

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

LIBTAYO 350 mg koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 50 mg cemiplimabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml.

Cemiplimab je produkovaný v kultúre bunkovej suspenzie ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) s použitím rekombinantnej DNA technológie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,0 a osmolalitou medzi 300 a 360 mmol/kg. Roztok môže obsahovať stopové množstvá priesvitných až bielych častíc v injekčnej liekovke na jednorazové použitie.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Skvamocelulárny karcinóm kože

Liek LIBTAYO je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým (mCSCC, metastatic cutaneous squamous cell carcinoma) alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože (laCSCC, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma), ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.

#### Bazocelulárny karcinóm

Liek LIBTAYO je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom (laBCC, locally advanced basal cell carcinoma alebo mBCC, metastatic basal cell carcinoma), u ktorých sa ochorenie zhoršilo alebo ktorí netolerujú inhibitor dráhy hedgehog (HHI, hedgehog pathway inhibitor).

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Liek LIBTAYO je v monoterapii indikovaný v prvej línii na liečbu dospelých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer) exprimujúcim PD-L1 (vo  $\geq 50$  % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo aberácií ROS1, ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo
- metastatický NSCLC.

LIBTAYO je v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny indikovaný na prvú líniu liečby dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo  $\geq 1$  % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo ROS1 aberácií, ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo
- metastatický NSCLC.

#### Karcinóm krčka maternice

LIBTAYO ako monoterapia je indikovaný dospelým pacientom na liečbu rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice a progresiu ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a prebiehať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s liečbou nádorových ochorení.

#### Testovanie PD-L1 u pacientov s NSCLC

Pacienti s NSCLC majú byť vyhodnotení na liečbu na základe expsie PD-L1 v nádore validovaným potvrdeným testom (pozri časť 5.1).

#### Dávkovanie

##### *Odporúčaná dávka*

Odporúčaná dávka cemiplimabu je 350 mg každé 3 týždne (Q3W), podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút.

Liečba môže pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

##### *Úpravy dávky*

Neodporúča sa zníženie dávky. Môže sa vyžadovať oneskorenie dávkovania alebo ukončenie podávania lieku na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Odporúčané úpravy na liečbu nežiaducich reakcií sú uvedené v Tabuľke 1.

Podrobné pokyny liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v Tabuľke 1 (pozri tiež časti 4.4 a 4.8).

**Tabuľka 1: Odporúčané úpravy liečby**

Nežiaduca reakcia <sup>a</sup>	Závažnosť <sup>b</sup>	Úprava dávky	Ďalšia intervencia
<b>Imunitne podmienené nežiaduce reakcie</b>			
Pneumonitída	2. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začiatková dávka prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
		Pokračujte v podávaní lieku LIBTAYO, ak sa pneumonitída zlepšila a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu	
	3. alebo 4. stupeň alebo opakujúci sa 2. stupeň	Natrvalo ukončite podávanie lieku	Začiatková dávka od 2 až 4 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
Kolitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu

			alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, ak sa kolitída alebo hnačka zlepši a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu	
	4. stupeň alebo opakujúci sa 3. stupeň	Natrvalo ukončite podávanie lieku	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
Hepatitída	2. stupeň s AST alebo ALT $> 3$ a $\leq 5 \times$ ULN alebo celkový bilirubín $> 1,5$ a $\leq 3 \times$ ULN	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, ak sa hepatitída zlepši a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu alebo návrate na východiskovú hodnotu AST alebo ALT po ukončení znižovania dávky kortikosteroidu	
	Stupeň $\geq 3$ s AST alebo ALT $> 5 \times$ ULN alebo celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN	Natrvalo ukončite podávanie lieku	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
Hypotyreóza	3. alebo 4. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začnite substitúciu hormónov štítnej žľazy podľa klinickej indikácie
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, keď sa hypotyreóza vráti na stupeň 0 až 1 alebo sa inak klinicky stabilizuje	
Hypertyreóza	3. alebo 4. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začnite symptomatickú liečbu
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, keď sa hypertyreóza vráti na stupeň 0 až 1 alebo sa inak klinicky stabilizuje	
Tyreoiditída	3. až 4. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začnite symptomatickú liečbu
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, keď sa tyreoiditída vráti na stupeň 0 až 1 alebo sa inak klinicky stabilizuje	
Hypofyzitída	2. až 4. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním a hormonálna substitúcia podľa klinickej indikácie
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, ak sa hypofyzitída zlepši a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu alebo inak klinicky stabilizuje	
Adrenálna insuficiencia	2. až 4. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním

			a hormonálna substitúcia podľa klinickej indikácie
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, ak sa adrenálna insuficiencia zlepši a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu alebo inak klinicky stabilizuje	
Diabetes mellitus 1. typu	3. alebo 4. stupeň (hyperglykémia)	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začnite liečbu antihyperglykemikami podľa klinickej indikácie
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, keď sa diabetes mellitus vráti na stupeň 0 až 1 alebo inak klinicky stabilizuje	
Nežiaduce kožné reakcie	2. stupeň trvajúci dlhšie než 1 týždeň, 3. stupeň alebo podozrenie na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN)	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, ak sa kožná reakcia zlepši a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu	
	4. stupeň alebo potvrdenie SJS alebo TEN	Natrvalo ukončite podávanie lieku	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
Imunitne podmienená kožná reakcia alebo iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie u pacientov po predchádzajúcej liečbe idelalisibom	2. stupeň	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začnite okamžite liečbu vrátane podávania začiatkovej dávky prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
		Pokračujte v podávaní lieku LIBTAYO, ak sa kožná reakcia alebo iná imunitne podmienená nežiaduca reakcia zlepši a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu	
	3. alebo 4. stupeň (okrem endokrinopatií) alebo opakujúci sa 2. stupeň	Natrvalo ukončite podávanie lieku	Začnite okamžite liečbu vrátane podávania začiatkovej dávky prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
Nefritída s renálnou dysfunkciou	2. stupeň zvýšenia kreatinínu	Prerušte podávanie lieku LIBTAYO	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním
		Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, ak sa nefritída zlepši a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na $\leq 10$ mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu	
	3. alebo 4. stupeň zvýšenia kreatinínu	Natrvalo ukončite podávanie lieku	Začiatková dávka 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s postupným znižovaním

<p>Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie</p> <p>(vrátane, ale nie sú obmedzené na paraneoplastickú encefalomyelitídu, meningitídu, myozitídu, odmietnutie transplantovaného solídneho orgánu, reakcie štepu proti hostiteľovi, Guillainov-Barrého syndróm, zápal centrálného nervového systému, chronickú zápalovú demyelinizačnú polyradikuloneuropatiu, encefalitídu, myasténiu gravis, periférnu neuropatiu, myokarditídu, perikarditídu, imunitnú trombocytopéniu, vaskulitídu, artralgiu, artritídu, svalovú slabosť, myalgiu, reumatickú polymyalgiu, Sjögrenov syndróm, pruritus, keratitídu, imunitne podmienenú gastritídu, stomatitídu a hemofagocytujúcu lymfohistiocytózu)</p>	<p>2. alebo 3. stupeň podľa typu reakcie</p>	<p>Prerušte podávanie lieku LIBTAYO</p>	<p>Začnite symptomatickú liečbu vrátane podávania začiatocnej dávky prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu, podľa klinickej indikácie, s postupným znižovaním</p>
	<p>- 3. stupeň podľa typu reakcie alebo 4. stupeň (okrem endokrinopatií)</p> <p>- 3. alebo 4. stupeň neurologickej toxicity</p> <p>- 3. alebo 4. stupeň myokarditídy alebo perikarditídy</p> <p>- Potvrdená hemofagocytujúca lymfohistiocytóza</p> <p>- Opakujúca sa imunitne podmienená nežiaduca reakcia 3. stupňa</p> <p>- Pretrvávajúca imunitne podmienená nežiaduca reakcia 2. alebo 3. stupňa trvajúca 12 týždňov alebo dlhšie (okrem endokrinopatií)</p> <p>-</p> <p>- Nemožnosť znížiť dávku kortikosteroidov na 10 mg alebo menej prednizónu alebo jeho ekvivalentu denne počas 12 týždňov</p>	<p>Pokračujte v liečbe liekom LIBTAYO, ak sa iná imunitne podmienená nežiaduca reakcia zlepší a zostane na stupni 0 až 1 po znížení dávky kortikosteroidu na <math>\leq 10</math> mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu</p>	<p>Natrvalo ukončíte podávanie lieku</p>

<b>Reakcie súvisiace s infúziou<sup>a</sup></b>			
Reakcia súvisiaca s infúziou	1. alebo 2. stupeň	Prerušte alebo spomaľte podávanie infúzie	Začnite symptomatickú liečbu
	3. alebo 4. stupeň	Ukončíte podávanie infúzie	

ALT: alanínaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horná hranica normálu.

<sup>a</sup>: Pozri tiež časti 4.4 a 4.8.

<sup>b</sup> Toxicita sa má klasifikovať v aktuálnej verzii spoločných terminologických kritérií Národného inštitútu pre výskum rakoviny pre nežiaduce udalosti (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE).

### Karta pre pacienta

Všetci lekári predpisujúci liek LIBTAYO majú byť oboznámení s edukačnými materiálmi a informovať pacientov o karte pre pacienta, na ktorej je uvedené, čo robiť, ak sa u nich prejaví akékoľvek príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s infúziou. Lekár poskytne kartu pre pacienta každému pacientovi.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku LIBTAYO u detí a dospelých mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### *Starší ľudia*

U starších pacientov sa neodporúča úprava dávkovania. Expozícia cemiplimabu je podobná vo všetkých vekových skupinách (pozri časti 5.1 a 5.2). U pacientov  $\geq 75$  rokov sú údaje o cemiplimabe podávanom v monoterapii obmedzené.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neodporúča úprava dávky lieku LIBTAYO. Existujú obmedzené údaje o podávaní lieku LIBTAYO u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek CLcr 15 až 29 ml/min (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča úprava dávkovania. Liek LIBTAYO sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o dávkovaní u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

LIBTAYO je určený na intravenózne použitie. Má sa podávať formou intravenózne infúzie počas 30 minút cez intravenóznú súpravu obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, inzertný alebo prídavný filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 až 5 mikrónov).

Cez rovnakú infúznú súpravu sa nemôžu súčasne podávať iné lieky.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

V prípade cemiplimabu boli pozorované závažné a smrteľné imunitne podmienené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.2 a časť 4.8). Tieto imunitne podmienené reakcie môžu zahŕňať akýkoľvek orgánový systém. Imunitne podmienené reakcie sa môžu prejavovať kedykoľvek počas liečby cemiplimabom; imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa však môžu objaviť aj po vysadení cemiplimabu.

Usmernenia týkajúce sa imunitne podmienených nežiaducich reakcií sa vzťahujú na cemiplimab podávaný buď ako monoterapia alebo v kombinácii s chemoterapiou.

U pacientov liečených cemiplimabom alebo inými PD-1/PD-L1 inhibítormi sa môžu vyskytnúť imunitne podmienené nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden orgánový systém súčasne, ako napr. myozitída a myokarditída alebo myasténia gravis.

Sledujte u pacientov prejavy a príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa majú liečiť úpravou liečby cemiplimabom, hormonálnou substitučnou liečbou (ak je to klinicky indikované) a kortikosteroidmi. V prípade podozrenia na rozvoj imunitne podmienených nežiaducich reakcií majú byť pacienti vyšetrení, aby sa potvrdila imunitne podmienená nežiaduca reakcia a vylúčili sa ďalšie možné príčiny vrátane infekcie. V závislosti od závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie cemiplimabu prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.2).

### Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, bola pozorovaná imunitne podmienená pneumonitída, definovaná ako pneumonitída vyžadujúca si použitie kortikosteroidov bez jasnej alternatívnej etiológie vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich nevyskytnú prejavy a príznaky pneumonitídy pričom je potrebné vylúčiť iné príčiny ako imunitne podmienená pneumonitída. Pacienti s podozrením na pneumonitídu sa majú vyšetriť pomocou rádiografického zobrazovania podľa indikácií na základe klinického hodnotenia a liečiť upravením liečby cemiplimabu a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

### Imunitne podmienená kolitída

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, bola pozorovaná imunitne podmienená hnačka alebo kolitída, definovaná ako vyžadujúca si použitie kortikosteroidov bez jasnej alternatívnej etiológie (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov hnačky alebo kolitídy a liečiť úpravou liečby cemiplimabu, antidiaroidami a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

### Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, bola pozorovaná imunitne podmienená hepatitída, definovaná ako hepatitída vyžadujúca si použitie kortikosteroidov bez jasnej alternatívnej etiológie vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska abnormálnych pečenevých testov pred liečbou a pravidelne počas liečby, podľa indikácií na základe klinického hodnotenia a liečiť upravením liečby cemiplimabu a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

### Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, boli pozorované imunitne podmienené endokrinopatie, definované ako endokrinopatie vyskytujúce sa v súvislosti s liečbou bez jasnej alternatívnej etiológie (pozri časť 4.8).

### Poruchy štítnej žľazy (hypotyreóza/hypertyreóza/tyreoiditída)

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, boli pozorované imunitne podmienené poruchy štítnej žľazy. Môže byť prítomná tyreoiditída so zmenou testov na funkciu štítnej žľazy alebo bez nej. Po hypertyreóze môže nasledovať hypotyreóza. Poruchy štítnej žľazy sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska zmien funkcie štítnej žľazy na začiatku liečby a pravidelne počas liečby, ako je uvedené na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.8). Pacientov



je potrebné liečiť hormonálnou substitučnou liečbou (ak je indikovaná) a upravením liečby cemiplimabu. Hypertyreóza sa má liečiť podľa štandardnej lekárskej praxe (pozri časť 4.2).

#### *Hypofyzitída*

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, bola pozorovaná imunitne podmienená hypofyzitída (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov hypofyzitídy a liečiť upravením liečby cemiplimabu, kortikosteroidmi a hormonálnou substitučnou terapiou, podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

#### *Adrenálna insuficiencia*

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, bola pozorovaná adrenálna insuficiencia (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov adrenálnej insuficiencie počas liečby a po liečbe a liečiť upravením liečby cemiplimabu, kortikosteroidmi a hormonálnou substitučnou terapiou, podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

#### *Diabetes mellitus 1. typu*

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, bol pozorovaný imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu vrátane diabetickéj ketoacidózy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť monitorovaní z hľadiska hyperglykémie a prejavov a príznakov diabetu, ak je indikovaný na základe klinického hodnotenia a liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom a upravením liečby cemiplimabu (pozri časť 4.2).

#### Imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie

V súvislosti s liečbou cemiplimabom boli hlásené imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie, definované ako vyžadujúce si používanie systémových kortikosteroidov bez jasnej alternatívnej etiológie vrátane závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR), ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (niektoré prípady s fatálnym následkom) a iné kožné reakcie, ako je vyrážka, multiformný erytém, či pemfigoid (pozri časť 4.8).

Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska výskytu suspektných závažných kožných reakcií a vylúčenia iných príčin. Pacientov je potrebné liečiť upravením liečby cemiplimabu a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2). Pri príznakoch alebo prejavoch SJS alebo TEN je potrebné odoslať pacienta na vyšetrenie a liečbu na špecializovanom oddelení a upraviť pacientovi liečbu (pozri časť 4.2).

Prípady SJS, smrteľnej TEN a stomatitídy sa vyskytli po 1 dávke cemiplimabu u pacientov s predchádzajúcou expozíciou idelalisibu, ktorí sa zúčastnili klinického skúšania hodnotiaceho cemiplimab pri non-Hodgkinovom lymfóme (NHL), a ktorí boli nedávno vystavení antibiotikám s obsahom sulfónamidov (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné liečiť upravením liečby cemiplimabu a kortikosteroidmi, ako je opísané vyššie (pozri časť 4.2).

#### Imunitne podmienená nefritída

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, bola pozorovaná imunitne podmienená nefritída, definovaná ako vyžadujúca si použitie kortikosteroidov bez jasnej alternatívnej etiológie vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Je potrebné sledovať u pacientov zmeny funkcie obličiek. Pacientov je potrebné liečiť upravením liečby cemiplimab a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

#### Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

U pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, boli pozorované ďalšie smrteľné a život ohrozujúce imunitne podmienené nežiaduce reakcie vrátane paraneoplastickej encefalomyelitídy, meningitídy, myozitídy a myokarditídy (pozri časť 4.8, Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie).

Neinfekčná cystitída, ktorá bola zaznamenaná pri iných inhibítoroch PD-1/PD-L1.

Je potrebné vyhodnotiť podozrenie na imunitne podmienené nežiaduce reakcie, aby sa vylúčili iné príčiny. Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov imunitne podmienených

nežiaducich reakcií a liečiť upravením liečby cemiplimabu a kortikosteroidmi podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Po uvedení lieku na trh bolo u pacientov liečených PD-1 inhibítormi hlásené odmietnutie transplantovaného solídneho orgánu. Liečba cemiplimabom môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného solídneho orgánu príjemcom. U týchto pacientov sa má zvážiť prínos liečby cemiplimabom oproti riziku možného odmietnutia orgánu. U pacientov liečených inými PD-1/PD-L1 inhibítormi boli po uvedení na trh hlásené prípady reakcie štepu proti hostiteľovi, v súvislosti s alogeneickou hematopoetickou transplantáciou kmeňových buniek.

U pacientov, ktorým sa podával cemiplimab, sa hlásila hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis) (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť monitorovaní z dôvodu klinických prejavov a symptómov HLH. Ak je HLH potvrdená, podávanie cemiplimabu sa má ukončiť a má sa začať liečba HLH (pozri časť 4.2).

#### Reakcie súvisiace s infúziou

Cemiplimab môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s infúziou a liečiť upravením liečby cemiplimabu a kortikosteroidmi. Pri miernych alebo stredne závažných reakciách súvisiacich s infúziou sa má podávanie cemiplimabu prerušiť alebo rýchlosť podávania infúzie spomaliť. Pri závažných (3. stupeň) alebo život ohrozujúcich (4. stupeň) reakciách súvisiacich s infúziou sa má podávanie infúzie zastaviť a liečba cemiplimabom ukončiť (pozri časť 4.2).

#### Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Pacienti, ktorí mali aktívnu infekciu, boli imunokompromitovaní, mali v anamnéze autoimunitné ochorenia, ECOG PS  $\geq$  2 alebo mali v anamnéze intersticiálne ochorenie pľúc, neboli zahrnutí. Pre úplný zoznam pacientov vylúčených z klinických štúdií pozri časť 5.1.

Pri absencii údajov sa cemiplimab má u týchto populácií používať s opatrnosťou, po dôkladnom zhodnotení pomeru prínosov a rizík pre pacienta.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické (PK) interakčné štúdie s cemiplimabom.

Pred začatím liečby cemiplimabom sa má zabrániť používaniu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, s výnimkou fyziologických dávok systémových kortikosteroidov ( $\leq$  10 mg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu), z dôvodu ich možnej interferencie s farmakodynamickou aktivitou a účinkom cemiplimabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu používať po začatí liečby cemiplimabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v plodnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby cemiplimabom a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke cemiplimabu.

#### Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách s cemiplimabom sa nevykonali. Nie sú dostupné údaje o použití cemiplimabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-1/PD-L1 môže viesť k zvýšenému riziku imunitne sprostredkovaného odmietnutia vyvíjajúceho sa plodu, ktoré má za následok smrť plodu (pozri časť 5.3).

Je známe, že ľudský IgG4 prechádza placentárnou bariérou a cemiplimab je IgG4; preto má cemiplimab potenciál byť prenášaný z matky na vyvíjajúci sa plod. Cemiplimab sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ klinický prínos neprevyšuje potenciálne riziko.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa cemiplimab vylučuje do ľudského mlieka. Je známe, že protilátky (vrátane IgG4) sa do materského mlieka vylučujú, a preto nie je možné vylúčiť riziko pre dojčeného novorodenca/dieťa.

Ak sa dojčiaca žena rozhodne liečiť cemiplimabom, má byť poučená, aby počas liečby cemiplimabom a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke nedojčila.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o možných účinkoch cemiplimabu na fertilitu. Žiadne účinky na parametre hodnotenia fertility ani na mužské a ženské reprodukčné orgány neboli pozorované v trojmesačnej štúdií hodnotenia fertility s opakovanými dávkami u sexuálne zrejých makakov dlhochvostých.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Cemiplimab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po liečbe cemiplimabom bola hlásená únava (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Pri podávaní cemiplimabu sa môžu vyskytnúť imunitne podmienené nežiaduce reakcie. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, ustúpila po začatí vhodnej lekárskej liečby alebo po vysadení cemiplimabu (pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ uvedený nižšie).

### *Cemiplimab ako monoterapia*

Bezpečnosť cemiplimabu ako monoterapie bola hodnotená u 1 281 pacientov so solídnyimi malignitami v pokročilom štádiu, ktorým bol cemiplimab podávaný formou monoterapie v 5 klinických štúdiách. Medián trvania expozície cemiplimabu bol 28 týždňov (rozsah: 2 dni až 144 týždňov).

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa vyskytli u 21 % pacientov liečených cemiplimabom v klinických skúšaní vrátane 5. stupňa (0,3 %), 4. stupňa (0,6 %), 3. stupňa (5,7 %) a 2. stupňa (11,2 %). Imunitne podmienené nežiaduce reakcie viedli k ukončeniu liečby cemiplimabom u 4,6 % pacientov. Medzi najčastejšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie patrila hypotyreóza (6,8 %), hypertyreóza (3,0 %), imunitne podmienená pneumonitída (2,6 %), imunitne podmienená hepatitída (2,4 %), imunitne podmienená kolitída (2,0 %) a imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie (1,9 %), (pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ uvedený nižšie, Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní v časti 4.4 a Odporúčané úpravy liečby v časti 4.2).

Nežiaduce udalosti boli závažné u 32,4 % pacientov.

Nežiaduce udalosti viedli k ukončeniu liečby cemiplimabom u 9,4 % pacientov.

V súvislosti s liečbou cemiplimabom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (pozri časť 4.4).

### *Cemiplimab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny*

Bezpečnosť cemiplimabu v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny sa hodnotila v klinickej štúdií so 465 pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC. V skupine s cemiplimabom a chemoterapiou bol medián dĺžky expozície 38,5 týždňov (10 dní až 102,6 týždňov) a v skupine s chemoterapiou 21,3 týždňov (4 dni až 95 týždňov).

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa vyskytli u 18,9 % pacientov vrátane 5. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (2,6 %) a 2. stupňa (7,4 %). Imunitne podmienené nežiaduce reakcie viedli u 1,0 % pacientov k trvalému ukončeniu liečby cemiplimabom. Najčastejšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli hypotyreóza (7,7 %), hypertyreóza (5,1 %), zvýšená hladina tyreotropného hormónu

v krvi (4,2 %), imunitne podmienená kožná reakcia (1,9 %), imunitne podmienená pneumonitída (1,9 %) a znížená hladina tyreotropného hormónu v krvi (1,6 %) (pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií“, Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní v časti 4.4 a Odporúčané úpravy liečby v časti 4.2).

Nežiaduce udalosti boli u 25,3 % pacientov závažné.

Nežiaduce udalosti viedli k trvalému ukončeniu liečby cemiplimabom u 5,1 % pacientov.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich reakcií v súbore údajov o bezpečnosti pri monoterapii a u pacientov liečených cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou je uvedený v tabuľke 2.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencia výskytu je definovaná ako: veľmi častá ( $\geq 1/10$ ); častá ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej častá ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavá ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavá ( $< 1/10\ 000$ ); neznáma (z dostupných údajov).

Počas liečby týmito liekmi v kombinácii sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri cemiplimabe alebo zložkách kombinovanej terapie podávaných samostatne.

**Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií u pacientov liečených cemiplimabom podávaným v monoterapii a cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou**

Trieda orgánových systémov Preferovaný pojem	Cemiplimab podávaný v monoterapii			Cemiplimab v kombinácii s chemoterapiou		
	Akýkoľvek stupeň %	3.- 5. stupeň (%)	3.- 5. stupeň (%)	Akýkoľvek stupeň %	3.- 5. stupeň (%)	3.- 5. stupeň (%)
<b>Infekcie a nákazy</b>						
Infekcia horných dýchacích ciest <sup>a</sup>	Veľmi časté	10,9	0,4			
Infekcia močových ciest <sup>b</sup>	Časté	8,4	2,3			
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>						
Anémia	Veľmi časté	15,0	5,2	Veľmi časté	43,6	9,9
Neutropénia				Veľmi časté	15,4	5,8
Trombocytopénia				Veľmi časté	13,1	2,6
Hemofagocytujúca lymfocytóza <sup>d</sup>	Neznáme	--	--			
<b>Poruchy imunitného systému</b>						
Reakcia súvisiaca s infúziou	Časté	3,3	< 0,1	Menej časté	0,3	0
Trombocytopénia <sup>c</sup>	Menej časté	0,9	0			
Sjögrenov syndróm	Menej časté	0,2	0			
Odmietnutie transplantovaného solídneho orgánu <sup>d</sup>	Neznáme	--	--			
<b>Poruchy endokrinného systému</b>						
Hypotyreóza <sup>e</sup>	Časté	6,8	< 0,1	Časté	7,7	0,3
Hypertyreóza	Časté	3,0	< 0,1	Časté	5,1	0
Tyreoiditída <sup>f</sup>	Menej časté	0,6	0	Menej časté	0,6	0
Hypofyzitída <sup>g</sup>	Menej časté	0,5	0,2			
Adrenálna insuficiencia	Menej časté	0,5	0,5			
Diabetes mellitus 1. typu <sup>h</sup>	Zriedkavé	< 0,1	< 0,1	Menej časté	0,3	0
<b>Poruchy nervového systému</b>						

Bolesť hlavy	Časté	8,0	0,3			
Periférna neuropatia <sup>i</sup>	Časté	1,3	< 0,1	Veľmi časté	21,2	0
Meningitída <sup>j</sup>	Zriedkavé	< 0,1	< 0,1			
Encefalitída	Zriedkavé	< 0,1	< 0,1			
Myasténia gravis	Zriedkavé	< 0,1	0			
Paraneoplastická encefalomyelitída	Zriedkavé	< 0,1	< 0,1			
Chronická zápalová demyelinizujúca polyradikuloneuropatia	Zriedkavé	< 0,1	0			
<b>Poruchy očí</b>						
Keratitis <sup>k</sup>	Zriedkavé	< 0,1	0			
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>						
Myokarditída <sup>k</sup>	Menej časté	0,5	0,3			
Perikarditída <sup>l</sup>	Menej časté	0,3	0,2			
<b>Poruchy ciev</b>						
Hypertenzia <sup>m</sup>	Časté	5,7	2,6			
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>						
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	13,0	0,6	Veľmi časté	17,0	1,0
Hyperglykémia				Veľmi časté	17,6	1,9
Hypoalbuminémia				Veľmi časté	10,3	0,6
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>						
Kašeľ <sup>n</sup>	Veľmi časté	10,8	0,2			
Dyspnoe <sup>o</sup>	Časté	9,7	1,2	Veľmi časté	12,8	2,2
Pneumonitída <sup>p</sup>	Časté	3,3	1,1	Časté	4,2	0,6
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>						
Nauzea	Veľmi časté	14,7	0,2	Veľmi časté	25,0	0
Hnačka	Veľmi časté	16,3	0,7	Veľmi časté	10,6	1,3
Zápcha	Veľmi časté	12,3	0,2	Veľmi časté	13,8	0,3
Abdominálna bolesť <sup>q</sup>	Veľmi časté	11,5	0,7			
Vracanie	Časté	9,9	0,2	Veľmi časté	12,2	0
Kolitída <sup>r</sup>	Časté	2,0	0,8	Časté	1,0	0,3
Stomatitída	Časté	1,8	< 0,1			
Gastritída <sup>s</sup>	Menej časté	0,2	0			
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>						
Hepatitída <sup>t</sup>	Časté	2,7	1,8			
<b>Psychické poruchy</b>						
Insomnia				Veľmi časté	10,9	0
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>						
Vyrážka <sup>u</sup>	Veľmi časté	21,4	1,6	Veľmi časté	12,5	1,3
Pruritus <sup>v</sup>	Veľmi časté	12,7	0,2	Časté	3,5	0
Aktinická keratóza	Časté	3,7	0			
Alopécia				Veľmi časté	36,9	0
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>						

Muskuloskeletálna bolesť <sup>tw</sup>	Veľmi časté	28,3	1,8	Veľmi časté	26,9	1,3
Artritída <sup>x</sup>	Menej časté	0,9	0,2	Časté	1,0	0
Myozitída <sup>y</sup>	Menej časté	0,3	< 0,1			
Svalová slabosť	Menej časté	0,2	0			
Reumatická polymyalgia	Menej časté	0,2	0			
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>						
Nefritída <sup>z</sup>	Časté	1,2	0,2	Časté	2,6	0
Neinfekčná cystitída	Neznáme	--	--			
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>						
Únava <sup>aa</sup>	Veľmi časté	29,9	2,6	Veľmi časté	23,4	3,8
Pyrexia <sup>bb</sup>	Časté	8,7	0,2			
Edém <sup>cc</sup>	Časté	7,9	0,4			
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>						
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté	4,6	0,5	Veľmi časté	16,3	2,2
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté	4,4	0,7	Veľmi časté	14,7	0,3
Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi	Časté	1,9	0,2	Časté	4,5	0
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	1,6	0	Časté	8,7	0
Zvýšená hladina tyreotropného hormónu v krvi	Menej časté	0,8	0	Časté	4,2	0
Zvýšená hladina transamináz	Menej časté	0,4	< 0,1			
Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Menej časté	0,4	< 0,1	Časté	1,6	0,3
Znížená hladina tyreotropného hormónu v krvi	Zriedkavé	< 0,1	0	Časté	1,6	0
Zníženie telesnej hmotnosti				Veľmi časté	11,2	1,3
Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy				Menej časté	0,6	0,3

Na stupeň toxicity sa použila verzia 4.03 NCI CTCAE.

- a. Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, nazofaryngitídu, sinusitídu, infekciu dýchacích ciest, rinitídu, vírusovú infekciu horných dýchacích ciest, vírusovú infekciu dýchacích ciest, faryngitídu, laryngitídu, vírusovú rinitídu, akútnu sinusitídu, tonzilitídu a tracheitídu.
- b. Infekcia močových ciest zahŕňa infekciu močových ciest, cystitídu, pyelonefritídu, infekciu obličiek, akútnu pyelonefritídu, urosepsu, bakteriálnu cystitídu, infekciu močových ciest spôsobenú baktériou *Escherichia*, pyelocystitídu, bakteriálnu infekciu močových ciest a pseudomonálnu infekciu močových ciest.
- c. Trombocytopénia zahŕňa trombocytopéniu a imunitnú trombocytopéniu.
- d. Udalosť po uvedení lieku na trh.
- e. Hypotyreóza zahŕňa hypotyreózu a imunitne podmienenú hypotyreózu.
- f. Tyreoiditída zahŕňa tyreoiditídu, autoimunitnú tyreoiditídu a imunitne podmienenú tyreoiditídu.
- g. Hypofyzitída zahŕňa hypofyzitídu a lymfocytovú hypofyzitídu.
- h. Diabetes mellitus 1. typu zahŕňa diabetickú ketoacidózu a diabetes mellitus 1. typu.
- i. Periférna neuropatia zahŕňa periférnu sensorickú neuropatiu, periférnu neuropatiu, parestéziu, polyneuropatiu, neuritídu a periférnu motorickú neuropatiu.
- j. Meningitída zahŕňa aseptickú meningitídu.
- k. Myokarditída zahŕňa myokarditídu, autoimunitnú myokarditídu a imunitne podmienenú myokarditídu.
- l. Perikarditída zahŕňa autoimunitnú perikarditídu a perikarditídu.
- m. Hypertenzia zahŕňa hypertenziu a hypertenznú krízu.
- n. Kašeľ zahŕňa kašeľ, produktívny kašeľ a syndróm kašľa spojený s ochoreniami horných dýchacích ciest.

- o. Dyspnoe zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.*
- p. Pneumonitída zahŕňa pneumonitídu, imunitne podmienené ochorenie pľúc, intersticiálne ochorenie pľúc a pulmonálnu fibrózu.*
- q. Abdominálna bolesť zahŕňa abdominálnu bolesť, bolesť v hornej časti brucha, abdominálnu distenziu, bolesť v dolnej časti brucha, abdominálny diskomfort a gastrointestinálnu bolesť.*
- r. Kolitída zahŕňa kolitídu, autoimunitnú kolitídu, enterokolitídu a imunitne podmienenú enterokolitídu.*
- s. Gastritída zahŕňa gastritídu a imunitne podmienenú gastritídu.*
- t. Hepatitída zahŕňa autoimunitnú hepatitídu, imunitne podmienenú hepatitídu, hepatitídu, hepatotoxicitu, hyperbilirubinémiu, hepatocelulárne poškodenie, zlyhanie pečene a abnormálnu funkciu pečene.*
- u. Vyrážka zahŕňa vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, dermatitídu, erytém, pruritickú vyrážku, urtikáriu, erytematóznu vyrážku, bulóznú dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, makulárnu vyrážku, psoriázu, papulárnu vyrážku, dyshidrotický ekzém, pemfigoid, autoimunitnú dermatitídu, alergickú dermatitídu, atopickú dermatitídu, liekovú erupciu, erythema nodosum, kožnú reakciu, kožnú toxicitu, exfoliatívnu dermatitídu, generalizovanú exfoliatívnu dermatitídu, psoriaziformnú dermatitídu, multiformný erytém, exfoliatívnu vyrážku, imunitne podmienenú dermatitídu, lichen planus a parapsoriázu.*
- v. Pruritus zahŕňa pruritus a alergický pruritus.*
- w. Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa artralgiu, bolesť chrbta, bolesť v končatine, myalgiu, bolesť šije, bolesť kostí a svalov hrudníka, bolesť kostí, bolesť kostí a svalov, bolesť chrbtice, stuhnutosť kostí a svalov a diskomfort kostí a svalov.*
- x. Artritída zahŕňa artritídu, polyartritídu, autoimunitnú artritídu a imunitne podmienenú artritídu.*
- y. Myozitída zahŕňa myozitídu a dermatomyozitídu.*
- z. Nefritída zahŕňa akútne poškodenie obličiek, poruchu funkcie obličiek, imunitne podmienenú nefritídu, nefritídu, zlyhanie obličiek, tubulointersticiálnu nefritídu a toxickú nefropatiu.*
- aa. Únava zahŕňa únavu, asténiu a malátnosť.*
- bb. Pyrexia zahŕňa pyrexiu, hypertermiu a hyperpyrexiu.*
- cc. Edém zahŕňa periférny edém, edém tváre, periférny opuch, opuch tváre, lokalizovaný edém, generalizovaný edém a opuch.*

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vybrané nežiaduce reakcie opísané nižšie sú založené na sledovaní bezpečnosti u 1 281 pacientov v klinických štúdiách cemiplimabu ako monoterapie.

Nasledovné vybrané nežiaduce reakcie boli konzistentné pri podávaní cemiplimabu ako monoterapie alebo v kombinácii s chemoterapiou.

#### Imunitne podmienené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.2 a časť 4.4)

##### *Imunitne podmienená pneumonitída*

Imunitne podmienená pneumonitída sa vyskytla u 33 (2,6 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, vrátane 4 (0,3 %) pacientov s pneumonitídou 4. stupňa a 8 (0,6 %) pacientov s imunitne podmienenou pneumonitídou 3. stupňa. Imunitne podmienená pneumonitída viedla k ukončeniu liečby cemiplimabom u 17 (1,3 %) z 1 281 pacientov. U 33 pacientov s imunitne podmienenou pneumonitídou predstavoval medián nástupu účinku liečby 2,7 mesiacov (rozsah: 7 dní až 22,2 mesiacov) a medián trvania pneumonitídy predstavoval 1,1 mesiaca (rozsah: 5 dní až 16,9 mesiacov). Dvadsaťsedem z 33 pacientov (81,8 %) dostávalo vysoké dávky kortikosteroidov v mediáne 15 dní (rozsah: 1 deň až 5,9 mesiacov). Pneumonitída ustúpila u 20 (60,6 %) z 33 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

##### *Imunitne podmienená kolitída*

Imunitne podmienená hnačka alebo kolitída súvisiaca s imunitným systémom sa vyskytla u 25 (2,0 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, vrátane 10 pacientov (0,8 %) s imunitne podmienenou hnačkou alebo kolitídou 3. stupňa. Imunitne podmienená hnačka alebo kolitída viedla k ukončeniu liečby cemiplimabom u 5 (0,4 %) z 1 281 pacientov. U 25 pacientov s imunitne podmienenou hnačkou alebo kolitídou predstavoval medián nástupu účinku liečby 3,8 mesiacov

(rozsah: 1 deň až 16,6 mesiacov) a medián trvania imunitne podmienenej hnačky alebo kolitídy predstavoval 2,1 mesiacov (rozsah: 4 dni až 26,8 mesiacov). U devätnástich z 25 pacientov (76,0 %) s imunitne podmienenou hnačkou alebo kolitídou sa podávali vysoké dávky kortikosteroidov v mediáne 22 dní (rozsah: 2 dni až 5,2 mesiacov). Imunitne podmienená hnačka alebo kolitída ustúpila u 14 (56,0 %) z 25 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

#### *Imunitne podmienená hepatitída*

Imunitne podmienená hepatitída sa vyskytla u 31 (2,4 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, vrátane 1 (< 0,1 %) pacienta s 5. stupňom, 4 (0,3 %) pacientov so 4. stupňom a 21 (1,6 %) pacientov s 3. stupňom imunitne podmienenej hepatitídy. Imunitne podmienená hepatitída viedla k ukončeniu liečby cemiplimabom u 18 (1,4 %) z 1 281 pacientov. U 31 pacientov s imunitne podmienenou hepatitídou predstavoval medián nástupu účinku liečby 2,8 mesiacov (rozsah: 7 dní až 22,5 mesiacov) a medián trvania hepatitídy predstavoval 2,3 mesiacov (rozsah: 5 dní až 8,7 mesiacov). Dvadsaťsedem z 31 (87,1 %) pacientov s imunitne podmienenou hepatitídou dostávalo vysokú dávku kortikosteroidov v mediáne 24 dní (rozsah: 2 dni až 3,8 mesiacov). Hepatitída ustúpila u 12 (38,7 %) zo 31 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

#### *Imunitne podmienené endokrinopatie*

Hypotyreóza sa vyskytla u 87 (6,8 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab vrátane 1 (< 0,1 %) pacienta s hypotyreózou 3. stupňa. Traja (0,2 %) z 1 281 pacientov ukončili liečbu cemiplimabom kvôli hypotyreóze. U 87 pacientov s hypotyreózou predstavoval medián nástupu účinku liečby 4,0 mesiace (rozsah: 15 dní až 18,9 mesiacov) s mediánom trvania 9,2 mesiacov (rozsah: 1 deň až 37,1 mesiacov). Hypotyreóza ustúpila u 5 (5,7 %) z 87 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

Hypertyreóza sa vyskytla u 39 (3,0 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, vrátane 1 (< 0,1 %) pacienta s hypertyreózou 3. stupňa a 11 (0,9 %) pacientov s hypertyreózou 2. stupňa. Žiadny pacient neukončil liečbu cemiplimabom kvôli hypertyreóze. U 39 pacientov s hypertyreózou predstavoval medián nástupu účinku liečby 1,9 mesiacov (rozsah: 20 dní až 23,8 mesiacov) a medián trvania bol 1,9 mesiaca (rozsah: 9 dní až 32,7 mesiacov). Hypertyreóza ustúpila u 22 (56,4 %) z 39 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

Tyreoiditída sa vyskytla u 8 (0,6 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab, vrátane 4 (0,3 %) pacientov s tyreoiditídou 2. stupňa. Žiadny pacient neukončil liečbu cemiplimabom z dôvodu tyreoiditídy. Tyreoiditída ustúpila u 1 (12,5 %) zo 8 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

Adrenálna insuficiencia sa vyskytla u 6 (0,5 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab vrátane 6 (0,5 %) pacientov s adrenálnou insuficienciou 3. stupňa. Jeden (< 0,1 %) z 1 281 pacientov ukončil liečbu cemiplimabom kvôli adrenálnej insuficiencii. U 6 pacientov s adrenálnou insuficienciou predstavoval medián nástupu účinku liečby 7,5 mesiacov (rozsah: 4,2 mesiacov až 18,3 mesiacov) a medián trvania bol 2,9 mesiacov (rozsah: 22 dní až 6,1 mesiacov). Dvaja zo 6 pacientov (33,3 %) dostávali kortikosteroidy vo vysokej dávke. Adrenálna insuficiencia ustúpila u 1 (16,7 %) zo 6 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

Imunitne podmienená hypofyzitída sa vyskytla u 7 (0,5 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab vrátane 3 (0,2 %) pacientov s imunitne podmienenou hypofyzitídou 3. stupňa. Jeden (< 0,1 %) z 1 281 pacientov ukončil liečbu cemiplimabom z dôvodu hypofyzitídy. U 7 pacientov s hypofyzitídou bol medián do nástupu 7,4 mesiacov (rozsah: 2,5 mesiacov až 10,4 mesiacov) s mediánom trvania 2,7 mesiacov (rozsah: 9 dní až 34,9 mesiacov). Traja zo 7 pacientov (42,9 %) dostávali kortikosteroidy vo vysokej dávke. Hypofyzitída ustúpila u 1 (14,3 %) zo 7 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

Diabetes mellitus 1. typu bez alternatívnej etiológie sa vyskytol u 1 (< 0,1 %) z 1 281 pacientov, (4. stupeň).

#### *Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie*



Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 24 (1,9 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab vrátane 11 (0,9 %) pacientov s imunitne podmienenými kožnými nežiaducimi reakciami 3. stupňa. Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie viedli k ukončeniu liečby cemiplimabom u 3 (0,2 %) z 1 281 pacientov. U 24 pacientov s imunitne podmienenými kožnými nežiaducimi reakciami predstavoval medián nástupu účinku liečby 2,0 mesiace (rozsah: 2 dni až 17,0 mesiacov) a medián trvania ochorenia predstavoval 2,9 mesiacov (rozsah: 8 dni až 38,8 mesiacov). Sedemnást' z 24 pacientov (70,8 %) s imunitne podmienenými kožnými nežiaducimi reakciami dostávalo vysoké dávky kortikosteroidov v mediáne 10 dní (rozsah: 1 deň až 2,9 mesiacov). Kožná reakcia ustúpila u 17 (70,8 %) z 24 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

#### *Imunitne podmienená nefritída*

Imunitne podmienená nefritída sa vyskytla u 9 (0,7 %) z 1 281 pacientov, ktorým bol podávaný cemiplimab vrátane 1 (< 0,1 %) pacienta s imunitne podmienenou nefritídou 5. stupňa a 1 (< 0,1 %) pacienta s imunitne podmienenou nefritídou 3. stupňa. Imunitne podmienená nefritída viedla k ukončeniu liečby cemiplimabom u 2 (0,2 %) z 1 281 pacientov. U 9 pacientov s imunitne podmienenou nefritídou predstavoval medián nástupu účinku liečby 2,1 mesiace (rozsah: 14 dni až 12,5 mesiacov) a medián trvania nefritídy predstavoval 1,5 mesiaca (rozsah: 9 dni až 5,5 mesiacov). Šesť z 9 (66,7 %) pacientov s imunitne podmienenou nefritídou dostávalo vysoké dávky kortikosteroidov v mediáne 18 dní (rozsah: 3 dni až 1,3 mesiaca). Nefritída ustúpila u 7 (77,8 %) z 9 pacientov v čase ukončenia analyzovania údajov.

#### *Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie*

Nasledujúce klinicky významné imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa vyskytli u menej než 1 % (ak nie je uvedené inak) z 1 281 pacientov liečených cemiplimabom v monoterapii. Tieto udalosti boli 3. alebo nižšieho stupňa, pokiaľ nie je uvedené inak:

**Poruchy nervového systému:** aseptická meningitída, paraneoplastická encefalomyelitída (5. stupeň), chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia, encefalitída, myasténia gravis, periférna neuropatia<sup>a</sup>.

**Poruchy srdca a srdcovej činnosti:** myokarditída<sup>b</sup> (5. stupeň), perikarditída<sup>c</sup>

**Poruchy imunitného systému:** imúnna trombocytopenia

**Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:** artralgia (1,2 %), artritída<sup>d</sup>, svalová slabosť, myalgia, myozitída<sup>e</sup> (4. stupňa), reumatická polymyalgia, Sjögrenov syndróm

**Poruchy kože a podkožného tkaniva:** pruritus

**Poruchy oka:** keratitída

**Poruchy gastrointestinálneho traktu:** stomatitída, imunitne podmienená gastritída

<sup>a</sup> zahŕňa neuritídu, periférnu neuropatiu, periférnu senzorickú neuropatiu a polyneuropatiu

<sup>b</sup> zahŕňa autoimunitnú myokarditídu, imunitne podmienenú myokarditídu a myokarditídu

<sup>c</sup> zahŕňa autoimunitnú perikarditídu a perikarditídu

<sup>d</sup> zahŕňa artritídu, imunitne podmienenú artritídu a polyartritídu

<sup>e</sup> zahŕňa myozitídu a dermatomyozitídu

U pacientov, ktorým bola v klinických skúšaníach podávaná kombinovaná liečba, sa pozorovali nasledujúce ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie: vaskulitída, Guillainov-Barrého syndróm, zápal centrálného nervového systému a meningitída (4. stupeň), každý s frekvenciou zriedkavé.

#### *Účinky triedy inhibítorov imunitných kontrolných bodov*

Počas liečby inými inhibítormi imunitných kontrolných bodov sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj počas liečby cemiplimabom: celiakia a exokrinná pankreatická insuficiencia.

#### *Reakcie súvisiace s infúziou*

Reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 94 (7,3 %) z 1 281 pacientov liečených cemiplimabom podávaným ako monoterapia vrátane 2 (0,2 %) pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou 3. alebo 4. stupňa. Reakcia súvisiaca s infúziou viedla k ukončeniu liečby cemiplimabom u 1 (< 0,1 %) pacienta. Časté príznaky reakcie súvisiacej s infúziou zahŕňajú nevoľnosť, pyrexiu a vracanie. V čase

ukončenia zberu údajov sa deväťdesiattri z 94 pacientov (98,9 %) zotavilo z reakcie súvisiacej s infúziou.

### Imunogenita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje potenciál imunogenity aj pri podávaní cemiplimabu. V klinických štúdiách s 1 029 pacientmi liečenými cemiplimabom sa u 2,1 % pacientov počas liečby vyvinuli protilátky, pričom približne 0,3 % pacientov vykazovalo pretrvávajúce protilátkové odpovede. Neboli pozorované žiadne neutralizujúce protilátky. Neexistujú žiadne dôkazy o zmenenom farmakokinetickom alebo bezpečnostnom profile s vývojom protilátok proti cemiplimabu.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania majú byť pacienti starostlivo sledovaní z hľadiska prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a musí sa začať vhodná symptomatická liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory PD-1/PD-L1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu prog. bunk. smrti 1). ATC kód: L01FF06

### Mechanizmus účinku

Cemiplimab je plne humanizovaná monoklonálna protilátka imunoglobulínu G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2. Zapojenie PD-1 pomocou ligandov PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované bunkami prezentujúcimi antigén a môžu byť exprimované nádorovými bunkami a/alebo inými bunkami v mikroprostredí nádorov, vedie k inhibícii funkcie T buniek, ako je proliferácia, sekrécia cytokínov a cytotoxická aktivita. Cemiplimab zosilňuje odpovede T buniek, vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *CSCC*

Účinnosť a bezpečnosť cemiplimabu u pacientov s mCSCC (nodálnym alebo vzdialeným) alebo laCSCC, ktorí neboli vhodní na kuratívnu chirurgickú liečbu alebo kuratívne ožarovanie, sa sledovala v klinickom skúšaní R2810-ONC-1540 (Štúdia 1540). Štúdia 1540 bola otvorená, multicentrická štúdia fázy 2, ktorá zahŕňala 193 pacientov s mCSCC alebo laCSCC v skupinách 1 až 3 s kombinovaným mediánom sledovania celkovo v hltrvaní 15,7 mesiacov. Medián sledovania predstavoval 18,5 mesiacov pre skupinu mCSCC, ktorá dostávala 3 mg/kg každé 2 týždne (Q2W) (1. skupina), 15,5 mesiacov pre skupinu laCSCC (2. skupina), ktorá dostávala 3 mg/kg Q2W a 17,3 mesiacov pre skupinu mCSCC (3. skupina), ktorá dostávala 350 mg Q3W. V ďalšej kohorte 165 pacientov s pokročilým CSCC (mCSCC a laCSCC) s dávkou 350 mg Q3W bol medián dĺžky sledovania 8,7 mesiacov (6. skupina).

Pacienti s akoukoľvek z nasledujúcich charakteristík boli vylúčení: autoimunitné ochorenie, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu imunosupresívami počas obdobia 5 rokov; transplantácia solídnych orgánov v anamnéze; pneumonitída v anamnéze za posledných 5 rokov; predchádzajúca liečba anti-PD-1/PD-L1 alebo iná liečba inhibítorom imunitného kontrolného bodu; aktívna infekcia vyžadujúca liečbu vrátane známej infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie alebo aktívnej infekcie vírusom

hepatitídy B alebo hepatitídy C; chronická lymfocytová leukémia (CLL); metastázy v mozgu alebo skóre stavu výkonnosti skupiny (performance score, PS) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$ .

V štúdií 1540 dostávali pacienti cemiplimab intravenózne (i.v.) až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo riadneho ukončenia plánovanej liečby [3 mg/kg Q2W počas 96 týždňov (1. a 2. skupina) alebo 350 mg Q3W počas 54 týždňov (3. skupina)]. Ak sa u pacientov s ochorením v lokálne pokročilom štádiu preukázala dostatočná odpoveď na liečbu, bola povolená operácia s kuratívnym zámerom. Posúdenie odpovede nádorov sa vykonalo každých 8 alebo 9 týždňov (u pacientov, ktorí dostávali 3 mg/kg Q2W alebo 350 mg Q3W). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie 1540 bola potvrdená miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), ktorá bola hodnotená nezávislou centrálnou kontrolou (ICR). Pre pacientov s mCSCC bez navonok viditeľných cieľových lézií sa určila ORR podľa hodnotiacich kritérií reakcie v solídnych nádoroch (RECIST 1.1). U pacientov s navonok viditeľnými cieľovými léziami (laCSCC a mCSCC) sa ORR určila kompozitným koncovým ukazovateľom, ktorým boli integrované ICR hodnotenia rádiologických údajov (RECIST 1.1) a digitálnej lekárskej fotografie (kritériá WHO). Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo trvanie odpovede (duration of response, DOR) podľa ICR. Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali ORR a DOR podľa hodnotenia skúšajúceho (IA), prežitie bez progresie (Progression-free survival, PFS) pomocou ICR a IA, celkové prežitie (overall survival, OS), úplnú mieru odpovede (CR) podľa ICR a zmenu skóre v hlásených výsledkoch pacientov na EORTC dotazníku kvality života (EORTC QLQ-C30) v rámci Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC).

V analýze účinnosti 193 pacientov s pokročilým CSCC zo Štúdie 1540 1. až 3. skupiny malo 115 pacientov mCSCC a 78 pacientov malo laCSCC. Priemerný vek pacientov bol 72 rokov (rozsah: 38 až 96 rokov): sedemdesiatosem (40,4 %) pacientov malo 75 a viac rokov, 66 pacientov (34,2 %) malo 65 až menej než 75 rokov a 49 pacientov (25,4 %) malo menej než 65 rokov. Celkovo bolo 161 (83,4 %) pacientov mužov a 187 (96,9 %) pacientov bolo belochov; skóre PS ECOG predstavovalo 0 (44,6 %) a 1 (55,4 %). Tridsaťtri a 7/10 percent (33,7 %) pacientov dostalo aspoň jednu predchádzajúcu systémovú protirakovinovú terapiu, 81,3 % pacientov absolvovalo predtým chirurgický zákrok a 67,9 % pacientov absolvovalo predchádzajúcu rádioterapiu. U pacientov s mCSCC malo 76,5 % vzdialené metastázy a 22,6 % malo iba nodálne metastázy.

Výsledky účinnosti na základe finálnej analýzy Štúdie 1540 1. až 3. skupiny sú uvedené v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Výsledky účinnosti – Štúdia 1540 – metastatický CSCC podľa dávkovacích skupín, lokálne pokročilý CSCC**

<b>Koncové ukazovatele účinnosti</b>	<b>mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg každé 2 týždne (Skupina 1) (N = 59)</b>	<b>laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg každé 2 týždne (Skupina 2) (N = 78)</b>	<b>mCSCC cemiplimab: 350 mg každé 3 týždne (Skupina 3) (N = 56)</b>
	ICR	ICR	ICR
<b>Potvrdená miera objektívnej odpovede (ORR)<sup>a</sup></b>			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
95 % CI pre ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Celková odpoveď (CR) <sup>b</sup>	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Čiastočná odpoveď (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Stabilné ochorenie (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Progresívne ochorenie (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
<b>Trvanie odpovede (DOR)</b>			
Medián <sup>c</sup> (v mesiacoch) (95 % CI)	NR (20,7; NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Rozsah (v mesiacoch)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
<b>Čas do odpovede (time to response, TTR)</b>			
Medián (v mesiacoch) rozsah (min: max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
<b>Prežívanie bez progresie (PFS)<sup>a, c</sup></b>			
6 mesiacov (95 % CI)	66,4 % (52,5; 77,1)	72,4 % (60,1; 81,5)	60,7 % (46,7; 72,1)
12 mesiacov (95 % CI)	53,8 % (40,0; 65,8)	60,8 % (47,8; 71,5)	53,4 % (39,5; 65,4)
<b>Celkové prežitie (OS)<sup>a, c</sup></b>			
12 mesiacov (95 % CI)	81,3 % (68,7; 89,2)	91,8 % (82,6; 96,2)	72,5 % (58,6; 82,5)

CI: interval spoľahlivosti; ICR: Nezávislá centrálna kontrola; NR: nedosiahnuté; NE: Nehodnotiteľné

a. V skupinách 1, 2 a 3 predstavoval medián sledovania 18,5; 15,5 a 17,3 mesiacov, v uvedenom poradí.

b. Zahŕňa len pacientov s úplne vyliečeným predchádzajúcim kožným postihnutím; pacienti s laCSCC v štúdiu 1540 vyžadovali biopsiu na potvrdenie CR.

c. Na základe Kaplan-Meierových odhadov

#### Účinnosť a PD-L1 stav

Klinická aktivita bola pozorovaná bez ohľadu na expresiu tumoru PD-L1.

#### BCC

Účinnosť a bezpečnosť cemiplimabu u pacientov s laBCC alebo mBCC, u ktorých sa ochorenie zhoršilo počas liečby HHI, ktorí neznašali predchádzajúcu liečbu HHI alebo ktorí dosiahli maximálne SD po 9 mesiacoch liečby HHI (okrem prestávok v liečbe), sa hodnotili v štúdiu 1620, otvorenej, multicentrickej, nerandomizovanej štúdiu. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením, ktorí potrebovali systémovú liečbu imunosupresívami počas posledných 5 rokov; s anamnézou transplantácie solídneho orgánu; s predchádzajúcou liečbou anti-PD-1/PD-L1 alebo inou liečbou inhibítorom imunitných kontrolných bodov; s infekciou HIV, hepatitídy B alebo hepatitídy C; alebo so skóre výkonnosti ECOG (PS) ≥ 2.

Pacienti dostávali cemiplimab 350 mg intravenózne (i.v.) každé 3 týždne počas 5 9-týždňových cyklov, po ktorých nasledovali 4 12-týždňové cykly, maximálne 93 týždňov liečby. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo dokončenia plánovanej liečby. Posúdenia nádoru sa vykonávali každých 9 týždňov počas 1. až 5. cyklu a každých 12 týždňov počas 6. až 9. cyklu. Hlavné koncové ukazovatele účinnosti boli potvrdená ORR a DOR podľa ICR. Sekundárne výsledky účinnosti zahŕňali ORR a DOR na základe IA, PFS, OS, CR podľa ICR a čas do odpovede. U pacientov s mBCC bez zvonku viditeľných cieľových lézií sa ORR určila na základe RECIST 1.1. U pacientov so zvonku viditeľnými cieľovými léziami (laBCC a mBCC) sa ORR určila na základe zloženého koncového ukazovateľa, ktorý zahŕňal posúdenia ICR rádiologických údajov (RECIST 1.1) a digitálnu medicínsku fotografiu (kritériá WHO).

Do analýzy účinnosti štúdie 1620 bolo zaradených celkovo 138 pacientov s pokročilým BCC, 84 pacientov s laBCC a 54 pacientov s mBCC.

V skupine s laBCC bol medián veku 70,0 roku (rozsah: 42 až 89): 31 (37 %) pacientov bolo vo veku < 65 rokov a 53 (63 %) bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Celkovo bolo 56 (67 %) mužov a 57 (68 %) boli belosi; PS ECOG bolo 0 (61 %) a 1 (39 %); osemdesiattri percent (83 %) pacientov podstúpilo predtým aspoň 1 operáciu súvisiacu s rakovinou a 35 % pacientov podstúpilo predtým > 3 operácie súvisiace s rakovinou (medián: 3,0 operácie, rozsah: 1 až 43); 50 % pacientov podstúpilo predtým aspoň 1 protirakovinovú rádioterapiu (RT) (medián: 1,0 RT, rozsah: 1 až 6).

V skupine s mBCC bol medián veku 63,5 roka (rozsah: 38 až 90): 27 (50 %) pacientov bolo vo veku < 65 rokov a 27 (50 %) pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Celkovo bolo 38 (70 %) mužov a 47 (87 %) boli belosi; PS ECOG bolo 0 (67 %) a 1 (33 %); osemdesiatpäť percent (85 %) pacientov podstúpilo predtým aspoň 1 operáciu súvisiacu s rakovinou a 28 % pacientov podstúpilo predtým > 3 operácie súvisiace s rakovinou (medián: 2,0 operácie, rozsah: 1 až 8); 59 % pacientov podstúpilo predtým aspoň 1 protirakovinovú rádioterapiu (RT) (medián: 1,0 RT, rozsah: 1 až 4).

Všetkých 138 pacientov bolo predtým liečených HHI a 12 % (16/138) pacientov bolo predtým liečených vismodegibom aj sonidegibom (ako samostatné línie liečby). Z 84 pacientov s laBCC 71 % (60/84) pacientov ukončilo liečbu HHI v dôsledku progresie ochorenia, 38 % (32/84) pacientov ukončilo liečbu HHI v dôsledku intolerancie a 2 % (2/84) ukončilo liečbu len v dôsledku nedostatočnej odpovede. Z 54 pacientov s mBCC 76 % (41/54) pacientov ukončilo liečbu HHI v dôsledku progresie ochorenia, 33 % (18/54) pacientov ukončilo liečbu HHI v dôsledku intolerancie a 6 % (3/54) ukončilo liečbu len v dôsledku nedostatočnej odpovede. Skúšajúci si mohli zvoliť viac než jeden dôvod na ukončenie predchádzajúcej liečby HHI pre individuálneho pacienta.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v Štúdiu 1620 s lokálne pokročilým a metastatickým bazocelulárnym karcinómom**

Koncové ukazovatele účinnosti	laBCC cemiplimab 350 mg každé 3 týždne	mBCC cemiplimab 350 mg každé 3 týždne
	N = 84	N = 54
	ICR	ICR
<b>Najlepšia celková odpoveď (best overall response, BOR)<sup>a, b, c</sup></b>		
Miera objektívnej odpovede (ORR: CR+ PR) (95 % IS)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	13 (24,1 %) (13,5; 37,6)
Miera kompletnej odpovede (CR) <sup>d</sup> (95 % IS)	6 (7,1 %) (2,7; 14,9)	1 (1,9 %) (0,0; 9,9)
Miera čiastočnej odpovede (PR)	21 (25,0 %)	12 (22,2 %)
Miera progresívneho ochorenia (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
<b>Trvanie odpovede (DOR)</b>	N = 27 pacientov s odpoveďou	N = 13 pacientov s odpoveďou
Medián <sup>e</sup> (mesiace) (95 % IS)	NR (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Rozsah (pozorovaný) (mesiace)	2,1 – 36,8+	4,8 – 25,8+
Pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov, % <sup>e</sup> (95 % IS)	88,5 % (68,4; 96,1)	100,0 % (NE; NE)
<b>Čas do odpovede (TTR)</b>	N = 27 pacientov s odpoveďou	N = 13 pacientov s odpoveďou
Medián (mesiace) (Rozsah)	4,3 (2,1 – 21,4)	4,0 (2,0 – 10,5)

IS: interval spoľahlivosti; +: označuje prebiehajúce pri poslednom posúdení; ICR: nezávislá centrálna kontrola; NR: nedosiahlo sa; NE: nevyhodnotiteľné

a. Medián trvania sledovania: laBCC: 15,9 mesiacov, mBCC: 8,4 mesiacov

b. Zahŕňa 2 pacientov s laBCC, ktorí splnili zaraďovacie kritériá len na základe „maximálne stabilného ochorenia (SD) po 9 mesiacoch liečby HHI“. Výsledky BOR podľa ICR boli SD u 1 pacienta a NE u 1 pacienta.

c. Zahŕňa 3 pacientov s mBCC, ktorí splnili zaraďovacie kritériá len na základe „maximálne SD po 9 mesiacoch liečby HHI“. Výsledky BOR podľa ICR boli PR u 1 pacienta a SD u 2 pacientov.

d. Pacienti s lokálne pokročilým BCC v štúdiu 1620 potrebovali biopsiu na potvrdenie úplnej odpovede.

e. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

#### Účinnosť a stav PD-L1

Pozorovala sa klinická aktivita bez ohľadu na stav expície PD-L1 v nádore.

#### NSCLC

##### *Prvá línia liečby NSCLC cemiplimabom podávaným ako monoterapia*

Účinnosť a bezpečnosť cemiplimabu v porovnaní s chemoterapiou obsahujúcou platinový dublet u pacientov s lokálne pokročilým NSCLC, ktorí neboli kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo s metastatickým NSCLC, ktorí mali expresiu PD-L1 v nádore ≥ 50 % s použitím testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, sa hodnotili v štúdiu 1624, randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdiu.

Celkovo bolo zaradených 710 pacientov.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s genómovými aberáciami nádoru EGFR, ALK alebo ROS1, so skóre výkonnosti ECOG (PS)  $\geq 2$ , s ochoreniami, ktoré vyžadovali systémovú imunosupresiu, s nekontrolovanou infekciou vírusom hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV) alebo vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), s anamnézou intersticiálneho ochorenia pľúc, ktorí nikdy neboli fajčiarmi alebo ktorí mali autoimunitné ochorenie, ktoré vyžadovalo systémovú liečbu do 2 rokov pred liečbou. Liečba metastáz v mozgu bola povolená a pacienti mohli byť zaradení, ak boli primerane liečení a z neurologického hľadiska sa vrátili na východiskovú úroveň aspoň 2 týždne pred randomizáciou. Rádiologické potvrdenie stability alebo odpovede sa nevyžadovalo.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa histológie (neskvamózny vs. skvamózny) a geografickej oblasti (Európa, Ázia alebo zvyšok sveta). Pacienti boli randomizovaní (1 : 1) na podávanie cemiplimabu 350 mg intravenózne (i.v.) každé 3 týždne počas maximálne 108 týždňov alebo nasledujúcich chemoterapeutických režimov obsahujúcich platinový dublet podľa voľby skúšajúceho počas 4 až 6 cyklov: paklitaxel + cisplatina alebo karboplatina; gemcitabín + cisplatina alebo karboplatina; alebo pemetrexed + cisplatina alebo karboplatina, po ktorých nasledovala voliteľná udržiavacia liečba pemetrexedom (tento režim sa neodporúčal pre pacientov so skvamóznym NSCLC).

Liečba cemiplimabom pokračovala až do progresívneho ochorenia definovaného podľa RECIST 1.1, neprijateľnej toxicity alebo maximálne 108 týždňov. Pacienti, ktorí mali progresívne ochorenie pri liečbe cemiplimabom definované na základe RECIST 1.1 podľa posúdenia nezávislým kontrolným výborom (IRC), mohli pokračovať v liečbe cemiplimabom s pridaním 4 cyklov histologickej špecifickej chemoterapie, až kým sa nepozorovala ďalšia progresia. Pacienti, ktorí mali pri liečbe chemoterapiou progresívne ochorenie definované na základe RECIST 1.1 podľa posúdenia IRC, mohli dostávať liečbu cemiplimabom až do ďalšej progresie, neprijateľnej toxicity alebo maximálne 108 týždňov. Z 203 pacientov randomizovaných na podávanie chemoterapie, ktorí mali progresívne ochorenie definované na základe RECIST 1.1 podľa posúdenia IRC, 150 (73,9 %) pacientov prešlo na liečbu cemiplimabom. Posúdenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 9 týždňov. Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli celkové prežitie (OS) a prežitie bez progresie (PFS) podľa posúdenia zaslepeným IRC s použitím RECIST 1.1. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bola miera objektívnej odpovede (ORR).

U 710 pacientov boli východiskové charakteristiky: medián veku 63 rokov (45 % malo 65 rokov alebo viac), 85 % boli muži, 86 % boli belosi, skóre výkonnosti ECOG 0 a 1 u 27 %, respektíve 73 % a 12 % s anamnézou metastáz v mozgu. Charakteristiky ochorenia boli: lokálne pokročilý (16 %), metastatický (84 %), skvamózny (44 %) a neskvamózny (56 %).

V štúdiu sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS pacientov randomizovaných na liečbu cemiplimabom v porovnaní s chemoterapiou.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5, na obrázku 1 a na obrázku 2.

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti zo Štúdie 1624 s nemalobunkovým karcinómom pľúc**

Koncové ukazovatele účinnosti <sup>a</sup>	Cemiplimab 350 mg každé 3 týždne N = 356	Chemoterapia N = 354
<b>Celkové prežívanie (OS)</b>		
Úmrtia n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Medián v mesiacoch (95 % IS) <sup>b</sup>	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Pomer rizík (95 % IS) <sup>c</sup>	0,68 (0,53; 0,87)	
Hodnota p <sup>d</sup>	0,0022	
Miera OS po 12 mesiacoch (95 IS) <sup>b</sup>	70 % (64, 75)	56 % (49, 62)
<b>Prežívanie bez progresie (PFS)</b>		
Udalosti n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Medián v mesiacoch (95 % IS) <sup>b</sup>	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Pomer rizík (95 % IS) <sup>c</sup>	0,59 (0,49; 0,72)	

Miera PFS po 12 mesiacoch (95 % IS) <sup>b</sup>	38 % (32; 44)	7 % (4; 11)
<b>Miera objektívnej odpovede (%)<sup>c</sup></b>		
ORR (95 % IS)	36,5 (31,5;41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Miera kompletnej odpovede (CR)	3,1	0,8
Miera čiastočnej odpovede (PR)	33,4	19,8
Trvanie odpovede	N = 130 pacientov s odpoveďou	N = 73 pacientov s odpoveďou
Medián (mesiace) <sup>b</sup>	21,0	6,0
Rozsah (mesiace)	(1,9 +, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Pacienti s pozorovanou DOR ≥ 6 mesiacov, %	69 %	41 %

IS: interval spoľahlivosti; NE: nevyhodnotiteľné; +: Pokračujúca odpoveď

a. Medián trvania sledovania: cemiplimab: 13,1 mesiacov; chemoterapia: 13,1 mesiacov

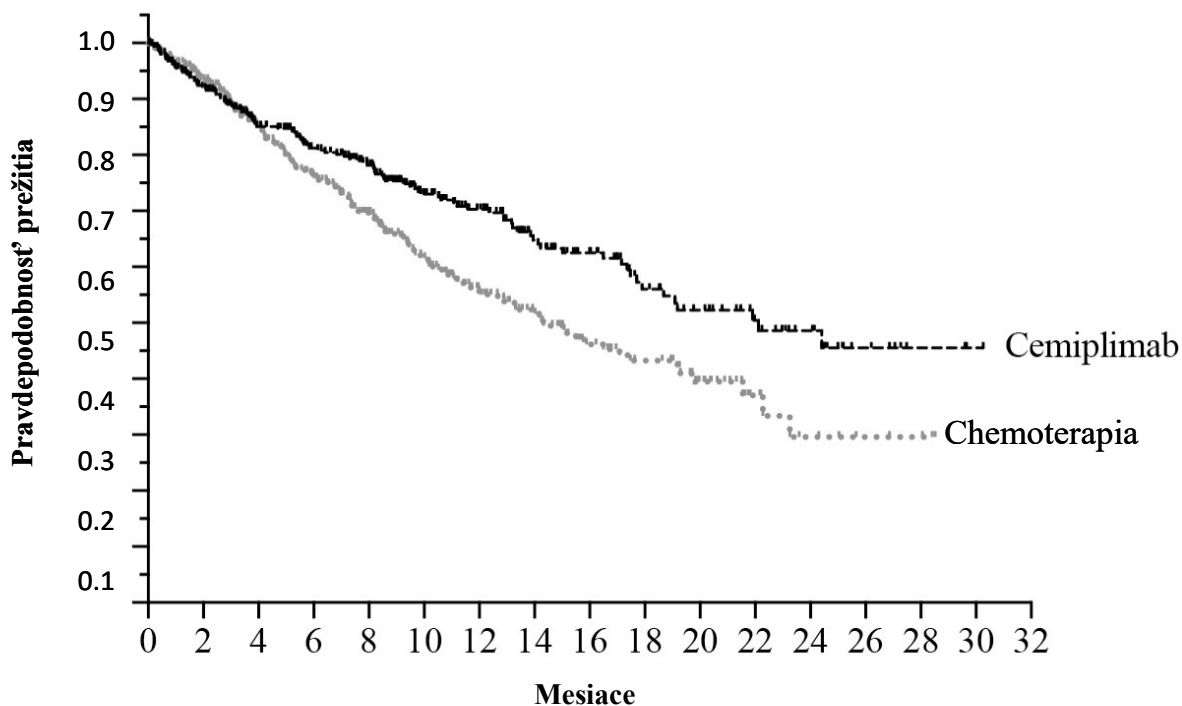
b. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov

c. Na základe stratifikovaného modelu proporcionality rizík

d. Na základe dvojstrannej hodnoty p

e. Na základe Clopperovho-Pearsonovho presného intervalu spoľahlivosti

**Obrázok 1: OS v Štúdiu 1 624 v NSCLC**

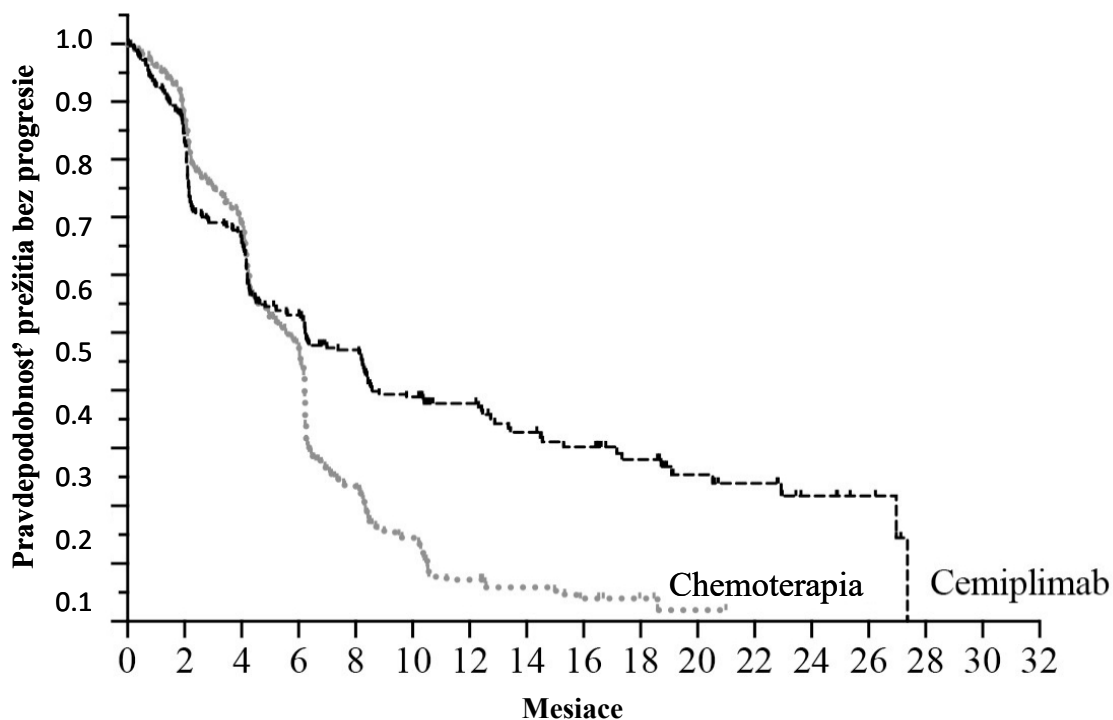


Počet rizikových účastníkov

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



Obrázok 2: PFS v Štúdiu 1 624 v NSCLC



Počet rizikových účastníkov

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

#### Prvá línia liečby NSCLC cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny

Účinnosť a bezpečnosť cemiplimabu v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny sa hodnotili v štúdiu 16113, randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom skúšaní so 466 pacientmi s lokálne pokročilým NSCLC, ktorí neboli kandidátmi na definitívnu chemorádiáciu alebo s metastatickým NSCLC bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore, a ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu metastatického NSCLC. Na zaradenie do štúdie 16113 nebolo povinné testovanie genomických aberácií nádoru iných ako EGFR, ALK alebo ROS1.

Pacienti s EGFR, ALK alebo ROS1 genomickými aberáciami nádoru, zdravotným stavom, ktorý si vyžadoval imunosupresívnu systémovú liečbu, aktívnou infekciou hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV), nekontrolovanou poruchou ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo prebiehajúcim alebo nedávnym autoimunitným ochorením, ktoré si vyžadovalo systémovú liečbu neboli zaradení. Pacienti s metastázami v mozgu v anamnéze boli zaradení, ak boli predtým adekvátne liečení a z neurologického hľadiska sa vrátili na pôvodné hodnoty minimálne 2 týždne pred randomizáciou. Nevyžadovalo sa rádiologické potvrdenie stability ani odpovede na liečbu.

Randomizácia bola stratifikovaná na základe histológie (neskvamózny oproti skvamóznemu) a expresie PD-L1 (< 1 % oproti 1 % až 49 % oproti  $\geq 50$  %) na základe VENTANA PD-L1 (SP263) testu. Pacienti boli randomizovaní (2:1) na podávanie cemiplimabu v dávke 350 mg intravenózne (i.v.) každé 3 týždne počas 108 týždňov a chemoterapie na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov alebo placebo intravenózne (i.v.) každé 3 týždne počas 108 týždňov a chemoterapie na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov.

Liečba cemiplimabom alebo placebom pokračovala až do progresie ochorenia definovaného podľa RECIST 1.1, neprijateľnej toxicity alebo až do 108 týždňov. Liečba chemoterapiou sa podávala počas 4 cyklov, po ktorej nasledovala udržiavacia liečba pemetrexedom, ak bola klinicky indikovaná alebo až do progresie ochorenia definovaného podľa RECIST 1.1 alebo neprijateľnej toxicity. Chemoterapia v štúdiu 16113 pozostávala z karboplatiny alebo cisplatiny v kombinácii s paklitaxelom alebo pemetrexedom s povinnou udržiavacou liečbou pre režimy s pemetrexedom. Hodnotenie stavu nádoru sa vykonalo každých 9 týždňov začínajúc 9. týždňom počas 1. roku a každých 12 týždňov začínajúc 55. týždňom počas 2. roku. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi hodnotenými zaslepeným IRC pomocou RECIST 1.1 boli prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) a miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR).

Zo 466 pacientov malo 327 (70 %) nádory exprimujúce PD-L1 (vo  $\geq 1$  % nádorových buniek). Z nich bolo 217 pacientov v skupine s cemiplimabom a chemoterapiou a 110 pacientov bolo v skupine s placebom a chemoterapiou. Základné charakteristiky u 327 pacientov s nádormi exprimujúcimi PD-L1 vo  $\geq 1$  % nádorových buniek boli: medián veku 62 rokov (38 % malo 65 alebo boli starší), 83 % mužov, 87 % boli belosi, 16 % malo výkonnostný stav ECOG 0 a 83 % malo ECOG 1, 6 % malo metastázy v mozgu v anamnéze, 51 % pacientov boli fajčiari, 34 % boli bývali fajčiari a 15 % nikdy nefajčilo (menej ako 100 cigariet počas života). Charakteristiky ochorenia boli lokálne pokročilý (14 %), metastatický (86 %), skvamózna histológia (45 %) a neskvamózna histológia (55 %).

V primárnej analýze v celkovej populácii s mediánom času následného sledovania 16,4 mesiacov štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na cemiplimab v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní s placebom v kombinácii s chemoterapiou.

Výsledky účinnosti u pacientov, ktorých nádory exprimovali PD-L1  $\geq 1$  % sú uvedené v tabuľke 6, obrázku 3 a obrázku 4.

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti štúdie 16113 pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (pacienti s expresiou PD-L1  $\geq 1$  %)<sup>a</sup>**

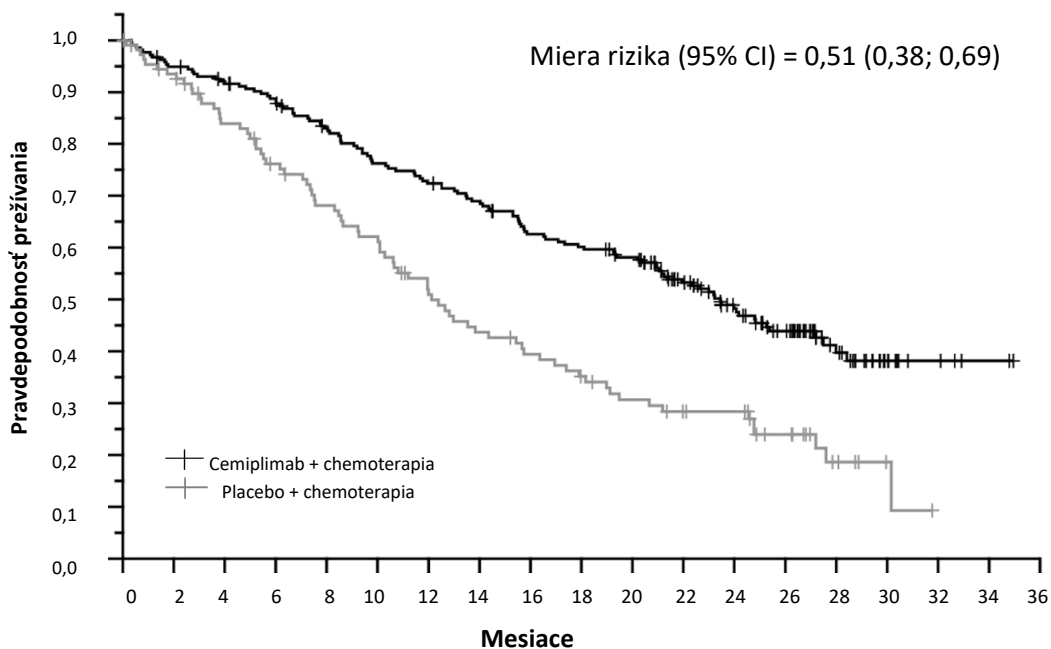
Koncové ukazovatele <sup>a</sup>	Cemiplimab a chemoterapia N = 217	Placebo a chemoterapia N = 110
<b>Celkové prežívanie (OS)</b>		
Úmrtia, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Medián v mesiacoch (95 % IS) <sup>b</sup>	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Pomer rizík (95 % IS) <sup>c</sup>	0,55 (0,39; 0,78)	
<b>Prežívanie bez progresie (PFS)</b>		
Udalosti, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Medián v mesiacoch (95 % IS) <sup>b</sup>	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Miera rizika (95 % IS) <sup>c</sup>	0,48 (0,36; 0,63)	
<b>Miera objektívnej odpovede (ORR) (%)</b>		
ORR (95 % IS) <sup>d</sup>	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Miera kompletnej odpovede ( <i>complete response</i> , CR)	2,8	0
Miera parciálnej odpovede ( <i>partial response</i> , PR)	45,2	22,7
<b>Trvanie odpovede (DOR)</b>		
Medián v mesiacoch <sup>b</sup> (rozsah)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

CI: interval spoľahlivosti, NE: nie je možné posúdiť, +: pretrvávajúca odpoveď (Koniec zberu údajov – 14. júna 2021)

- Medián dĺžky trvania následného sledovania: cemiplimab a chemoterapia: 15,9 mesiacov, placebo a chemoterapia: 16,1 mesiacov
- Na základe Kaplanovej-Meierovej metódy
- Na základe stratifikovaného proporcionálneho modelu rizík
- Clopperov-Pearsonov presný interval spoľahlivosti

Pacienti, ktorých nádory exprimovali PD-L1  $\geq 1\%$ , randomizovaní do skupiny s cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou pri mediáne trvania následného sledovania 27,9 mesiacov v čase vopred špecifikovanej finálnej analýzy v porovnaní so samotnou chemoterapiou naďalej preukazovali klinicky významný prínos v prežívaní a prežívaní bez progresie.

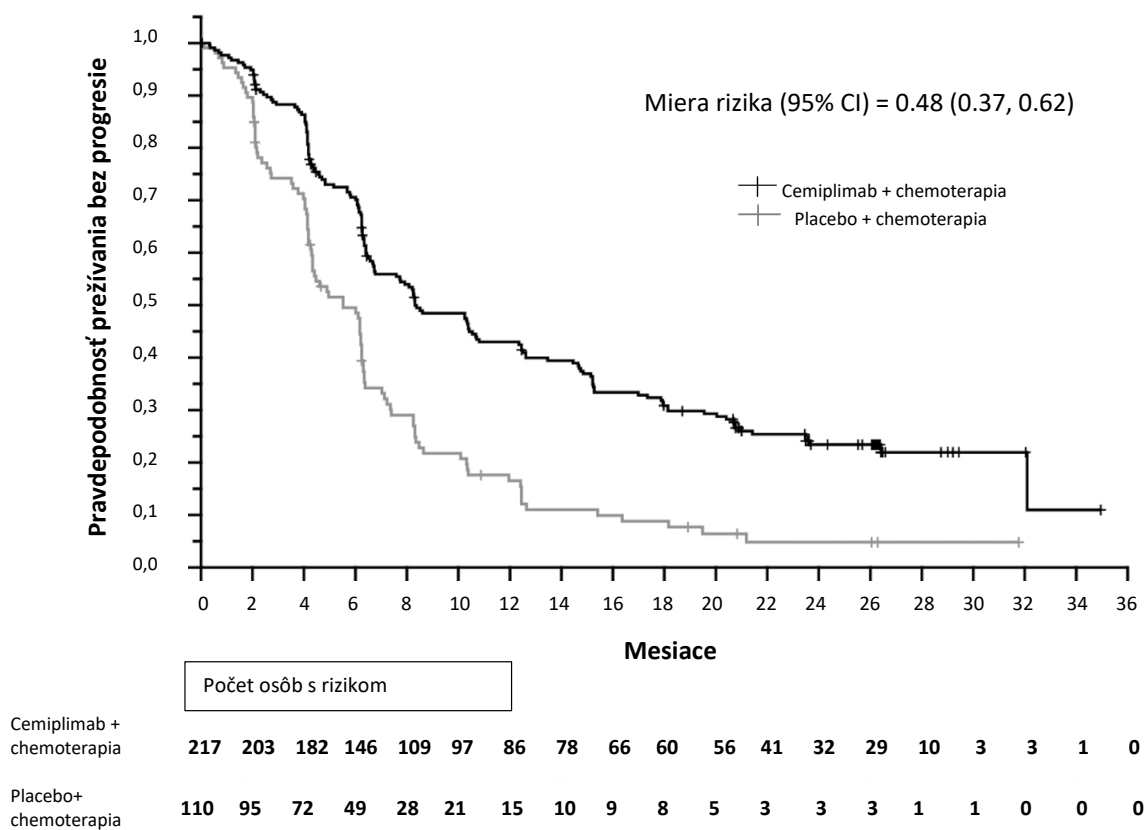
**Obrázok 3: OS v štúdií 16113 pri NSCLC (pacienti s expresiou PD-L1  $\geq 1\%$ ) – (finálna analýza)<sup>a</sup>**



	Počet osôb s rizikom																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Cemiplimab + chemoterapia	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Placebo + chemoterapia	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

<sup>a</sup>Na základe finálnej analýzy OS (koniec zberu údajov 14. júna 2022)

**Obrázok 4: PFS v štúdiu 16113 pri NSCLC (pacienti s expresiou PD-L1  $\geq 1\%$ ) – (finálna analýza)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Na základe finálnej analýzy PFS (koniec zberu údajov 14. júna 2022)

### Karcinóm krčka maternice

Účinnosť a bezpečnosť cemiplimabu sa hodnotili u pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice, ktorých nádory progredovali počas chemoterapie na báze platiny s bevacizumabom alebo bez neho alebo po nej, v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdií s názvom Štúdia 1676. Pacientky boli zaradené do štúdie bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore. Pacientky s autoimunitným ochorením, ktoré si vyžadovalo systémovú liečbu imunosupresívami v priebehu 5 rokov a s predchádzajúcou liečbou anti-PD-1/PD-L1 boli zo štúdie vylúčené.

Stratifikačnými faktormi analýzy účinnosti boli geografická oblasť (Severná Amerika, Ázia, zvyšok sveta) a histológia [skvamocelulárny histologický podtyp (*squamous cell carcinoma*, SCC), histologický podtyp adenokarcinóm/adenoskvamózny karcinóm (*adenocarcinoma*, AC)]. Randomizácia bola stratifikovaná aj podľa toho, či sa pacientky predtým liečili bevacizumabom alebo nie a podľa ich výkonnostného stavu ECOG. Pacientky boli randomizované (1:1) na intravenózne podávanie cemiplimabu v dávke 350 mg každé 3 týždne alebo na intravenózne podávanie chemoterapie podľa výberu skúšajúceho z možností pemetrexed, topotekán, irinotekán, gemcitabín alebo vinorelbín počas až 96 týždňov.

Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo ukončenia plánovanej liečby. Hodnotenia nádorov sa vykonali každých 6 týždňov počas prvých 24 týždňov a potom každých 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS pri SCC, po ktorom nasledovala celková populácia. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali PFS, ORR podľa RECIST 1.1 a DOR podľa hodnotenia skúšajúceho.

Medián veku bol 51 rokov (22 až 87 rokov); 63 % boli belosi, 29 % Ázijci, 3,5 % černosi; 49 % dostalo predchádzajúcu liečbu bevacizumabom, 47 % malo ECOG PS 0 a 53 % malo ECOG PS 1; 78 % malo SCC a 22 % malo AC, 94 % malo metastatické ochorenie; 57 % malo 1 predchádzajúcu líniu liečby v rekurentnom alebo metastatickom režime a 43 % malo > 1 predchádzajúcu líniu liečby v rekurentnom alebo metastatickom režime. V celkovej populácii bol medián dĺžky následného sledovania v primárnej analýze 18,2 mesiacov.

V porovnaní s chemoterapiou cemiplimab preukázal štatisticky významné zlepšenie OS pri SCC aj v celkovej populácii.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 7, obrázku 5 a obrázku 6.

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti zo Štúdie 1 676 s karcinómom krčka maternice**

Koncové ukazovatele účinnosti	Skvamocelulárny histologický podtyp (SCC) (N = 477)		Celková populácia (N = 608)	
	cemiplimab v dávke 350 mg každé 3 týždne (n = 239)	chemoterapia (n = 238)	cemiplimab v dávke 350 mg každé 3 týždne (n = 304)	chemoterapia (n = 304)
<b>Celkové prežívanie (OS)<sup>a</sup></b>				
Úmrtia, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS) <sup>b</sup>	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Miera rizika (95 % IS) <sup>c</sup>	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-hodnota <sup>d</sup>	0,00306		0,00011	

<b>Prežívanie bez progresie (PFS)<sup>a</sup></b>				
Udalosti, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Medián v mesiacoch (95 % IS) <sup>b</sup>	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Miera rizika (95 % IS) <sup>c</sup>	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-hodnota <sup>d</sup>	0,00026		0,00048	
<b>Miera objektívnej odpovede (%)<sup>a</sup></b>				
ORR (95 % IS) <sup>e</sup>	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
<b>Trvanie odpovede (DOR)<sup>a</sup></b>	N = 42	N = 16	N = 50	N = 19
Medián (v mesiacoch) <sup>b</sup> (95 % IS)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Medián následného sledovania: 18,2 mesiacov. (Ukončenie zberu údajov – 4. januára 2021)

b. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

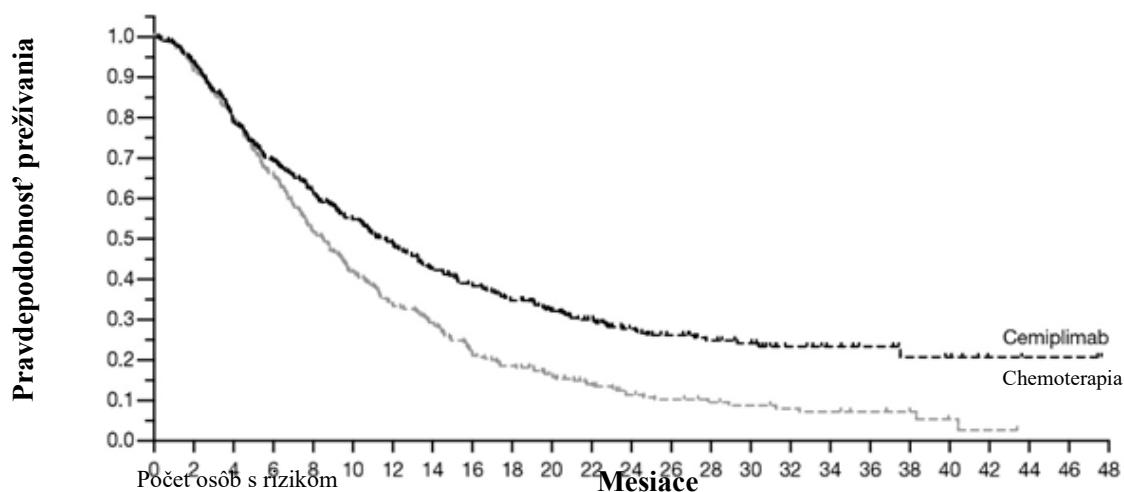
c. Na základe stratifikovaného proporcionálneho modelu rizík stratifikovaného pomocou typu histológie nádoru a geografickým regiónom.

d. Jednostranná p-hodnota na základe stratifikovaného proporcionálneho modelu rizík (cemiplimab oproti chemoterapii).

e. Na základe Clopperovho-Pearsonovho presného intervalu spoľahlivosti.

V aktualizovanej analýze OS (ukončenie zberu údajov 4. januára 2022) pri mediáne dĺžky následného sledovania 30,2 mesiacov cemiplimab v porovnaní s chemoterapiou preukázal pokračujúci prínos prežívania (Miera rizika (HR): 0,66; 95 % IS [0,55; 0,79]) (pozri obrázok 5).

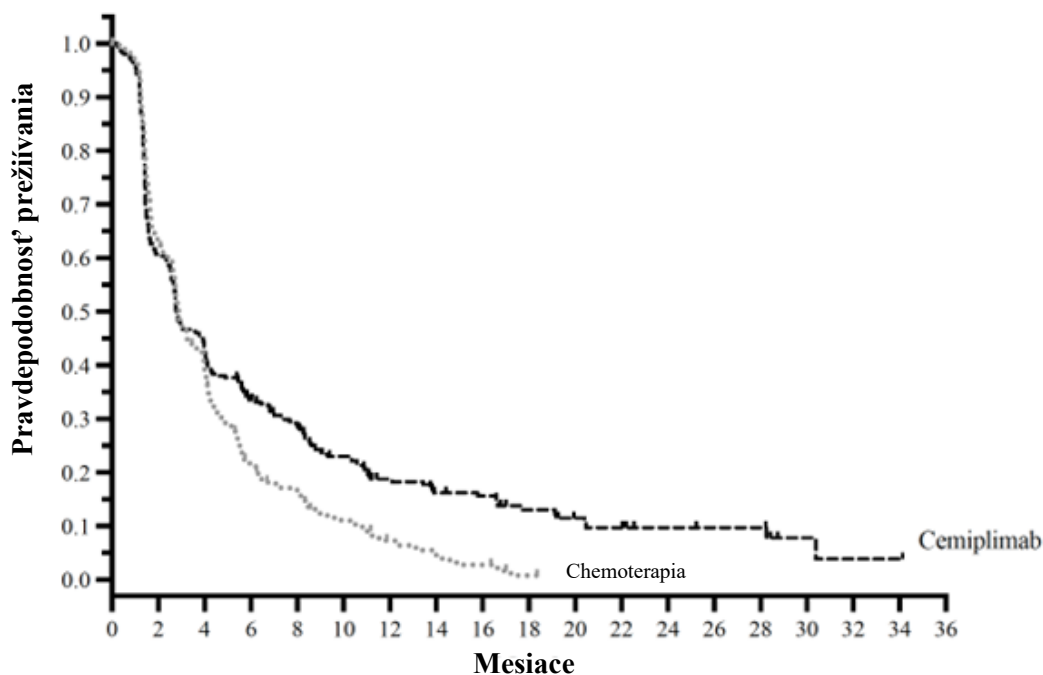
**Obrázok 5: OS v Štúdiu 1676 pri rakovine krčka maternice – celková populácia (aktualizovaná analýza)<sup>a</sup>**



Cemiplimab	304	281	236	206	181	158	140	121	108	97	81	69	55	45	37	33	22	18	11	8	7	3	2	2	0
Chemoterapia	304	264	224	183	140	113	92	79	60	50	40	30	21	17	14	12	10	9	7	5	2	1	0	0	0

a. Na základe výsledkov z aktualizovanej analýzy OS, ktorá sa vykonala jeden rok po primárnej analýze.

**Obrázok 6: PFS v Štúdiu 1676 pri rakovine krčka maternice – celková populácia (primárna analýza)**



Počet osôb s rizikom

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

#### Analýzy podskupiny:

V analýze podskupiny celkového prežívania podľa histologického typu na základe aktualizovanej exploračnej analýzy OS, HR pre skupinu s SCC bola 0,69 (95 % IS: 0,56; 0,85) a HR pre skupinu s AC bola 0,55 (95 % IS: 0,36; 0,81).

Vykonala sa prieskumná analýza podskupiny týkajúca sa prežívania podľa stavu expzie PD-L1 v nádorových bunkách (*tumour cell*, TC) použitím analýzy v klinickom skúšaní (VENTANA PD-L1 SP263 Assay). Zo 608 zaradených pacientov malo 42 % pacientov vzorky, ktoré sa testovali na prítomnosť PD-L1. V týchto vzorkách bola prítomnosť PD-L1  $\geq 1$  % u 64 % a u 36 % bola prítomnosť PD-L1  $< 1$  %. V aktualizovanej prieskumnej analýze OS s mediánom dĺžky následného sledovania 30,2 mesiacov bola HR v skupine s PD-L1  $\geq 1$  % 0,70 (95 % IS: 0,48; 1,01) a HR v skupine s PD-L1  $< 1$  % bola 0,85 (95 % IS: 0,53; 1,36).

#### Staršia populácia

##### Monoterapia

Z 1 281 pacientov liečených cemiplimabom podávaným v monoterapii v klinických štúdiách malo 52,2 % (669/1 281) menej než 65 rokov, 25,9 % (332/1 281) malo 65 až menej než 75 rokov a 21,9 % (280/1 281) malo 75 a viac rokov.

Medzi staršími pacientmi a mladšími pacientmi neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti. Pozoroval sa trend vyššej frekvencie závažných nežiaducich udalostí a ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov, ktorí sa liečili cemiplimabom podávaným v monoterapii.

##### Kombinovaná liečba

Z 312 pacientov liečených cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou bolo 59 % (184/312) mladších ako 65 rokov, 35,3 % (110/312) vo veku 65 ale nižšom ako 75 rokov a 5,8 % (18/312) vo veku 75 rokov alebo starších.

Medzi staršími pacientami a mladšími pacientami liečenými cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s cemiplimabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe všetkých stavov zahrnutých do kategórie malígnych novotvarov okrem hematopoetického a lymfoidného tkaniva (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Údaje o koncentrácii od 1 063 pacientov s rôznymi solídnymi nádormi, ktorým sa cemiplimab podával intravenózne, sa spojili v populačnej PK analýze.

Pri dávke 350 mg Q3W boli priemerné koncentrácie cemiplimabu v rovnovážnom stave v rozsahu medzi  $C_{min}$  59 mg/l a koncentráciou na konci infúzie ( $C_{max}$ ) 171 mg/l. Expozícia v rovnovážnom stave sa dosiahne približne po 4 mesiacoch liečby.

Expozícia cemiplimabu v rovnovážnom stave u pacientov so solídnymi nádormi je podobná pri dávke 350 mg Q3W (N=53) a dávke 3 mg/kg Q2W.

#### Absorpcia

Cemiplimab sa podáva intravenózne, a preto je úplne biologicky dostupný.

#### Distribúcia

Cemiplimab je primárne distribuovaný v cievnom systéme s distribučným objemom v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) 5,9 l. Medián  $T_{max}$  sa pozoruje na konci 30-minútovej infúzie.

#### Biotransformácia

Neuskutočnili sa špecifické metabolické štúdie, pretože cemiplimab je proteín. Očakáva sa, že cemiplimab bude degradovať na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

#### Eliminácia

Klírens cemiplimabu je lineárny v dávkach od 1 mg/kg do 10 mg/kg každé dva týždne. Klírens cemiplimabu po prvej dávke je približne 0,25 l/deň. Zdá sa, že celkový klírens klesá o približne 11 % v priebehu času, čo malo za následok klírens v ustálenom stave (CL<sub>ss</sub>) 0,22 l/deň; pokles CL sa nepovažuje za klinicky relevantný. Polčas dávkovania v rovnovážnom stave je 22 dní.

#### Linearita/nelinearita

Pri dávkovacom režime od 1 mg/kg do 10 mg/kg každé dva týždne bola farmakokinetika cemiplimabu lineárna a proporcionálna k dávke, čo naznačuje saturáciu systémovej cieľovo sprostredkovanej dráhy.

#### Osobitné skupiny pacientov

Analýza populačnej PK naznačuje, že nasledujúce faktory nemajú klinicky významný vplyv na expoziciu cemiplimabu: vek, pohlavie, telesná hmotnosť, rasa, typ nádoru, hladina albumínu, porucha funkcie obličiek a mierna až stredne závažná porucha funkcie pečene.

#### Porucha funkcie obličiek

Účinok poruchy funkcie obličiek na expoziciu cemiplimabu bol hodnotený analýzou populačnej PK u pacientov s miernou (CL<sub>Cr</sub> 60 až 89 ml/min; n = 396), stredne závažnou (CL<sub>Cr</sub> 30 až 59 ml/min; n = 166) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CL<sub>Cr</sub> 15 až 29 ml/min; n = 77). Neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely v expoziácii cemiplimabu medzi pacientmi s poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Cemiplimab sa neskúmal u pacientov s CL<sub>Cr</sub> < 21 ml/min (pozri časť 4.2).



### Porucha funkcie pečene

Účinok poruchy funkcie pečene na expozíciu cemiplimabu sa hodnotil pomocou analýzy populačnej PK u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (n = 22) (celkový bilirubín [TB] vyšší než 1,0 až 1,5 násobok hornej hranice normy [ULN] a akejkoľvek aspartátaminotransferázy [AST]), a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (n = 3) (celkový bilirubín > 1,5 násobok ULN až 3,0 násobok ULN) a žiadnej AST;; neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii cemiplimabu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Cemiplimab sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o dávkovaní u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na testovanie potenciálu cemiplimabu vyvolať karcinogenitu alebo genotoxicitu. Reprodukčné štúdie na zvieratách s cemiplimabom sa neuskutočnili (pozri časť 4.6). Ako je uvedené v literatúre, signalizačná dráha PD-1/PD-L1 hrá úlohu pri udržiavaní tehotenstva udržaním imunologickej tolerancie a štúdie ukázali, že blokáda receptora PD-1 má za následok predčasné ukončenie tehotenstva. Zvýšenie miery spontánneho potratu a/alebo resorpcie u zvierat s obmedzenou expresiou PD-L1 (knock-out alebo anti-PD-1/PD-L1 monoklonálne protilátky) bolo preukázané u myši aj u opice. U týchto živočíšnych druhov je rozhranie matky a plodu podobné ako u ľuďa.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

L-histidín  
L-histidín monohydrochlorid monohydrát  
Sacharóza  
L-prolín  
Polysorbát 80  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Zatvorená injekčná liekovka

4 roky.

#### Po otvorení

Po otvorení sa má liek ihneď zriediť a podať formou infúzie (pozri časť 6.6 s pokynmi na riedenie lieku pred podaním).

#### Po príprave infúzie

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa zriedený roztok nepodá okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná takto:

- pri izbovej teplote do 25 °C maximálne 8 hodín od prípravy po ukončenie podávania infúzie alebo
- chladený pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 10 dní od času prípravy infúzie po ukončenie podávania infúzie. Pred podaním nechajte zriedený roztok dosiahnuť izbovú teplotu.

Neuchovávajúte v mrazničke.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

### Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajúte v chladničke (2°C až 8°C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení alebo zriedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

LIBTAYO sa dodáva v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke z číreho skla typu 1 so šedou chlórbutylovou zátkou s poťahom FluroTec a tesniacim uzáverom s odklápacím viečkom.

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Príprava a podávanie

- Pred podaním vizuálne skontrolujte, či liek neobsahuje častice a nezmenil farbu. LIBTAYO je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže obsahovať stopové množstvá priesvitných až bielych častíc.
- Injekčnú liekovku zlikvidujte, ak je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje cudzie častice iné ako niekoľko priesvitných až bielych častíc.
- Injekčnú liekovku nepretrepávajúte.
- Z injekčnej liekovky lieku LIBTAYO odoberte 7 ml (350 mg) a preneste ich do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Zriedený roztok premiešajte pomocou jemnej inverznej reakcie. Rostok nepretrepávajúte. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku sa má pohybovať medzi 1 mg/ml a 20 mg/ml.
- LIBTAYO sa má podávať intravenóznou infúziou počas 30 minút cez intravenóznou súpravu obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, inzertný alebo prídavný filter (veľkosť pórov 0,2 až 5 mikróv) s nízkou afinitou k bielkovinám.
- Na súbežné podávanie iných liekov nepoužívajte rovnakú infúznú súpravu.

Liek LIBTAYO je určený len na jednorazové použitie. Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpadový materiál v súlade s miestnymi požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1376/001

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júna 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. júla 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, NY 12144  
Spojené Štáty

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Írsko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Írsko

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku LIBTAYO na trh v každom členskom štáte, musí MAH odsúhlasiť s príslušnou národnou autoritou obsah a formu edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ostatných aspektov.

MAH musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa bude LIBTAYO používať, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovníci, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať a používať LIBTAYO, mali k dispozícii nasledujúce edukačné materiály:

- **Príručka pre pacienta**
- **Karta pre pacienta**

- **Príručka pre pacienta** bude obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:
  - opis hlavných prejavov alebo príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pneumonitída, kolitída, hepatitída, endokrinopatia, imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie, nefritída a iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie) a reakcií súvisiacich s infúziou a poučenie pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky.
  - dôležitosť nesnažiť sa sami liečiť akékoľvek príznaky bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom.
  - dôležitosť mať Kartu pre pacienta neustále pri sebe a ukázať ju pri všetkých zdravotníckych návštevách u iných lekárov, než je lekár, ktorý predpísal liek (napr. lekári na pohotovostnej ambulancii).
  - pripomenutie, že všetky známe nežiaduce účinky alebo všetky podozrenia na nežiaduce účinky môžu byť tiež hlásené miestnym regulačným autoritám.
- **Karta pre pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
  - varovné upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú kedykoľvek pacienta liečiť, vrátane prípadov núdze, že pacient používa LIBTAYO.
  - opis hlavných prejavov a príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pneumonitída, kolitída, hepatitída, endokrinopatia, imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie, nefritída a iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie) a reakcií súvisiacich s infúziou a poučenie pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky.
  - kontaktné údaje na lekára, ktorý predpísal LIBTAYO.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

LIBTAYO 350 mg infúzny koncentrát  
cemiplimab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml obsahuje 50 mg cemiplimabu.  
Každá injekčná liekovka obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**Pomocné látky:** L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-prolín, polysorbát 80, sacharóza a voda na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

koncentrát na infúzny roztok  
350 mg/7 ml

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie  
Len na jedno použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/19/1376/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE <KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

LIBTAYO 350 mg sterilný koncentrát  
cemiplimab  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE <,KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

350 mg/7 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### LIBTAYO 350 mg koncentrát na infúzny roztok cemiplimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Počas liečby je dôležité, aby ste si so sebou nosili kartu pre pacienta.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je LIBTAYO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú LIBTAYO
3. Ako používať LIBTAYO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LIBTAYO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je LIBTAYO a na čo sa používa**

LIBTAYO je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo cemiplimab, čo je monoklonálna protilátka.

LIBTAYO sa používa u dospelých na liečbu:

- typu rakoviny kože nazývaného pokročilý kožný skvamocelulárny karcinóm (CSCC),
- typu rakoviny kože nazývaného pokročilý bazocelulárny karcinóm (BCC), na ktorý ste dostávali liečbu inhibítorom dráhy hedgehog a táto liečba neúčinkovala dostatočne alebo nebola dobre znášaná,
- typu rakoviny pľúc nazývaného pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC),
- typu rakoviny nazývanej rakovina krčka maternice, ktorá sa zhoršila počas chemoterapie alebo po nej.

LIBTAYO sa môže podávať v kombinácii s chemoterapiou na liečbu NSCLC. Je dôležité, aby ste si tiež prečítali písomné informácie konkrétnej chemoterapie, ktorú vám môžu podávať. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

LIBTAYO účinkuje tak, že pomáha imunitnému systému bojovať proti rakovine.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete LIBTAYO**

**Nepoužívajte LIBTAYO:**

- ak ste alergický na cemiplimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak si myslíte, že môžete byť alergický alebo si nie ste istí, porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete používať LIBTAYO.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať LIBTAYO, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte autoimunitné ochorenie (stav, keď telo napáda vlastné bunky)
- ste podstúpili transplantáciu orgánu alebo ak ste podstúpili alebo máte podstúpiť transplantáciu kostnej drene použitím kostnej drene od cudzieho darcu (alogeneická hematopoetická transplantácia kmeňových buniek)
- máte problémy s pľúcami alebo s dýchaním
- máte problémy s pečeňou
- máte problémy s obličkami
- máte cukrovku
- máte iné zdravotné ťažkosti.

Ak sa vás týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností alebo nemáte istotu, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný liek LIBTAYO.

### Dávajte pozor na vedľajšie účinky

LIBTAYO môže spôsobiť niektoré závažné vedľajšie účinky, o ktorých musíte okamžite informovať svojho lekára. Tieto problémy môžu nastať kedykoľvek počas liečby alebo aj keď ste už ukončili liečbu. Môže sa u vás objaviť súčasne viacero vedľajších účinkov.

Medzi tieto závažné vedľajšie účinky patria:

- kožné problémy
- problémy s pľúcami (pneumonitída)
- črevné problémy (kolitída)
- problémy s pečeňou (hepatitída)
- problémy so žľazami vylučujúcimi hormóny - predovšetkým štítnou žľazou, hypofýzou, nadobličkami a pankreasom
- cukrovka 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy (kyselina v krvi, ktorá sa tvorí pri cukrovke)
- problémy s obličkami (nefritída a zlyhanie obličiek)
- problémy s centrálnym nervovým systémom (ako je meningitída)
- reakcie súvisiace s infúziou
- svalové problémy (zápal svalov nazývaný myozitída) zápal srdcového svalu (myokarditída)
- ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa inak normálnych buniek bojujúcich proti infekcii, nazývaných histiocyty a lymfocyty, ktoré môže vyvolať rôzne príznaky (hemofagocytujúca lymfohistiocytóza) (zoznam prejavov a príznakov pozri, „Možné vedľajšie účinky“)
- problémy týkajúce sa iných častí tela (pozri „Možné vedľajšie účinky“).

Počas požívania lieku LIBTAYO pozorujte, či sa tieto vedľajšie účinky neobjavia. Pozrite si „Možné vedľajšie účinky“ v časti 4. Ak sa u vás objaví niektorý z týchto účinkov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Lekár vám môže poskytnúť lieky na zastavenie ťažších prejavov reakcií a zmiernenie ich príznakov. Lekár vám tiež môže odložiť ďalšiu dávku lieku LIBTAYO alebo ukončiť liečbu.

### **Deti a dospelávajúci**

LIBTAYO sa nemá používať u detí a dospelávajúcich mladších než 18 rokov.

### **Iné lieky a LIBTAYO**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Informujte obzvlášť svojho lekára, ak užívate alebo ste niekedy užili niektorý z nasledujúcich liekov:

- liek na rakovinu nazývaný idelalisib
- lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém – napríklad to môžu byť kortikosteroidy, ako je prednizón. Tieto lieky môžu reagovať s účinkom lieku LIBTAYO. Avšak ak podstupujete liečbu liekom LIBTAYO, lekár vám môže podať kortikosteroidy na zmiernenie vedľajších účinkov, ktoré sa môžu u vás objaviť po podaní lieku LIBTAYO.

### **Tehotenstvo**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Liek LIBTAYO môže poškodiť nenarodené dieťa.
- Ak otehotníte počas liečby liekom LIBTAYO, oznámte to okamžite svojmu lekárovi.
- Ak môžete otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepčnú metódu, aby ste zabránili otehotneniu:
  - počas liečby liekom LIBTAYO a
  - najmenej 4 mesiace po poslednej dávke.
- Porozprávajte sa so svojim lekárom o metódach antikoncepcie, ktoré musíte počas tejto doby používať.

### **Dojčenie**

- Ak dojčíte alebo máte v úmysle dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- Počas liečby liekom LIBTAYO a najmenej počas 4 mesiacov po poslednej dávke nedojčíte.
- Nie je známe, či LIBTAYO prechádza do materského mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

LIBTAYO nemá žiadny alebo má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa cítite unavení, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

## **3. Ako používať LIBTAYO**

- Liek LIBTAYO vám bude podávaný v nemocnici alebo na klinike - pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou rakoviny.
- LIBTAYO sa podáva ako infúzia do žily (intravenózna infúzia).
- Infúzia bude trvať približne 30 minút.
- LIBTAYO sa zvyčajne podáva každé 3 týždne.

### **Koľko lieku dostanete**

Odporúčaná dávka lieku LIBTAYO je 350 mg.

Váš lekár rozhodne, koľko lieku LIBTAYO dostanete a koľko opakovaní liečby budete potrebovať.

Lekár vám počas liečby otestuje krv na určité vedľajšie účinky.

### **Ak vynecháte návštevu nemocnice**

Zavolajte svojmu lekárovi čo najskôr, aby ste si dohodli ďalšiu návštevu. Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

### **Ak prestanete užívať LIBTAYO**

Neprerušujte liečbu liekom LIBTAYO, pokiaľ ste o tom nehovorili so svojim lekárom. Je to preto, že zastavenie liečby môže zastaviť účinok lieku.

### **Karta pre pacienta**

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľov nájdete aj v Karte pre pacienta, ktorú ste dostali od svojho lekára. Je dôležité, aby ste túto kartu s upozorneniami pre pacienta nosili so sebou a ukázali ju svojmu partnerovi/partnerke alebo opatrovateľom.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa liečby, opýtajte sa svojho lekára.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Lekár ich s vami prediskutuje a vysvetlí vám riziká a prínosy vašej liečby.

Liek LIBTAYO pôsobí na váš imunitný systém a môže spôsobiť zápal v tele (pozri reakcie v časti 2 „Dávajte pozor na vedľajšie účinky“). Zápal môže spôsobiť závažné poškodenie vášho tela a môže byť potrebná liečba alebo sa môže vyžadovať ukončenie liečby liekom LIBTAYO. Niektoré zápalové stavy môžu tiež viesť k úmrtiu.

**Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás prejaví niektorý z nasledujúcich prejavov alebo príznakov, alebo ak sa zhoršia:

- **Kožné problémy**, ako je vyrážka alebo svrbenie, pľuzgiere na koži alebo vredy v ústach alebo inej sliznici.
- **Príznaky pľúcnych problémov (pneumonitída)**, ako je nový alebo zhoršujúci sa kašeľ, dychová nedostatočnosť alebo bolesť na hrudníku.
- **Črevné problémy (kolitída)**, ako je častá hnačka často s obsahom krvi alebo hlienu, výraznejšia peristaltika ako zvyčajne, stolice, ktoré sú čierne alebo dechtové a závažná bolesť alebo citlivosť brucha.
- **Problémy s pečeňou (hepatitída)**, ako je zožltnutie pokožky alebo očných bielkov, ťažká nevoľnosť alebo vracanie, bolesť na pravej strane brucha, pocit ospalosti, tmavý moč (farby čaju), krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne a pocit menšieho hladu ako zvyčajne.
- **Problémy s hormonálnymi žľazami**, ako sú neustupujúce alebo neobvyklé bolesti hlavy, zrýchlený tep, zvýšené potenie, pocit väčšieho chladu alebo horúčavy ako zvyčajne, veľkej únavy, závrat alebo mdloby, priberanie alebo chudnutie, výraznejší hlad alebo smäd ako zvyčajne, vypadávanie vlasov, zápcha, hlbší hlas, veľmi nízky krvný tlak, častejšie močenie ako zvyčajne, nevoľnosť alebo vracanie, bolesť brucha, zmeny nálady alebo správania (ako znížená sexuálna túžba, podráždenosť alebo zábudlivosť).
- **Príznaky cukrovky 1. typu alebo diabetická ketoacidóza**, ako napr. výraznejší hlad alebo smäd ako zvyčajne, častejšie močenie, úbytok hmotnosti a pocit únavy alebo pocit choroby, bolesť brucha, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajná ospalosť, sladká vôňa dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu.
- **Problémy s obličkami (nefritída a zlyhanie obličiek)**, ako je menej časté močenie ako zvyčajne, krv v moči, opuchnuté členky a pocit menšieho hladu ako zvyčajne.
- **Reakcie súvisiace s infúziou (niekedy môžu byť závažné alebo život ohrozujúce)**, ako je zimnica, triaška alebo horúčka, svrbenie alebo vyrážka, návaly horúčavy alebo opuch tváre, dychová nedostatočnosť alebo dýchavičnosť, pocit závratu alebo pocit na odpadnutie a bolesť chrbta alebo krku, nevoľnosť, vracanie alebo bolesť brucha.
- **Problémy týkajúce sa iných častí tela**, ako sú:
  - **Problémy nervového systému**, ako napr. bolesť hlavy alebo stuhnutý krk, horúčka, pocit únavy alebo slabosti, zimnica, vracanie, zmätenosť, problémy s pamäťou alebo pocit ospalosti, kŕče (záchvaty), zrakové alebo sluchové halucinácie, závažná slabosť svalov, mravčenie, znížená citlivosť, slabosť alebo páľivá bolesť v ramenách alebo nohách, paralýza končatín
  - **Problémy svalov a kĺbov**, ako napr. bolesť kĺbov alebo opuch, bolesť svalov, slabosť alebo stuhnutosť



- **Problémy s očami**, ako napr. zmeny vo videní, bolesť alebo sčervenanie očí, citlivosť na svetlo
- **Problémy so srdcom a obehovým systémom**, ako napr. zmeny srdcového rytmu, rýchly srdcový rytmus alebo pocit vynechávania srdcového rytmu alebo búšenie srdca, bolesť na hrudi, dýchavičnosť
- **Iné**: sucho na mnohých častiach tela od úst po oči, nos, hrdlo a vrchnú vrstvu kože, modriny na koži alebo krvácanie, zväčšená pečeň a/alebo slezina, zväčšenie lymfatických uzlín

**Nasledovné vedľajšie účinky boli hlásené v klinických skúšaníach u pacientov liečených samotným cemiplimabom:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit únavy
- bolesť svalov alebo bolesť kostí
- vyrážka
- hnačka (riedka stolica)
- znížený počet červených krviniek
- nevoľnosť
- znížený pocit hladu
- svrbenie
- zápcha
- kašeľ
- bolesť žalúdka (bolesť brucha)
- infekcia horných dýchacích ciest

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- vracanie
- dýchavičnosť
- horúčka
- infekcia močových ciest
- bolesť hlavy
- opuch (edém)
- problémy so štítnou žľazou (hypertyreóza alebo hypotyreóza)
- vysoký krvný tlak
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi
- škrvny hrubej, šupinatej alebo chrastovitej kože (aktinická keratóza)
- kašeľ, zápal pľúc
- reakcie súvisiace s infúziou
- zápal pečene
- zápal čriev (hnačka, častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne, čierna alebo dechtovitá stolica, závažná bolesť alebo citlivosť žalúdka (brucha))
- zápal úst
- abnormálne výsledky testov funkcie obličiek
- zápal nervov spôsobujúci mravčenie, necitlivosť, slabosť alebo pálivú bolesť rúk alebo nôh
- zápal obličiek

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- bolesť kĺbov, opuch, polyartritída a kĺbový výpotok
- modriny na koži alebo krvácanie
- zápal štítnej žľazy
- zápal srdcového svalu, ktorý sa môže prejaviť ako dýchavičnosť, nepravidelný tep, pocit únavy alebo bolesti na hrudníku

- znížené vylučovanie hormónov vytváraných v nadobličkách
- svalová slabosť
- zápal hypofýzy nachádzajúcej sa na báze mozgu
- zápal osrdcovníka
- suchosť v mnohých častiach tela, od úst po oči, nos, hrdlo a vrchné vrstvy kože
- zápal svalov, ktorý môže zahŕňať bolesť alebo slabosť svalov (myozitída) a môže sa spájať s vyrážkou (dermatomyozitída)
- zápal výstelky žalúdka
- bolesť alebo stuhnutosť svalov (polymyalgia rheumatica).

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 zo 1 000 osôb):

- zápal mozgových a miechových blán, ktorý môže byť spôsobený infekciou
- cukrovka 1. typu, ktorá sa môže prejavovať ako pocit výraznejšieho hladu alebo smädu, ako zvyčajne, častejšie močenie, chudnutie a pocit únavy alebo diabetická ketoacidóza
- bolesť, podráždenie, svrbenie alebo sčervenanie oka; nepríjemná citlivosť na svetlo
- dočasný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, slabosť a paralýzu v končatinách
- stav, v ktorom sú svaly slabé a ľahko sa unavia, bolesť svalov.

**Iné vedľajšie účinky, ktoré boli zaznamenané (častosť neznáma):**

- odmietnutie transplantovaného orgánu
- zápal močového mechúra. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha
- hemofagocytujúca lymfohistiocytóza. Ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa inak normálnych buniek bojujúcich proti infekcii, nazývaných histiocyty a lymfocyty. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenie pečene a/alebo sleziny, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, problémy s dýchaním, ľahkú tvorbu modrín, problémy s obličkami a srdcom
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť).

**Nasledovné vedľajšie účinky boli hlásené v klinických skúšaníach u pacientov liečených cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížený počet červených krviniek
- strata vlasov
- bolesť svalov alebo bolesť kostí
- nevoľnosť
- pocit únavy
- zápal nervov spôsobujúci mravčenie, necitlivosť, slabosť alebo pálivú bolesť rúk alebo nôh
- vysoká hladina cukru v krvi
- znížený pocit hladu
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi
- znížený počet bielych krviniek (neutrofilov)
- zápcha
- znížený počet krvných doštičiek
- dýchavičnosť
- vyrážka
- vracanie
- úbytok telesnej hmotnosti
- problémy so spánkom

- hnačka (riedka stolica)
- nízke hladiny bielkoviny, nazývanej albumín, v krvi

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- neobvyklé výsledky testu funkcie obličiek
- problémy so štítnou žľazou (hypertyreóza a hypotyreóza)
- kašeľ, zápal pľúc
- svrbenie
- zápal obličiek
- zápal čriev (hnačka, častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne, čierna alebo dechtovitá stolica, závažná bolesť alebo citlivosť žalúdka (brucha))
- bolesť kĺbov, opuch, polyartritída a kĺbový výpotok

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- zápal štítnej žľazy
- reakcie súvisiace s infúziou
- cukrovka 1. typu, ktorá sa môže prejaviť ako pocit výraznejšieho hladu alebo smädu, ako zvyčajne, častejšie močenie, úbytok telesnej hmotnosti a pocit únavy

**Iné vedľajšie účinky, ktoré boli zaznamenané** (častosť neznáma):

- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať LIBTAYO**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte liek v chladničke (2 °C až 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa zriedený roztok nepodá okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná nasledovne:

- pri izbovej teplote do 25 °C najviac 8 hodín od prípravy infúzie do ukončenia infúzie; alebo;
- v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 10 dní od prípravy infúzie do konca infúzie. Pred podaním nechajte zriedený roztok dosiahnuť izbovú teplotu.

Neuchovávajte žiadnu nepoužitú časť infúzneho roztoku na opätovné použitie. Nepoužitá časť infúzneho roztoku sa nemá znova použiť a má byť zlikvidovaná v súlade s národnými požiadavkami.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo LIBTAYO obsahuje

Liečivo je cemiplimab:

- Jeden ml koncentrátu obsahuje 50 mg cemiplimabu.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml koncentrátu.

Ďalšie zložky sú L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-prolín, sacharóza, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### Ako vyzerá LIBTAYO a obsah balenia

LIBTAYO koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) sa dodáva ako číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý sterilný roztok, ktorý môže obsahovať stopové množstvá priesvitných až bielych častíc.

Každá škatuľka obsahuje 1 sklenenú injekčnú liekovku so 7 ml koncentrátu.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)  
One Warrington Place,  
Dublín 2, D02 HH27  
Írsko

### Výrobca

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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.: 8002100419

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 8007-9000

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 80 20 03 57

#### **Malta**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Tel: 080065169

**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**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: 0900031311

**France**

Regeneron France SAS  
Tél: 080 554 3951

**Hrvatska**

Medison Pharma d.o.o.  
Tel: 800 787 074

**Ireland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 01800800920

**Ísland**

Regeneron Ireland DAC  
Sími: 354 800 4431

**Italia**

Regeneron Italy S.r.l.  
Tel: 800180052

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: 0800 925 47

**Latvija**

Medison Pharma Latvia SIA  
Tel: 371 8000 5874

**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.: 0800 080 691

**Portugal**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800783394

**România**

Medison Pharma SRL  
Tel: 0800 400670

**Slovenija**

Medison Pharma d.o.o.  
Tel: 386 800 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0 800 917 7120

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### Návod na použitie

#### Príprava

- Pred podaním liek vizuálne skontrolujte, či liek neobsahuje častice a nezmenil farbu. LIBTAYO je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý roztok, ktorý môže obsahovať stopové množstvá priesvitných až bielych častíc.
- Injekčnú liekovku zlikvidujte, ak je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje cudzie častice okrem stopových množstiev priesvitných až bielych častíc.
- Injekčnú liekovku nepretrepávajte.
- Odoberte 7 ml (350 mg) z injekčnej liekovky lieku LIBTAYO a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Zriedený roztok sa premieša jemným preklápaním (inverziou) vaku. Roztok nepretrepávajte. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku sa má pohybovať medzi 1 mg/ml až 20 mg/ml.
- LIBTAYO je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

#### Uchovávanie zriedeného roztoku

LIBTAYO neobsahuje konzervačné látky.

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa zriedený roztok nepodá okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná nasledovne:

- pri izbovej teplote do 25 °C maximálne 8 hodín od času prípravy do ukončenia podávania infúzie.
- alebo
- v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 10 dní od času prípravy infúzie do ukončenia podávania infúzie. Zriedený roztok sa pred podaním nechá zahriať na izbovú teplotu.

Neuchovávajú v mrazničke.

#### Podávanie

- Liek LIBTAYO je určený na intravenózne použitie. Má sa podávať formou intravenózne infúzie trvajúcej 30 minút intravenóznou linkou obsahujúcou sterilný, nepyrogénny, inzertný alebo prídavný filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 mikrónu až 5 mikrónov).
- Nepodávajúte súbežne iné lieky cez rovnakú infúznú súpravu.