurdering.

Median alder var 51 år (22 til 87 år), 63 % var hvite, 29 % asiatiske, 3,5 % sorte, 49 % hadde tidligere blitt behandlet med bevacizumab, 47 % hadde ECOG PS 0 og 53 % hadde ECOG PS 1, 78 % hadde SCC og 22 % hadde AC, 94 % hadde metastatisk sykdom, 57 % hadde 1 tidligere behandling på grunn av tilbakevendende sykdom eller metastaser og 43 % hadde >1 tidligere behandling på grunn av tilbakevendende sykdom eller metastaser. Median varigheten av oppfølging for den primære analysen var 18,2 måneder for totalpopulasjonen.

Cemiplimab viste statistisk vesentlig forbedring i OS for både SCC og totalpopulasjonen sammenlignet med kjemoterapi.

Effektresultater presenteres i tabell 8, figur 6 og figur 7.

Tabell 8: Effektresultater for Studie 1676 ved livmorhalskreft

	Plateepitel histologi (SCC) (N = 477)		Totalpopulasjon (N=608)	
Effektendepunkter	cemiplimab 350 mg hver 3. uke (n = 239)	kjemoterapi (n = 238)	cemiplimab 350 mg hver 3. uke (n = 304)	kjemoterapi (n = 304)
Total overlevelse (OS) ^a				
Dødsfall n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Median i måneder (95 % KI) ^b	11,1 (9,2, 13,4)	8,8 (7,6, 9,8)	12,0 (10,3, 13,5)	8,5 (7,5, 9,6)
Risikoforhold (95 % KI) ^c	0,73 (0,58, 0,91)		0,69 (0,56, 0,84)	
p-verdi ^d	0,00306		0,00011	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ^a				
Hendelser n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Median i måneder (95 % KI) ^b	2,8 (2,6, 4,0)	2,9 (2,7, 3,9)	2,8 (2,6, 3,9)	2,9 (2,7, 3,4)
Risikoforhold (95 % KI) ^c	0,71 (0,58, 0,86)		0,75 (0,62, 0,89)	
p-verdi ^d	0,00026		0,00048	
Objektiv responsrate (%) ^a				
ORR (95 % KI) ^c	17,6 (13,0, 23,0)	6,7 (3,9, 10,7)	16,4 (12,5,21,1)	6,3 (3,8, 9,6)
Varighet av respons (DOR) ^a	N = 42	N = 16	N = 50	N = 19
Median (måneder) ^b (95 % KI)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (4,2, 7,7)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (5,1, 7,7)

a. Median varighet av oppfølging: 18,2 måneder (data cut-off – 4. januar 2021).

b. Basert på Kaplan-Meier-estimer.

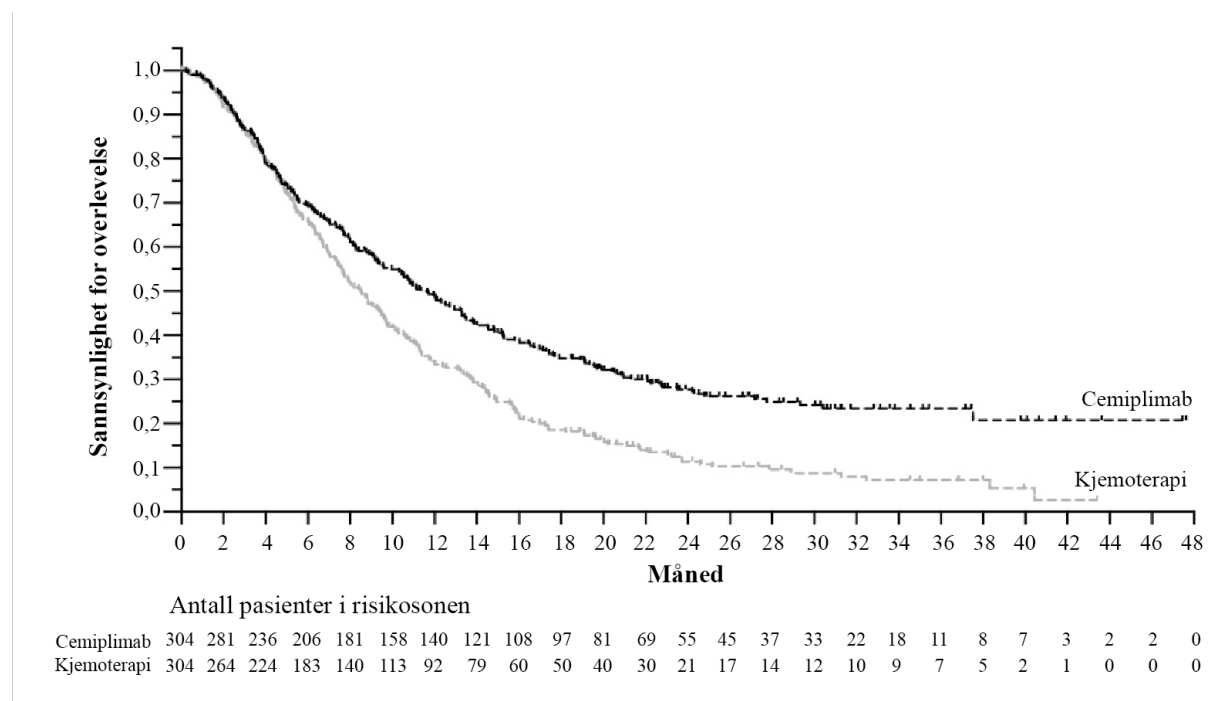
c. Basert på stratifisert proporsjonal risiko-modell stratifisert etter histologi og geografisk region.

d. Basert på en ensidig p-verdi på stratifisert proporsjonal risiko-modell (cemiplimab kontra kjemoterapi).

e. Basert på Clopper-Pearson nøyaktig konfidensintervall.

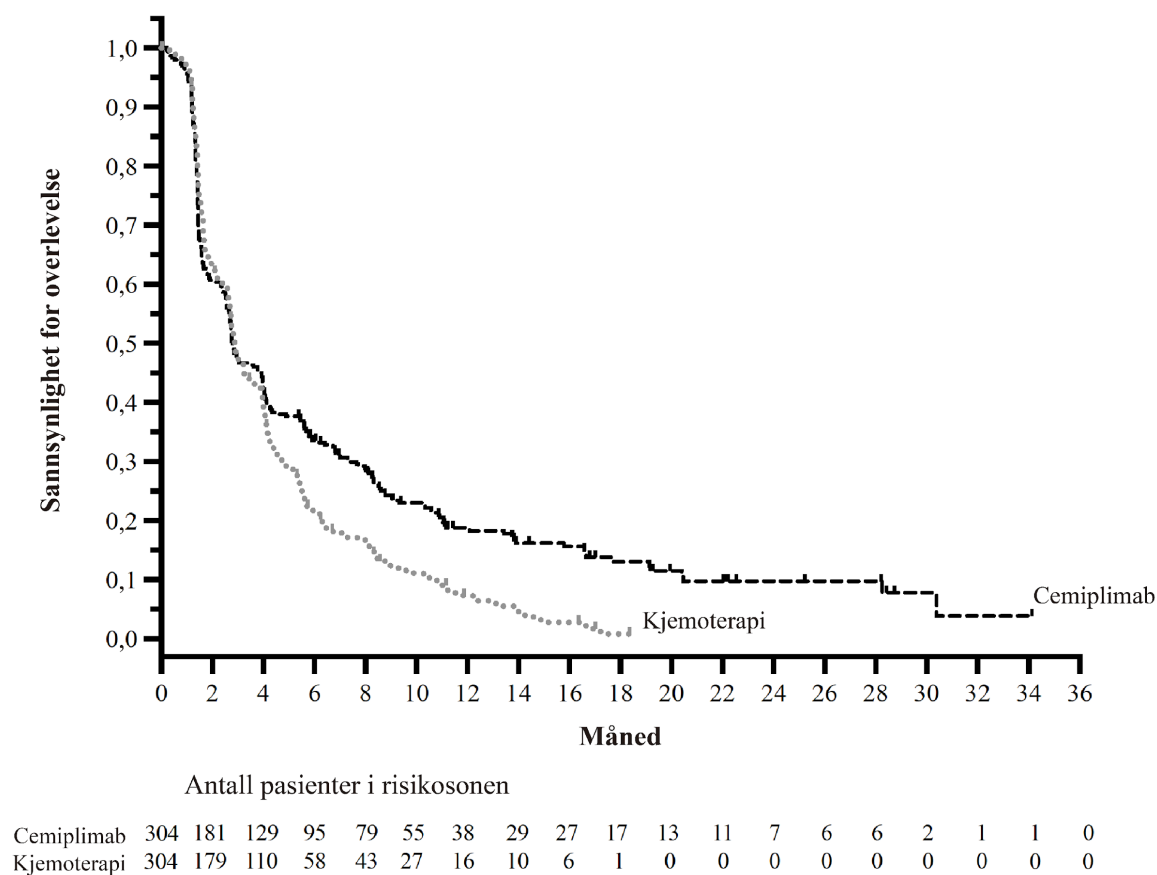
I en oppdatert OS-analyse (data cut-off 4. januar 2022) med median oppfølgingsvarighet på 30,2 måneder viste cemiplimab fortsatt en overlevelsesfordel sammenlignet med kjemoterapi (risikoforhold (HR): 0,66, 95 % KI [0,55, 0,79]) (se figur 6).

Figur 6: OS for Studie 1676 ved livmorhalskreft – Totalpopulasjon (oppdatert analyse)^a



a. Basert på resultater fra en oppdatert OS analyse som ble gjort ett år etter primæranalysen.

Figur 7: PFS for studie 1676 ved livmorhalskreft – Totalpopulasjon (primæranalyse)



Analyse av undergrupper:

I en undergruppeanalyse av totaloverlevelse etter histologi basert på den oppdaterte undersøkende OS-analysen var HR for SCC-armen 0,69 (95 % KI: 0,56, 0,85) og HR for AC-armen var 0,55 (95 % KI: 0,36, 0,81).

En undersøkende undergruppeanalyse ble utført for overlevelse etter tumor PD-L1 tumorcelle (TC)-uttrykningsstatus ved bruk av en klinisk studie-analyse (VENTANA PD-L1 SP263 Assay). Av 608 inkluderte pasienter hadde 42 % prøver som ble testet for PD-L1. Av disse prøvene var 64 % PD-L1 ≥ 1 % og 36 % var PD-L1 < 1 %. I den oppdaterte undersøkende OS-analysen med median oppfølgingstid på 30,2 måneder var HR for PD-L1 ≥ 1 %-armen 0,70 (95 % KI: 0,48, 1,01) og HR for PD-L1 < 1 %-armen var 0,85 (95 % KI: 0,53, 1,36).

Eldre

Monoterapi

Av de 1281 pasientene som ble behandlet med cemiplimab monoterapi i kliniske studier, var 52,2 % (669/1281) yngre enn 65 år, 25,9 % (332/1281) var fra 65 til under 75 år, og 21,9 % (280/1281) var 75 år eller eldre.

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i effekt mellom eldre pasienter og yngre pasienter. Det var en trend i retning av høyere frekvens av alvorlige bivirkninger og seponeringer som følge av bivirkninger hos pasienter 65 år og eldre, sammenlignet med pasienter under 65 år som var behandlet med cemiplimab monoterapi.

Kombinasjonsbehandling

Av de 312 pasienter som ble behandlet med cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi, var 59 % (184/312) under 65 år, 35,3 % (110/312) var mellom 65 år og 75 år, og 5,8 % (18/312) var 75 år eller eldre.

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom eldre og yngre pasienter som ble behandlet med cemiplimab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi.

Pediatrik populasjon

Effektiviteten, sikkerheten og farmakokinetikk av cemiplimab ble evaluert hos 57 pediatriske og unge voksne pasienter med forverrede eller refraktære faste tumorer og CNS-tumorer, nylig diagnostisert diffus intrinsic pontin gliom (DIPG), nylig diagnostisert høy-grad gliom (HGG) eller tilbakevendende HGG i studie 1690. Studien, en åpen multisenterstudie, bestod av 2 faser, fase 1 og effektivitetsfase, utført parallelt.

I fase 1 ble sikkerheten og farmakokinetikk av cemiplimab monoterapi evaluert hos 25 pasienter (0 til under 18 år gamle): 8 pasienter med forverrede eller refraktære faste tumorer og 17 pasienter med forverrede eller refraktære CNS-tumorer. Seksten pasienter med fast tumor eller CNS-tumor mottok en cemiplimab-dose på 3 mg/kg annenhver uke og 9 pasienter med CNS-tumorer mottok en cemiplimab-dose på 4,5 mg/kg annenhver uke. I effektivitetsfasen ble effektiviteten og sikkerheten av cemiplimab sammen med strålebehandling evaluert hos 32 pasienter (3 til 25 år gamle) med CNS-tumorer: 11 pasienter med nylig diagnostisert DIPG, 12 pasienter med nylig diagnostisert HGG og 9 pasienter med tilbakevendende HGG. Alle pasienter 12 år og eldre mottok en cemiplimab-dose på 3 mg/kg og pasienter i alderen 3 til under 12 år mottok en cemiplimab-dose på 4,5 mg/kg annenhver uke. Cemiplimab ble administrert via en 30-minutters intarvenøs infusjon.

Effektivitet av cemiplimab sammen med strålebehandling ble ikke etablert i undersøkte populasjoner siden en forbedring i OS eller PFS ikke ble vist over historiske data. Ingen nye risikoer eller sikkerhetssignaler ble identifisert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Konsentrasjonsdata fra 1063 pasienter med forskjellige solide tumorer som fikk cemiplimab intravenøst ble kombinert i en farmakokinetisk populasjons-analyse.

Ved 350 mg Q3W varierte gjennomsnittlige konsentrasjoner av cemiplimab ved steady-state mellom en C_{trough} på 59 mg/l og en konsentrasjon ved slutten av infusjonen (C_{max}) på 171 mg/l. Eksponering ved steady-state oppnås etter ca. 4 måneder med behandling.

Cemiplimab-eksponering ved steady-state hos pasienter med solide tumorer er tilsvarende ved 350 mg Q3W og ved 3 mg/kg Q2W.

Hos pasienter med høyrisiko CSCC ble de gjennomsnittlige simulerte konsentrasjonene generert ved hjelp av en oppdatert populasjons PK-modell og 1000 virtuelle pasienter per regime. Hos disse pasientene, ved 350 mg Q3W i 12 uker, etterfulgt av 700 mg Q6W i 36 ytterligere uker, varierte de gjennomsnittlige cemiplimab-konsentrasjonene ved steady-state mellom en C_{trough} på 52,5 mg/l og en konsentrasjon ved slutten av infusjonen (C_{max}) på 233 mg/l mens ved 350 mg Q3W i 48 uker, varierte de gjennomsnittlige cemiplimab-konsentrasjonene ved steady-state mellom en C_{trough} på 66,3 mg/l og en konsentrasjon ved slutten av infusjonen (C_{max}) på 154 mg/l.

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 5,9 l. Median T_{max} skjer ved slutten av infusjonen på 30 minutter.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Cemiplimab-clearance er lineær ved doser fra 1 mg/kg til 10 mg/kg hver 2. uke. Cemiplimab-clearance etter første dose er omtrent 0,25 l/dag. Total clearance ser ut til å reduseres med omtrent 11 % over tid, noe som resulterer i en clearance ved steady-state (CL_{ss}) på 0,22 l/dag. Reduksjonen i clearance er ikke ansett å være klinisk relevant. Halveringstid ved steady-state innenfor doseringsintervallet er 22 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til cemiplimab var lineær og doseproporsjonal ved doseringsregimer på 1 mg/kg til 10 mg/kg hver 2. uke, noe som indikerer metning av den systemiske, målmedierte signalveien.

Spesiell^c populasjoner

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

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter ble estimert basert på en oppdatert populasjons PK-modell som inneholder PK-data fra 1227 voksne med forskjellige faste tumorer som mottok intravenøs cemiplimab-monoterapi sammenfattet med PK-data fra 55 pediatriske til unge voksne pasienter i alderen 1 til 24 år som mottok cemiplimab på 3 mg/kg eller 4,5 mg/kg annenhver uke, med eller uten strålebehandling. Eksponeringen hos pediatriske pasienter var tilsvarende til den hos voksne som mottar 350 mg cemiplimab intravenøst hver 3. uke, med litt høyere eksponering sett for pediatriske pasienter 0 til under 12 år gamle som mottar 4,5 mg/kg annenhver uke. Samlet var den lavest forutsatte median $C_{trough,ss}$ og høyeste $C_{max,ss}$ for alle pediatriske pasienter innenfor det observerte området for voksne pasienter som mottar 350 mg intravenøst hver 3. uke.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringen for cemiplimab ble evaluert ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med lett (CLcr 60 til 89 ml/min; n = 396), moderat (CLcr 30 til 59 ml/min; n = 166), eller alvorlig (CLcr 15-29 ml/min; n = 7) 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 studert hos pasienter med CLcr <21 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på eksponeringen for cemiplimab ble evaluert ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (n = 22) (total bilirubin [TB] over 1,0 til 1,5 ganger høyere enn øvre normalgrense [ULN] og ved enhver aspartataminotransferase [ASAT]) og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n = 3) (total bilirubin >1,5 ganger ULN opptil 3,0 ganger ULN) og enhver ASAT, ble det ikke funnet noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen for cemiplimab sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Cemiplimab har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er utilstrekkelige data fra pasienter med 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-uttrykk (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

4 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 infusjonsvæsken

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den fortynnede oppløsningen ikke administreres umiddelbart, er oppbevaringstidene og betingelsene for bruk brukerens ansvar.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert på følgende vis:

- ved romtemperatur ved høyst 25 °C og ikke mer enn 8 timer fra tidspunktet for klargjøring av infusjonsvæsken og til infusjonen er fullført.
eller
- i kjøleskapet ved 2 °C - 8 °C og ikke mer enn 10 dager fra tidspunktet for klargjøring av infusjonsvæsken og til infusjonen er fullført. La den fortynnede oppløsningen oppnå romtemperatur før administrering.

Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen 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 et forseglet lokk med flip-off-knapp.

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.
- Avhend 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 infusjonsvæskepose 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. Bruk 2 hetteglass for doser på 700 mg.
- LIBTAYO administreres som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter gjennom en intravenøs slange med et integrert eller påsatt sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbindingsgrad (porestørrelse 0,2 mikron til 5 mikron).
- Ikke administrer andre legemidler samtidig gjennom samme infusjonsvæskeslange.

LIBTAYO er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal avhendes 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: 01. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://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**

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).

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 i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen 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 forventes å forskrive eller bruke LIBTAYO, har tilgang til / blir gitt følgende opplæringspakke:

- Et pasientkort

- **Pasientkortet** skal inneholde følgende viktige budskap:
 - Et varsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i akutte situasjoner som legevakt, om at pasienten er under behandling med LIBTAYO.
 - Beskrivelse av de viktigste tegnene og symptomene på immunmedierte bivirkninger (pneumonitt, kolitt, hepatitt, endokrinopati, immunmedierte hudbivirkninger, nefritt og andre immunmedierte bivirkninger) og infusjonsvæskerelaterte reaksjoner, og viktigheten av å kontakte deres behandlende lege umiddelbart hvis symptomene oppstår.
 - Kontaktinformasjon til forskrivende lege av LIBTAYO.
 - Viktigheten av å ikke forsøke å behandle noen symptomer på egen hånd uten å kontakte behandlende helsepersonell på forhånd.
 - Viktigheten av å alltid bære med seg pasientkortet til enhver tid og vise det til alt helsepersonell andre enn foreskriveren ved alle medisinske besøk, (f.eks. legevakt).
 - En påminnelse om at alle kjente og mistenkte bivirkninger også kan rapporteres til lokale tilsynsmyndigheter.

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)

1 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 originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE 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 KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**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

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 fremskredet kutan plateepitelkreft (CSCC).
- en type hudkreft som kalles fremskredet basalcellekreft (BCC) som du har mottatt behandling for med hemmer av en signalvei (hedgehog pathway) og der denne behandlingen ikke virket godt eller ble ikke tolerert godt.
- en type lungekreft som kalles fremskredet ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
- en type kreft som kalles livmorhalskreft som har blitt verre under eller etter kjemoterapi.

LIBTAYO brukes etter kirurgi for å fjerne CSCC for å forhindre at kreften kommer tilbake (adjuvant behandling).

LIBTAYO kan gis i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av NSCLC. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget til den spesifikke kjemoterapien du kan få. Spør legen din hvis du har spørsmål om disse legemidlene.

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

2. Hva du må vite før du får LIBTAYO

Du bør 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 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.

LIBTAYO virker på immunsystemet ditt. Det kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Risikoen din for disse bivirkningene kan være høyere hvis du allerede har en autoimmun sykdom (en tilstand der kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppige oppblussinger av den autoimmune sykdommen din, som i de fleste tilfeller er milde.

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

Vær oppmerksom på bivirkninger

LIBTAYO kan forårsake enkelte alvorlige bivirkninger som du øyeblikkelig må fortelle legen din om. Disse problemene 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 (lungebetennelse)
- tarmproblemer (kolitt)
- leverproblemer (hepatitt)
- hormonkjertelproblemer – spesielt skjoldbruskkjertelen, hypofysen, binyrene og bukspyttkjertelen
- diabetes type 1, inkludert diabetisk ketoacidose (dannelse av syre i blodet forårsaket av diabetes)
- nyreproblemer (nyrebetennelse og nyresvikt)
- problemer relatert til sentralnervesystemet (som hjernehinnebetennelse)
- infusjonsvæskerelaterte reaksjoner
- muskelproblemer (betennelse i musklene som kalles myositt).
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt)
- en sykdom der immunsystemet lager for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter. Dette kan forårsake ulike symptomer (hemofagocytisk lymfohistiocytose) (se «Mulige bivirkninger» for liste over tegn og symptomer)
- betennelse i bukspyttkjertelen, som kan inkludere magesmerter, kvalme og oppkast (pankreatitt)
- problemer i andre deler av kroppen (se «Mulige bivirkninger»).

Vær oppmerksom på disse bivirkningene mens du får LIBTAYO. Se «Mulige bivirkninger» i avsnitt 4. Snakk med legen din umiddelbart 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 din kan også utsette den neste dosen din med LIBTAYO eller avbryte behandlingen din.

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 dersom du bruker eller noen gang har brukt noen av de

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 det ufødte barnet ditt.
- Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du blir behandlet med LIBTAYO.
- Dersom du er i stand til å bli gravid, må du bruke et effektivt prevensjonsmiddel for å hindre at du blir gravid:
 - mens du blir behandlet med LIBTAYO og
 - i minst 4 måneder etter den siste dosen.
- Snakk med legen din om prevensjonsmidler du må bruke i løpet av denne perioden.

Amming

- Spør legen din om råd før du får dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.
- Du skal ikke amme mens du blir behandlet med LIBTAYO, og i minst 4 måneder etter siste dose.
- Det er ikke kjent om LIBTAYO skilles ut i morsmelken din.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Libtayo inneholder L-prolin

Dette legemidlet inneholder 105 mg L-prolin i hvert hetteglass på 7 ml. Dette tilsvarer 15 mg/ml. L-prolin kan være skadelig for pasienter med hyperprolinemi, en sjelden arvelig sykdom hvor L-prolin hoper seg opp i kroppen. Ikke bruk dette legemidlet dersom du eller barnet ditt har hyperprolinemi, uten at legen har anbefalt det.

Libtayo inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 14 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass på 7 ml. Dette tilsvarer 2 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

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 infusjonsvæske).
- Infusjonen varer i ca. 30 minutter.

Hvor mye du vil få

LIBTAYO gis vanligvis ved en dose på 350 mg hver 3. uke.

Når det gis for å bidra til å forhindre CSCC fra å komme tilbake etter kirurgi, kan behandling gis som 350 mg hver 3. uke i 48 uker, eller 350 mg hver 3. uke i 12 uker etterfulgt av 700 mg hver 6. uke i totalt 48 uker.

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

Legen din vil teste blodet ditt for å se etter visse bivirkninger i løpet av behandlingen din.

Dersom du går glipp av en avtale

Ta kontakt med legen din så snart som mulig for å sette opp en ny avtale. 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 at du har med deg dette pasientkortet og viser det til partneren din eller omsorgspersonene dine.

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

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen din kommer til å diskutere disse med deg og forklare risikoene og nytten ved 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 dersom du opplever noen av følgende tegnene eller symptomene, eller dersom de forverres:

- **hudproblemer** som utslett eller kløe, hudblemmer eller sår i munnen eller på andre slimhinner.
- **lungeproblemer (lungebetennelse)** 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 eller diabetisk ketoacidose** som for eksempel at du føler deg mer sulten eller tørst enn vanlig, har behov for å urinere oftere, vekttap, tretthet, sykdomsfølelse, magesmerter, rask og dyp pust, forvirring, uvanlig søvnighet, en søtlig lukt fra ånden, en søt eller metallisk smak i munnen eller en endret urin- eller svettelukt.
- **nyreproblemer (nyrebetennelse og nyresvikt)** som sjeldnere vannlating, blod i urinen, hovne ankler og mindre sultfølelse enn normalt.
- **infusjonsvæskerelaterte 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 (krampeanfall), 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
- **hjerter- og karproblemer** som endringer i hjerterytme, hjertet slår fort, hopper over et slag eller hamrer, brystmerter, kortpustethet
- **annet:** tørrhet flere steder på kroppen, fra munn til øyne, nese, hals og det øverste hudlaget, blåmerker i huden eller blødninger, forstørret lever og/eller milt, forstørrede lymfeknuter.

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

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

- tretthet
- smerte i muskler eller skjelett
- utslett
- diaré (løs avføring)
- redusert antall røde blodceller
- kvalme
- mindre sultfølelse
- kløe
- forstoppelse
- hoste
- magesmerte (smerte i abdomen)
- øvre luftveisinfeksjon.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- oppkast
- kortpustethet
- feber
- urinveisinfeksjon
- hodepine
- hevelse (ødem)
- problemer med skjoldbruskkjertelen (hypertyreose og hypotyreose)
- høyt blodtrykk
- økt nivå av leverenzymmer i blodet
- flekker med tykk, skjellet eller skorpet hud (aktinisk keratose)
- hoste, betennelse i lungevevet
- infusjonsrelaterte reaksjoner
- leverbetennelse
- betennelse i tarmene (diaré, mer tarmbevegelser enn vanlig, avføring som er svart eller tjæreaktig, sterke smerter eller ømhet i magen (abdomen))
- betennelse i munnen
- unormal nyrefunksjonstest
- betennelse i nervene som fører til kribling, nummenhet, svakhet eller sviende smerte i armer eller ben
- betennelse i nyrene.

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

- leddsmerte, hevelse, betennelse i flere ledd (polyartritt) og væskeansamling i ledd
- blåmerker i huden eller blødning
- betennelse i skjoldbruskkjertelen
- hjertemuskelbetennelse, som kan gi tung pust, uregelmessig hjerterytme, tretthet eller brystmerter
- redusert utskillelse av hormoner produsert av binyrene
- muskelsvakhet
- betennelse i hypofysen som er lokalisert nederst i hjernen
- betennelse i hjertesekken
- tørrhet i ulike kroppsdeler, fra munn til øyne, nese, hals og i de øverste hudlagene
- betennelse i musklene som kan inkludere muskelsmerter eller -svakhet (myositt) og kan være forbundet med utslett (dermatomyositt)
- betennelse i magesekken slimhinne
- muskelsmerte eller stivhet (revmatisk polymyalgi)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt). Tegn og symptomer kan inkludere magesmerter, kvalme og oppkast.

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- betennelse i hjernebinnen og ryggmargshinnen, som kan forårsakes av infeksjon
- type 1-diabetes som kan inkludere større sultfølelse eller tørste enn vanlig, med hyppigere urinering, vekttap og tretthetsfølelse eller diabetisk ketoacidose
- smerter, irritasjon, kløe eller rødhet i øyet, betennelse, uklart syn, ubehagelig lysømfintlighet (uveitt og keratitt)
- midlertidig betennelse i nervene som forårsaker smerte, svakhet og lammelse i armer og ben
- en tilstand hvor musklene blir svake og lett slitne, muskelsmerte

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

- avstøtning av transplantert organ
- blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen
- hemofagocytisk lymfocytose, en sykdom der immunsystemet lager for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter. Symptomer kan inkludere forstørret lever og/eller milt, utslett, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, at man lettere får blåmerker, nyre- og hjerteproblemer
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens).

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi:

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

- redusert antall røde blodceller
- hårtap
- smerte i muskler eller skjelett
- kvalme
- tretthet
- betennelse i nervene som fører til kribling, nummenhet, svakhet eller sviende smerte i armer eller ben
- høyt blodsukker
- mindre sultfølelse

- økt nivå av leverenzymmer i blodet
- redusert nivå av hvite blodceller (nøytrofiler)
- forstoppelse
- redusert antall blodplater
- kortpustethet
- utslett
- oppkast
- vekttap
- problemer med å sove
- diare (løs avføring)
- lave nivåer i blodet av et protein kalt albumin

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- unormal nyrefunksjonstest
- problemer med skjoldbruskkjertelen (hypertyreose og hypotyreose)
- hoste, betennelse i lungene
- kløe
- betennelse i nyrene
- betennelse i tarmene (diaré, mer tarmbevegelser enn vanlig, avføring som er svart eller tjæreaktig, sterke smerter eller ømhet i magen (abdomen))
- leddsmerte, hevelse, betennelse i flere ledd (polyartritt) og væskeansamling i ledd

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

- betennelse i skjoldbruskkjertelen
- infusjonsvæskerelaterte reaksjoner
- diabetes type 1 som kan inkludere at man føler seg mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for å tisse oftere, vekttap og tretthetsfølelse.

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

- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens).

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 originalpakningen for å beskytte mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den fortynnede oppløsningen ikke administreres umiddelbart, er oppbevaringstidene og betingelsene for bruk brukerens ansvar.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert på følgende vis:

- ved romtemperatur ved høyst 25 °C og ikke mer enn 8 timer fra tidspunktet for klargjøring av infusjonsvæsken og til infusjonen er fullført. eller
- i kjøleskapet ved 2 °C - 8 °C og ikke mer enn 10 dager fra tidspunktet for klargjøring av infusjonsvæsken og til infusjonen er fullført. La den fortynnede oppløsningen oppnå romtemperatur før administrering.

Ikke anvendt infusjonsvæskeoppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt infusjonsvæskeoppløsning skal ikke brukes igjen, og bør avhendes i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av LIBTAYO

Virkestoff er cemiplimab:

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

Andre innholdsstoffer 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
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Česká republika

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

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

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

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

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

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

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

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

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 gjennomskiktige til hvite partikler.
- Avhend hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder fremmede partikler annet enn spormengder av gjennomskiktige til hvite partikler.
- Ikke rist hetteglasset.
- Trekk opp 7 ml (350 mg) fra hetteglasset med LIBTAYO og overfør til en intravenøs infusjonsvæskepose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnete oppløsningen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist oppløsningen. Sluttkonsentrasjonen av den fortynnete oppløsningen bør være mellom 1 mg/ml og 20 mg/ml. Bruk 2 hetteglass for doser på 700 mg.
- LIBTAYO er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør avhendes i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaring av fortynnet oppløsning

LIBTAYO inneholder ingen konserveringsmidler.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den fortynnete oppløsningen ikke administreres umiddelbart, er oppbevaringstidene og betingelsene for bruk brukerens ansvar.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert på følgende vis:

- 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 10 dager fra tidspunktet for klargjøring av infusjonsvæsken og til infusjonen er fullført. La den fortynnete oppløsningen oppnå romtemperatur før administrering.

Skal ikke fryses.

Administrering

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