

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba.

Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml.

Cemiplimab je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v suspenzijski kulturi celic jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 7-ml viala vsebuje 105 mg L-prolina in 14 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do bledorumena raztopina s pH 6,0 in osmolalnostjo med 300 in 360 mmol/kg. Raztopina v viali za enkratno uporabo lahko vsebuje prosojne do bele delce v sledovih.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ploščatocelični karcinom kože

Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredujočim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali lnPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje.

Zdravilo LIBTAYO je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s PCKK z visokim tveganjem ponovitve po operaciji in obsevanju (za merila za izbor glejte poglavje 5.1).

Bazalnocelični karcinom

Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (lnBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HHI) ali ga ne prenašajo.

Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), katerih tumorji izražajo PD-L1 ($v \geq 50$ % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z:

- lokalno napredujočim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali
- metastatskim NSCLC.

Zdravilo LIBTAYO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z NSCLC, katerih tumorji izražajo PD-L1 ($v \geq 1$ % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROS1 z:

- lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali
- metastatskim NSCLC.

Rak materničnega vratu

Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnic s ponovljennim ali metastatskim rakom materničnega vratu in napredovanjem bolezni med kemoterapijo na osnovi platine ali po njej.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka.

Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC

Bolnike z NSCLC je treba oceniti glede zdravljenja na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerki

Lokalno napredovali ali metastatski PCKK, NSCLC, BCK in ponavljajoči ali metastatski rak materničnega vratu

Priporočeni odmerki cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30-minutni intravenski infuziji.

Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Adjuvantno zdravljenje PCKK z visokim tveganjem

Priporočeni odmerki cemiplimaba v obliki 30-minutne intravenske infuzije je:

- 350 mg vsake 3 tedne 12 tednov, čemur sledi 700 mg vsakih 6 tednov, ali
- 350 mg na 3 tedne.

Zdravljenje se lahko nadaljuje do ponovitve bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do 48 tednov skupnega zdravljenja.

Prilagoditve odmerka

Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitev odmerka ali prenehanje uporabe. Priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov so prikazane v preglednici 1.

Podrobne smernice za obvladovanje imunske pogojenih neželenih učinkov so opisane v preglednici 1 (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve zdravljenja

Neželeni učinek ^a	Resnost ^b	Prilagoditev odmerka	Dodatno ukrepanje
Imunsko pogojeni neželeni učinki			
Pnevmonitis	2. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se pnevmonitis izboljša in ostane na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno	
	3. ali 4. stopnja ali ponovna 2. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	Začetni odmerek od 2 do 4 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
Kolitis	2. ali 3. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se kolitis ali driska izboljša in ostane na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno	
	4. stopnja ali ponovna 3. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
Hepatitis	2. stopnja z AST ali ALT > 3 - in ≤ 5 -kratna ZMN ali celokupni bilirubin $> 1,5$ - in ≤ 3 -kratna ZMN	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se hepatitis izboljša in ostane na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno, ali če se AST ali ALT po dokončanem postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida vrne na izhodiščno vrednost	
	≥ 3 . stopnja in AST ali ALT $> 5 \times$ ZMN ali celokupni bilirubin $> 3 \times$ ZMN	Trajno prenehajte uporabljati	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
Hipotiroidizem	3. ali 4. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Uvedite nadomeščanje ščitničnih hormonov, kot je klinično indicirano
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, ko se hipotiroidizem vrne na 0. ali 1. stopnjo ali je sicer klinično stabilen	
Hipertiroidizem	3. ali 4. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Uvedite simptomatsko vodenje

		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, ko se hipertiroidizem vrne na 0. ali 1. stopnjo ali je sicer klinično stabilen	
Tiroiditis	3. ali 4. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Uvedite simptomatsko vodenje
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, ko se tiroiditis vrne na 0. ali 1. stopnjo ali je sicer klinično stabilen	
Hipofizitis	2. do 4. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka, ter hormonsko nadomeščanje, kot je klinično indicirano
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se hipofizitis izboljša in ostane na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno ali je sicer klinično stabilen	
Nadledvična insuficienca	2. do 4. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka in hormonsko nadomeščanje, kot je klinično indicirano
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se nadledvična insuficienca izboljša in ostane na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno ali je sicer klinično stabilna	
Sladkorna bolezen tipa 1	3. ali 4. stopnja (hiperglikemija)	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Uvedite zdravljenje z antihyperglikemičnimi zdravili, kot je klinično indicirano
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, ko se sladkorna bolezen vrne na 0. ali 1. stopnjo ali je sicer klinično stabilna	
Kožni neželeni učinki	2. stopnja, ki traja več kot 1 teden, 3. stopnja ali sum na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN)	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se kožna reakcija izboljša in ostane na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno	
	4. stopnja ali potrjen SJS ali TEN	Trajno prenehajte uporabljati	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
Imunsko pogojene kožne reakcije ali drugi imunsko pogojeni neželeni učinki pri bolnikih, predhodno zdravljenih z idelalisibom	2. stopnja	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Nemudoma uvedite vodenje, vključno z začetnim odmerkom od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka

		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se kožna reakcija ali drugi imunsko pogojeni neželeni učinki izboljšajo in ostanejo na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno	
	3. ali 4. stopnja (izključujoč endokrinopatije) ali ponovna 2. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati	Nemudoma uvedite vodenje, vključno z začetnim odmerkom od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
Nefritis z renalno disfunkcijo	2. stopnja zvišan kreatinin	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se nefritis izboljša in ostane na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno	
	3. ali 4. stopnja zvišan kreatinin	Trajno prenehajte uporabljati	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona (ali enakovredno) in nato postopno zmanjšanje odmerka
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki (vključno s, vendar ne omejeno na, paraneoplastičnim encefalomyelitisom, meningitisom, miozitisom, zavrnitvijo presajenega parenhimskega organa, boleznijo presadka proti gostitelju, Guillain-Barréjevimi sindromom, vnetjem	2. ali 3. stopnja, odvisno od vrste neželenega učinka	Začasno prekinite uporabo zdravila LIBTAYO	Uvedite simptomatsko vodenje vključno z začetnim odmerkom od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovredno, kot je klinično indicirano in nato postopno zmanjšanje odmerka
		Nadaljujte uporabo zdravila LIBTAYO, če se drugi imunsko pogojeni neželeni učinki izboljšajo in ostanejo na 0. ali 1. stopnji po postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida na ≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno	

osrednjega živčevja, kronično vnetno demielinizirajočo poliradikulonevropatijo, encefalitisom, miastenijo gravis, periferno nevropatijo, miokarditisom, perikarditisom, imunske trombocitopenije, vaskulitisom, artralgijsko, artritisom, mišično šibkostjo, mialgijsko, revmatično polimialgijsko, Sjögrenovim sindromom, pruritisom, keratitisom, imunske pogojenim gastritisom, stomatitisom in hemofagocitno limfohistiocitozo)	– 3. stopnja, odvisno od vrste neželenega učinka ali 4. stopnja (razen endokrinopatij) – 3. ali 4. stopnja nevrološka toksičnost – 3. ali 4. stopnja miokarditis ali perikarditis – Potrjena hemofagocitna limfohistiocitoza – Ponavljajoč se imunske pogojeni neželeni učinki 3. stopnje – Dolgotrajni imunske pogojeni neželeni učinki 2. ali 3. stopnje, ki trajajo 12 tednov ali več (razen endokrinopatij) – Odmerka kortikosteroida v 12 tednih ni mogoče zmanjšati na 10 mg ali manj prednizona (ali enakovredno) na dan	Trajno prenehajte uporabljati	Začetni odmerek od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovredno kot je klinično indicirano in nato postopno zmanjšanje odmerka
Z infundiranjem povezane reakcije^a			
Z infundiranjem povezane reakcije	1. ali 2. stopnja 3. ali 4. stopnja	Prekinite infundiranje ali zmanjšajte hitrost infundiranja Trajno prenehajte uporabljati	Uvedite simptomatsko vodenje

ALT: alanin-aminotransferaza, AST: aspartat-aminotransferaza, ZMN: zgornja meja normale

a. Glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8.

b. Stopnjo toksičnih učinkov je treba ocenjevati po trenutni različici meril NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Kartica za bolnika

Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo LIBTAYO, morajo dobro poznati izobraževalna gradiva in morajo bolnike seznaniti s kartico za bolnika ter jim pojasniti, kaj naj storijo, če se jim pojavi kateri od simptomov kakšnega imunske pogojenega neželenega učinka ali z infundiranjem povezanih reakcij. Zdravnik bo vsakemu bolniku izročil kartico za bolnika.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi. Izpostavljenost cemiplimabu je v vseh starostnih skupinah podobna (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Podatki so omejeni na bolnike ≥ 75 let, ki so prejeli monoterapijo s cemiplimabom.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka zdravila LIBTAYO ni treba prilagoditi. Podatkov o uporabi zdravila LIBTAYO pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 do 29 ml/min) je malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo LIBTAYO ni raziskano. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni dovolj, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30-minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen filter (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov).

Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Med uporabo cemiplimaba so opazili hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Ti imunsko pogojeni učinki lahko prizadenejo kateri koli organski sistem. Večina imunsko pogojenih reakcij se lahko pokaže kadar koli med zdravljenjem s cemiplimabom, vendar se lahko imunsko pogojeni neželeni učinki pojavijo tudi po prenehanju uporabe cemiplimaba.

Smernice za imunsko pogojene neželene učinke veljajo za cemiplimab, ne glede na to, ali se daje v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom ali drugimi zaviralci PD-1/PD-L1, se lahko sočasno pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki vplivajo na več telesnih sistemov, na primer miozitis in miokarditis ali miastenija gravis.

Spremljajte bolnike glede znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov. Za obvladanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerke cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortikosteroide. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba bolnike oceniti, da bi potrdili imunsko pogojeni neželeni učinek in izključili druge možne vzroke, vključno z okužbo. Odvisno od resnosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo (AIB) podatki iz opazovalnih študij kažejo, da se lahko tveganje za imunsko pogojene neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih

točk poveča v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez že obstoječe AIB. Poleg tega so bili izbruhi osnovne AIB pogosti, vendar pa so bili večinoma blagi in obvladljivi.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili imunsko pogojeni pnevmonitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke, razen imunsko pogojenega pnevmonitisa. Bolnike, pri katerih obstaja sum na pnevmonitis, je treba oceniti z radiološkim slikanjem, kot je indicirano glede na klinično oceno, ter jih nadalje voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom ter s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili imunsko pogojeno drisko ali kolitis, opredeljena s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov driske ali kolitisa ter jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom, z antidiaroičnimi zdravili in kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede nenormalnih jetrnih testov pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem, kot je indicirano glede na klinično oceno, ter jih voditi s prilagoditvami zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili imunsko pogojene endokrinopatije, opredeljene kot med zdravljenjem nastale endokrinopatije brez jasne alternativne etiologije (glejte poglavje 4.8).

Ščitnične motnje (hipotiroidizem/hipertiroidizem/tiroiditis)

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili imunsko pogojene ščitnične motnje. Tiroiditis se lahko pojavi s spremembo izvidov testov delovanja ščitnice ali brez nje. Hipertiroidizmu lahko sledi hipotiroidizem. Ščitnične motnje se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede sprememb delovanja ščitnice na začetku zdravljenja in redno med zdravljenjem, kot je indicirano glede na klinično oceno (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba voditi s hormonskim nadomestnim zdravljenjem (če je indicirano) in prilagoditvami zdravljenja s cemiplimabom. Hipertiroidizem je treba voditi v skladu z običajno medicinsko prakso (glejte poglavje 4.2).

Hipofizitis

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili imunsko pogojeni hipofizitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hipofizitisa in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom, s kortikosteroidi in s hormonskim nadomeščanjem, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Nadledvična insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili nadledvično insuficienco (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba med zdravljenjem in po njem spremljati glede znakov in simptomov nadledvične insuficienca in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom, s kortikosteroidi in s hormonskim nadomeščanjem, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opazili imunsko pogojeno sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede hiperglikemije ter znakov in simptomov sladkorne bolezni, kot je indicirano glede na klinično ovrednotenje, in jih voditi s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili ali insulinom ter prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Med zdravljenjem s cemiplimabom so poročali o imunsko pogojenih neželenih učinkih na kožo, opredeljenih s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije; med njimi so bili hudi neželeni učinki na kožo, na primer Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), in druge kožne reakcije, na primer izpuščaj, multiformni eritem in pemfigoid (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov sumljivih hudih kožnih reakcij in izključiti druge vzroke. Bolnike je treba voditi s prilagoditvami zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2). V primeru znakov SJS ali TEN bolnika napotite na specialistično obravnavo za oceno, zdravljenje in vodenje s prilagoditvami zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, predhodno izpostavljenih idelalisibu, ki so sodelovali v kliničnem preskušanju za ovrednotenje cemiplimaba pri ne-Hodgkinovem limfomu (NHL) in so bili nedavno izpostavljeni antibiotikom s sulfatom, so se po 1 odmerku cemiplimaba pojavili primeri SJS, TEN s smrtnim izidom in stomatitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi, kot je opisano zgoraj (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni nefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni nefritis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Spremljajte bolnika glede sprememb ledvične funkcije. Bolnike je treba voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so opažali še druge življenjsko nevarne in smrtne imunsko pogojene neželene učinke, med njimi paraneoplastični encefalomyelitis, meningitis, miozitis, miokarditis in pankreatitis (glejte poglavje 4.8 za druge imunsko pogojene neželene učinke).

Pri drugih zaviralcih PD-1/PD-L1 so poročali o neinfektivnem cistitisu.

Ocenite pričakovane imunsko pogojene neželene učinke, da izključite druge vzroke. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi, kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadka parenhimskega organa. Zdravljenje s cemiplimabom lahko pri prejemnikih presadkov parenhimskih organov poveča tveganje za zavrnitev. Pri takšnih bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja s cemiplimabom v primerjavi s tveganjem za morebitno zavrnitev organa. V obdobju po prihodu na trg so pri bolnikih, ki so prejeli druge zaviralce PD-1/PD-L1 obenem z alogensko presaditvijo hematopoetskih matičnih celic, poročali o primerih bolezni presadka proti gostitelju.

Pri bolnikih, ki so prejeli cemiplimab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi (HLH) (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov HLH. V primeru potrjene HLH je treba cemiplimab prenehati uporabljati in začeti je treba zdravljenje HLH (glejte poglavje 4.2).

Z infundiranjem povezane reakcije

Cemiplimab lahko povzroči resne ali življenjsko nevarne z infundiranjem povezane reakcije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij in jih voditi s prilagoditvijo zdravljenja s cemiplimabom in s kortikosteroidi. V primeru blagih do zmernih z infundiranjem povezanih reakcij je treba infundiranje cemiplimaba prekiniti ali hitrost infundiranja upočasniti. V primeru hudih (3. stopnja) ali življenjsko nevarnih (4. stopnja) z infundiranjem povezanih reakcij je treba infundiranje končati in zdravljenje s cemiplimabom trajno prenehati (glejte poglavje 4.2).

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije

Bolniki z aktivnimi okužbami, imunsko oslabei bolniki, bolniki z avtoimunskimi boleznimi v anamnezi, bolniki s statusom zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 ali bolniki z intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi niso bili vključeni. Za celoten seznam bolnikov, ki niso bili vključeni v klinične študije, glejte poglavje 5.1.

Ker podatkov ni, je treba cemiplimab pri teh populacijah uporabljati previdno, po skrbnem ovrednotenju razmerja med koristmi in tveganji za bolnika.

Pomožne snovi

Ena 7-ml viala vsebuje 105 mg L-prolina in 14 mg polisorbata 80.

L-prolin je lahko škodljiv za bolnike s hiperprolinaemijo tipa I ali tipa II.

To zdravilo vsebuje polisorbat 80, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S cemiplimabom niso izvedli farmakokinetičnih (FK) študij medsebojnega delovanja zdravil.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati – razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali enakovredno) – ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunske pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

S cemiplimabom niso izvedli študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih. Podatkov o uporabi cemiplimaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale, da zavrtje poti PD-1/PD-L1 lahko poveča tveganje za imunsko pogojeno zavrnitev razvijajočega se ploda s posledično smrtjo ploda (glejte poglavje 5.3).

Znano je, da humani IgG4 prehajajo skozi placentalno pregrado, cemiplimab pa je IgG4 in tako obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod. Cemiplimaba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinična korist odtehta možno tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se cemiplimab izloča v materino mleko. Znano je, da se protitelesa (tudi IgG4) pri človeku izločajo v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti.

Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih cemiplimaba na plodnost ni. V 3-mesečni študiji za oceno plodnosti med uporabo ponavljajočih se odmerkov zdravila pri spolno zrelih opicah cynomolgus niso ugotovili vpliva na parametre plodnosti ali na reproduktivne organe samcev in samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cemiplimab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po zdravljenju s cemiplimabom so poročali o utrujenosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med uporabo cemiplimaba se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki. Večina teh, vključno s hudimi učinki, je izzvenela po uvedbi ustreznega zdravljenja ali prenehanju uporabe cemiplimaba (glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«, spodaj).

Cemiplimab v monoterapiji

Varnost cemiplimaba v monoterapiji so ovrednotili pri 1281 bolnikih z napredujočimi čvrstimi tumorji, ki so v 5 kliničnih študijah prejeli monoterapijo s cemiplimabom. Mediana trajanja izpostavitve cemiplimabu je bila 28 tednov (razpon: od 2 dni do 144 tednov).

Imunsko pogojeni neželeni učinki so se pojavili pri 21 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli cemiplimab; med temi učinki so bili tudi učinki 5. stopnje (0,3 %), 4. stopnje (0,6 %), 3. stopnje (5,7 %) in 2. stopnje (11,2 %). Imunsko pogojeni neželeni učinki so povzročili trajno prenehanje uporabe cemiplimaba pri 4,6 % bolnikov. Najpogostejši imunsko pogojeni neželeni učinki so bili hipotiroidizem (6,8 %), hipertiroidizem (3,0 %), imunsko pogojeni pnevmonitis (2,6 %), imunsko pogojeni hepatitis (2,4 %), imunsko pogojeni kolitis (2,0 %) in z imunskim sistemom povezani kožni neželeni učinki (1,9 %) (glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«, spodaj, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi v poglavju 4.4 in Priporočene prilagoditve zdravljenja v poglavju 4.2).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 32,4 % bolnikov.

Neželene učinke, ki so povzročili trajno prekinitev uporabe cemiplimaba, je imelo 9,4 % bolnikov.

V povezavi z zdravljenjem s cemiplimabom so bili opisani hudi kožni neželeni učinki, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (glejte poglavje 4.4).

Cemiplimab kot adjuvantno zdravljenje pri PCKK

Varnost cemiplimaba kot monoterapije pri adjuvantnem zdravljenju bolnikov s PCKK z visokim tveganjem ponovitve je bila ocenjena pri 205 bolnikih v študiji C-POST. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 47,9 tedna (razpon: 3 tedne do 52 tednov) v skupini z cemiplimabom.

Varnostni profil cemiplimaba kot adjuvantnega zdravljenja v študiji C-POST je skladen z znanim varnostnim profilom za monoterapijo z cemiplimabom pri napredujočih rakah. Incidenca neželenih učinkov cemiplimaba kot monoterapija v študiji C-POST je bila 22,9 % v primerjavi z 20,8 % v populaciji z monoterapijo z napredujočimi solidnimi malignimi boleznimi.

Neželeni učinki so bili resni pri 17,6 % bolnikov.

Imunsko pogojeni neželeni učinki so povzročili trajno prenehanje uporabe cemiplimaba pri 9,8 % bolnikov.

Cemiplimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine

Varnost cemiplimaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine so ocenili v klinični študiji 465 bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim NSCLC. Mediana trajanje izpostavljenosti je bilo 38,5 tedna (od 10 dni do 102,6 tedna) v skupini s cemiplimabom in kemoterapijo ter 21,3 tedna (od 4 dni do 95 tednov) v skupini s kemoterapijo.

Imunsko pogojeni neželeni učinki so se pojavili pri 18,9 % bolnikov, vključno s 5. stopnjo (0,3 %), 3. stopnjo (2,6 %) in 2. stopnjo (7,4 %). Imunsko pogojeni neželeni učinki so povzročili trajno prekinitev zdravljenja s cemiplimabom pri 1,0 % bolnikov. Najpogostejši imunsko pogojeni neželeni učinki so bili hipotiroidizem (7,7 %), hipertiroidizem (5,1 %), zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi (4,2 %), imunsko pogojena kožna reakcija (1,9 %), imunsko pogojeni pnevmonitis (1,9 %) in znižan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi (1,6 %) (glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«, spodaj, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi v poglavju 4.4 in Priporočene prilagoditve zdravljenja v poglavju 4.2).

Neželeni učinki so bili resni pri 25,3 % bolnikov.

Neželeni učinki so povzročili trajno prekinitev zdravljenja s cemiplimabom pri 5,1 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 prikazuje pojavnost neželenih učinkov iz nabora podatkov o varnosti monoterapije in pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo. Neželeni učinki so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavijo pri uporabi cemiplimaba ali pri samostojni uporabi drugih posameznih zdravil iz kombinirane terapije, se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem s kombinirano terapijo.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji in cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo

	Monoterapija s cemiplimabom			Cemiplimab v kombinaciji s kemoterapijo		
Organski sistem Prednostni izraz	Katera koli stopnja %	3.–5. stopnja (%)		Katera koli stopnja %	3.–5. stopnja (%)	
Infekcijske in parazitske bolezni						
Okužba zgornjih dihal ^a	zelo pogosti	10,9	0,4			
Okužba sečil ^b	pogosti	8,4	2,3			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						
Anemija	zelo pogosti	15,0	5,2	zelo pogosti	43,6	9,9
Nevtropenija				zelo pogosti	15,4	5,8
Trombocitopenija				zelo pogosti	13,1	2,6
Hemofagocitna limfohistiocitoza ^d	neznana pogostnost	--	--			
Bolezni imunskega sistema						
Z infundiranjem povezana reakcija	pogosti	3,3	<0,1	občasni	0,3	0
Trombocitopenija ^c	občasni	0,9	0			
Sjögrenov sindrom	občasni	0,2	0			
Zavrnitev presajenega parenhimskega organa ^d	neznana pogostnost	--	--			
Bolezni endokrinega sistema						
Hipotiroidizem ^e	pogosti	6,8	< 0,1	pogosti	7,7	0,3
Hipertiroidizem	pogosti	3,0	< 0,1	pogosti	5,1	0
Tiroiditis ^f	občasni	0,6	0	občasni	0,6	0
Hipofizitis ^g	občasni	0,5	0,2			
Nadledvična insuficienca	občasni	0,5	0,5			
Sladkorna bolezen tipa 1 ^h	redki	< 0,1	< 0,1	občasni	0,3	0
Bolezni živčevja						
Glavobol	pogosti	8,0	0,3			
Periferna nevropatija ⁱ	pogosti	1,3	< 0,1	zelo pogosti	21,2	0
Meningitis ^j	redki	< 0,1	< 0,1			
Encefalitis	redki	< 0,1	< 0,1			

Miastenija gravis	redki	< 0,1	0			
Paraneoplastični encefalomyelitis	redki	< 0,1	< 0,1			
Kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija	redki	< 0,1	0			
Očesne bolezni						
Keratitis	redki	< 0,1	0			
Uveitis	redki	< 0,1	< 0,1			
Srčne bolezni						
Miokarditis ^k	občasni	0,5	0,3			
Perikarditis ^l	občasni	0,3	0,2			
Žilne bolezni						
Hipertenzija ^m	pogosti	5,7	2,6			
Presnovne in prehranske motnje						
Zmanjšan apetit	zelo pogosti	13,0	0,6	zelo pogosti	17,0	1,0
Hiperglikemija				zelo pogosti	17,6	1,9
Hipoalbuminemija				zelo pogosti	10,3	0,6
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora						
Kašelj ⁿ	zelo pogosti	10,8	0,2			
Dispneja ^o	pogosti	9,7	1,2	zelo pogosti	12,8	2,2
Pnevmonitis ^p	pogosti	3,3	1,1	pogosti	4,2	0,6
Bolezni prebavil						
Navzea	zelo pogosti	14,7	0,2	zelo pogosti	25,0	0
Driska	zelo pogosti	16,3	0,7	zelo pogosti	10,6	1,3
Zaprtje	zelo pogosti	12,3	0,2	zelo pogosti	13,8	0,3
Bolečine v trebuhu ^q	zelo pogosti	11,5	0,7			
Bruhanje	pogosti	9,9	0,2	zelo pogosti	12,2	0
Kolitis ^r	pogosti	2,0	0,8	pogosti	1,0	0,3
Stomatitis	pogosti	1,8	< 0,1			
Gastritis ^s	občasni	0,2	0			
Pankreatitis ^t	občasni	0,2	0,2			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						
Hepatitis ^u	pogosti	2,7	1,8			
Psihiatrične motnje						
Nespečnost				zelo pogosti	10,9	0
Bolezni kože in podkožja						
Izpuščaj ^v	zelo pogosti	21,4	1,6	zelo pogosti	12,5	1,3
Srbenje ^w	zelo pogosti	12,7	0,2	pogosti	3,5	0
Aktinična keratoza	pogosti	3,7	0			
Alopecija				zelo pogosti	36,9	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						
Mišično-skeletna bolečina ^x	zelo pogosti	28,3	1,8	zelo pogosti	26,9	1,3
Artritis ^y	občasni	0,9	0,2	pogosti	1,0	0
Miozitis ^z	občasni	0,3	< 0,1			
Šibkost mišic	občasni	0,2	0			
Revmatična polimialgija	občasni	0,2	0			
Bolezni sečil						
Nefritis ^{aa}	pogosti	1,2	0,2	pogosti	2,6	0
Neinfekcijski cistitis	neznana pogostnost	--	--			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						
Utrujenost ^{bb}	zelo pogosti	29,9	2,6	zelo pogosti	23,4	3,8
Pireksija ^{cc}	pogosti	8,7	0,2			
Edem ^{dd}	pogosti	7,9	0,4			
Preiskave						
Zvišana alanin-aminotransferaza	pogosti	4,6	0,5	zelo pogosti	16,3	2,2
Zvišana aspartat-aminotransferaza	pogosti	4,4	0,7	zelo pogosti	14,7	0,3

Zvišana alkalna fosfataza v krvi	pogosti	1,9	0,2	pogosti	4,5	0
Zvišan kreatinin v krvi	pogosti	1,6	0	pogosti	8,7	0
Zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi	občasni	0,8	0	pogosti	4,2	0
Zvišane transaminaze	občasni	0,4	< 0,1			
Zvišan bilirubin v krvi	občasni	0,4	< 0,1	pogosti	1,6	0,3
Znižan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi	redki	< 0,1	0	pogosti	1,6	0
Zmanjšanje telesne mase				zelo pogosti	11,2	1,3
Zvišana gama-glutamilttransferaza				občasni	0,6	0,3

Za ocenjevanje stopnje toksičnosti so bila uporabljena merila NCI CTCAE, verzija 4.03.

- a. Okužba zgornjih dihal vključuje okužbo zgornjih dihal, nazofaringitis, sinuzitis, okužbo dihal, rinitis, virusno okužbo zgornjih dihal, virusno okužbo dihal, faringitis, laringitis, virusni rinitis, akutni sinuzitis, tonzilitis in traheitis.
- b. Okužba sečil vključuje okužbo sečil, cistitis, pielonefritis, okužbo ledvic, akutni pielonefritis, urosepso, bakterijski cistitis, okužbo sečil z Escherichio, pielocistitis, bakterijsko okužbo sečil in psevdomonasno okužbo sečil.
- c. Trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in imunsko trombocitopenijo.
- d. Dogodek po prihodu zdravila na trg.
- e. Hipotiroidizem vključuje hipotiroidizem in imunsko pogojeni hipotiroidizem.
- f. Tiroiditis vključuje tiroiditis, avtoimunski tiroiditis in imunsko pogojeni tiroiditis.
- g. Hipofizitis vključuje hipofizitis in limfocitni hipofizitis.
- h. Sladkorna bolezen tipa I vključuje diabetično ketoacidozo in sladkorno bolezen tipa I.
- i. Periferna nevropatija vključuje periferno senzorično nevropatijo, periferno nevropatijo, parestezijo, polinevropatijo, nevritis in periferno motorično nevropatijo.
- j. Meningitis vključuje aseptični meningitis.
- k. Miokarditis vključuje miokarditis, avtoimunski miokarditis in imunsko pogojeni miokarditis.
- l. Perikarditis vključuje avtoimunski perikarditis in perikarditis.
- m. Hipertenzija vključuje hipertenzijo in hipertenzivno krizo.
- n. Kašelj vključuje kašelj, produktiven kašelj in sindrom kašlja zgornjih dihal.
- o. Dispneja vključuje dispnejo in dispnejo ob naporu.
- p. Pnevmonitis vključuje pnevmonitis, imunsko pogojeno bolezen pljuč, intersticijsko bolezen pljuč in pljučno fibrozo.
- q. Bolečina v trebuhu vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, napihnjenost v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu in bolečine v prebavilih.
- r. Kolitis vključuje kolitis, avtoimunski kolitis, enterokolitis in imunsko pogojeni enterokolitis.
- s. Gastritis vključuje gastritis in imunsko pogojeni gastritis.
- t. Pankreatitis (akutni pankreatitis in imunsko pogojeni pankreatitis) ni bil opažen v študijah, ki so vključene v združene monoterapije (n = 1281), pogostnost pa temelji na izpostavljenosti pri bolnikih, zdravljenih v zadevnih študijah z monoterapijo s cemiplitabom.
- u. Hepatitis vključuje avtoimunski hepatitis, imunski hepatitis, hepatitis, hepatotoksičnost, hiperbilirubinemijo, okvaro jetrnih celic, odpoved jeter in abnormalno jetrno funkcijo.
- v. Izpuščaj vključuje izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, dermatitis, eritem, pruritičen izpuščaj, urtikarijo, eritematozen izpuščaj, bulozni dermatitis, akneiformni dermatitis, makularen izpuščaj, psoriazio, papulozen izpuščaj, dishidrotični ekcem, pemfigoid, avtoimunski dermatitis, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, medikamentozen izpuščaj, nodozni eritem, kožno reakcijo, toksičnost za kožo, eksfoliativni dermatitis, generalizirani eksfoliativni dermatitis, psoriaziformni dermatitis, multiformni eritem, eksfoliativni izpuščaj, imunsko pogojeni dermatitis, lichen planus in parapsoriazio.
- w. Srbenje vključuje srbenje in alergijsko srbenje.
- x. Mišično-skeletne bolečine vključujejo artralgijsko, bolečine v hrbtu, bolečino v okončini, mialgijo, bolečine v vratu, mišično-skeletne bolečine v prsih, bolečine v kosteh, mišično-skeletne bolečine, bolečine v hrbtenici, mišično-skeletno togost in mišično-skeletno nelagodje.
- y. Artritis vključuje artritis, poliartritis, avtoimunski artritis in imunsko pogojeni artritis.
- z. Miozitis vključuje miozitis in dermatomiozitis.
- aa. Nefritis vključuje akutno okvaro ledvic, okvaro ledvic, imunsko pogojeni nefritis, nefritis, ledvično odpoved, tubulointersticijski nefritis in toksično nefropatijo.
- bb. Utrujenost vključuje utrujenost, astenijo in splošno slabo počutje.
- cc. Pireksija vključuje pireksijo, hipertermijo in hiperpireksijo.
- dd. Edemi vključujejo periferne edeme, edem obraza, periferno otekanje, otekanje obraza, lokaliziran edem, generaliziran edem in oteklino.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj opisani izbrani neželeni učinki temeljijo na varnosti cemiplimaba pri 1281 bolnikih v kliničnih študijah monoterapije.

Ti izbrani neželeni učinki so bili enaki, ko je bil cemiplimaba uporabljen kot monoterapija pri bolnikih z napredujočimi solidnimi malignimi boleznimi, kot monoterapija pri adjuvantnem zdravljenju ali v kombinaciji s kemoterapijo.

Imunsko pogojeni neželeni učinki (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Imunsko pogojeni pnevmonitis se je pojavil pri 33 (2,6 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplimab, vključno s 4 (0,3 %) bolniki s pnevmonitisom 4. stopnje in 8 (0,6 %) bolniki s pnevmonitisom 3. stopnje. Imunsko pogojeni pnevmonitis je povzročil trajno prenehanje uporabe cemiplimaba pri 17 (1,3 %) od 1281 bolnikov. Pri 33 bolnikih z imunsko pogojenim pnevmonitisom je bil mediani čas do pojava 2,7 meseca (razpon: od 7 dni do 22,2 meseca) in mediano trajanje pnevmonitisa 1,1 meseca (razpon: od 5 dni do 16,9 meseca). Sedemindvajset od 33 bolnikov (81,8 %) je prejelo velike odmerke kortikosteroidov mediano 15 dni (razpon: od 1 dneva do 5,9 meseca). Ob času zamejitve podatkov je pnevmonitis izzvenel pri 20 (60,6 %) od 33 bolnikov.

Imunsko pogojeni kolitis

Imunsko pogojena driska ali kolitis sta se pojavila pri 25 (2,0 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplimab, vključno z 10 (0,8 %) bolniki, ki so imeli imunsko drisko ali kolitis 3. stopnje. Imunsko pogojena driska ali kolitis sta povzročila trajno prenehanje uporabe cemiplimaba pri 5 (0,4 %) od 1281 bolnikov. Pri 25 bolnikih z imunsko drisko ali kolitisom je bil mediani čas do pojava 3,8 meseca (razpon: od 1 dne do 16,6 meseca) in mediano trajanje imunske pogojene driske ali kolitisa je bilo 2,1 meseca (razpon: od 4 dni do 26,8 meseca). Devetnajst izmed 25 bolnikov (76,0 %) z imunsko pogojeno drisko ali kolitisom je prejelo visoke odmerke kortikosteroidov mediano 22 dni (razpon: od 2 dni do 5,2 meseca). Ob času zamejitve podatkov sta imunsko pogojena driska ali kolitis izzvenela pri 14 (56,0 %) od 25 bolnikov.

Imunsko pogojeni hepatitis

Imunsko pogojeni hepatitis se je pojavil pri 31 (2,4 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplimab, vključno z 1 (< 0,1 %) bolnikom z imunsko pogojenim hepatitisom 5. stopnje, 4 (0,3 %) 4. stopnje in 21 (1,6 %) 3. stopnje. Zaradi imunske pogojenega hepatitisa je trajno prenehalo uporabljati cemiplimab 18 (1,4 %) od 1281 bolnikov. Pri 31 bolnikih z imunsko pogojenim hepatitisom je bil mediani čas do pojava 2,8 meseca (razpon: od 7 dni do 22,5 meseca) in mediano trajanje hepatitisa 2,3 meseca (razpon: od 5 dni do 8,7 meseca). Sedemindvajset od 31 (87,1 %) bolnikov z imunsko pogojenim hepatitisom je prejelo visoke odmerke kortikosteroidov mediano 24 dni (razpon: od 2 dni do 3,8 meseca). Ob času zamejitve podatkov je hepatitis izzvenel pri 12 (38,7 %) od 31 bolnikov.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Hipotiroidizem se je pojavil pri 87 (6,8 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplimab, vključno z 1 (< 0,1 %) bolnikom s hipotiroidizmom 3. stopnje. Trije bolniki (0,2 %) izmed 1281 bolnikov so prenehali uporabljati cemiplimab zaradi hipotiroidizma. Pri 87 bolnikih s hipotiroidizmom je bil mediani čas do pojava 4,0 meseca (razpon: od 15 dni do 18,9 meseca) z mediano trajanja 9,2 meseca (razpon: od 1 dneva do 37,1 meseca). Ob času zamejitve podatkov je hipotiroidizem izzvenel pri 5 (5,7 %) od 87 bolnikov.

Hipertiroidizem se je pojavil pri 39 (3,0 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplimab, vključno z 1 (< 0,1 %) bolnikom s hipertiroidizmom 3. stopnje in 11 bolnikih (0,9 %) s hipertiroidizmom 2. stopnje. Zaradi hipertiroidizma ni cemiplimaba prenehal uporabljati noben bolnik. Pri 39 bolnikih s hipertiroidizmom je bil mediani čas do pojava 1,9 meseca (razpon: od 20 dni do 23,8 meseca) z mediano trajanja 1,9 meseca (razpon: od 9 dni do 32,7 meseca). Ob času zamejitve podatkov je hipertiroidizem izzvenel pri 22 (56,4 %) od 39 bolnikov.

Tiroiditis se je pojavil pri 8 (0,6 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplitab, vključno s 4 bolniki (0,3 %) s tiroiditisom 2. stopnje. Zaradi tiroiditisa ni cemiplitaba prenehal uporabljati noben bolnik. Ob času zamejitve podatkov je tiroiditis izzvenel pri 1 (12,5 %) od 8 bolnikov.

Nadledvična insuficienca se je pojavila pri 6 (0,5 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplitab, vključno s 6 (0,5 %) bolniki z nadledvično insuficienco 3. stopnje. Zaradi nadledvične insuficience je cemiplitab prenehal uporabljati en (< 0,1 %) od 1281 bolnikov. Pri 6 bolnikih z nadledvično insuficienco je bil mediani čas do pojava 7,5 meseca (razpon: od 4,2 meseca do 18,3 meseca), mediano trajanje pa 2,9 meseca (razpon: od 22 dni do 6,1 meseca). Dva od 6 bolnikov (33,3 %) so zdravili z visokim odmerkom kortikosteroidov. Ob času zamejitve podatkov je nadledvična insuficienca izzvenela pri 1 (16,7 %) od 6 bolnikov.

Imunsko pogojeni hipofizitis se je pojavil pri 7 (0,5 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplitab, vključno s 3 bolniki (0,2 %) s hipofizitisom 3. stopnje. Zaradi hipofizitisa je cemiplitab prenehal uporabljati en (< 0,1 %) bolnik od 1281 bolnikov. Pri 7 bolnikih s hipofizitisom je bil mediani čas do pojava 7,4 meseca (razpon: od 2,5 meseca do 10,4 meseca) z mediano trajanja 2,7 meseca (razpon: od 9 dni do 34,9 meseca). Tri od 7 bolnikov (42,9 %) so zdravili z visokim odmerkom kortikosteroidov. Ob času zamejitve podatkov je hipofizitis izzvenel pri 1 (14,3 %) od 7 bolnikov.

Sladkorna bolezen tipa 1 brez alternativne etiologije se je pojavila pri 1 (< 0,1 %) od 1281 bolnikov (4. stopnja).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo so se pojavili pri 24 (1,9 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplitab, vključno z 11 (0,9 %) bolniki z imunsko pogojenimi kožnimi neželenimi učinki 3. stopnje. Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo so povzročili trajno prenehanje uporabe cemiplitaba pri 3 (0,2 %) od 1281 bolnikov. Pri 24 bolnikih z imunsko pogojenimi kožnimi reakcijami je bil mediani čas do pojava 2,0 meseca (razpon: od 2 dni do 17,0 meseca) in mediano trajanje 2,9 meseca (razpon: od 8 dni do 38,8 meseca). Sedemnajst od 24 (70,8 %) bolnikov z imunsko pogojenimi kožnimi reakcijami je prejelo visoke odmerke kortikosteroidov mediano 10 dni (razpon: od 1 dne do 2,9 meseca). Ob času zamejitve podatkov so kožne reakcije izzvenele pri 17 (70,8 %) od 24 bolnikov.

Imunsko pogojeni nefritis

Imunsko pogojeni nefritis se je pojavil pri 9 (0,7 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplitab, vključno z 1 (< 0,1 %) bolnikom z imunsko pogojenim nefritisom 5. stopnje in 1 (< 0,1 %) bolnikom z imunsko pogojenim nefritisom 3. stopnje. Imunsko pogojeni nefritis je povzročil trajno prenehanje uporabe cemiplitaba pri 2 (0,2 %) od 1281 bolnikov. Pri 9 bolnikih z imunsko pogojenim nefritisom je bil mediani čas do pojava 2,1 meseca (razpon: od 14 dni do 12,5 meseca) in mediano trajanje nefritisa je bilo 1,5 meseca (razpon: od 9 dni do 5,5 meseca). Šest od 9 bolnikov (66,7 %) z imunsko pogojenim nefritisom so prejeli velike odmerke kortikosteroidov mediano 18 dni (razpon: od 3 dni do 1,3 meseca). Ob času zamejitve podatkov je nefritis izzvenel pri 7 (77,8 %) od 9 bolnikov.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Naslednji klinično pomembni imunsko pogojeni neželeni učinki so se pri 1281 bolnikih, ki so prejeli cemiplitab v monoterapiji, pojavili s pojavnostjo manj kot 1 % (če ni navedeno drugače). Učinki so bili 3. stopnje ali manj, če ni navedeno drugače:

Bolezni živčevja: aseptični meningitis, paraneoplastični encefalomyelitis (5. stopnje), kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, encefalitis, miastenija gravis, periferna nevropatija^a

Srčne bolezni: miokarditis^b (5. stopnje), perikarditis^c

Bolezni imunskega sistema: imunska trombocitopenija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: artralgijska (1,2 %), artritis^d, mišična šibkost, mialgijska, miozitis^e (4. stopnje), revmatska polimialgijska, Sjögrenov sindrom

Bolezni kože in podkožja: pruritis

Očesne bolezni: keratitis, uveitis^f (4. stopnje)

Bolezni prebavil: stomatitis, imunsko pogojeni gastritis, pankreatitis (4. stopnje)

- a. Vključuje nevritis, periferno nevropatijo, periferno senzorno nevropatijo in polinevropatijo.
- b. Vključuje avtoimunski miokarditis, imunsko pogojeni miokarditis in miokarditis.
- c. Vključuje avtoimunski perikarditis in perikarditis.
- d. Vključuje artritis, imunsko pogojeni artritis in poliartritis.
- e. Vključuje miozitis in dermatomiozitis.
- f. Poročane v kliničnih študijah zunaj združenega nabora podatkov.

Naslednje imunsko pogojene neželene učinke so opazili pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli kombinirano terapijo: vaskulitis, Guillan-Barréjev sindrom, vnetje osrednjega živčevja in meningitis (4. stopnje), vse izmed njih z redko pogostnostjo.

Z infundiranjem povezane reakcije

Z infundiranjem povezane reakcije so se pojavile pri 94 (7,3 %) od 1281 bolnikov, ki so prejeli cemiplimab v monoterapiji, vključno z 2 (0,2 %) bolnikoma z reakcijo 3. ali 4. stopnje, ki so povezane z infundiranjem. Z infundiranjem povezane reakcije so povzročile trajno prenehanje uporabe cemiplimaba pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Pogosti simptomi z infundiranjem povezanih reakcij so vključevali navzeo, zvišano telesno temperaturo in bruhanje. Triindevetdeset od 94 (98,9 %) bolnikov je po reakcijah, povezanih z infundiranjem, ob času zamejitve podatkov okrevalo.

Učinki skupine zaviralcev imunskih kontrolnih točk

Med zdravljenjem z drugimi zaviralci imunskih kontrolnih točk so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem z cemiplimabom: celiakija, eksokrina insuficienca trebušne slinavke.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah tudi pri cemiplimabu obstaja možnost imunogenosti. V kliničnih študijah s 1029 bolniki, ki so prejeli cemiplimab, so med zdravljenjem nastala protitelesa pri 2,1 % bolnikov; približno 0,3 % jih je imelo trajen odziv protiteles. Nevtralizacijskih protiteles niso opazili. V primeru pojava protiteles proti cemiplimabu niso ugotovili spremenjenih FK ali varnostnih značilnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno opazovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci PD-1/PD-L1 (proteina 1/liganda 1 programirane celične smrti), oznaka ATC: L01FF06

Mehanizem delovanja

Cemiplimab je popolnoma človeško imunoglobulinsko monoklonsko protitelo G4 (IgG4), ki se veže na receptor programirane celične smrti 1 (PD-1) in blokira njegovo interakcijo z ligandom PD-L1 in PD-L2. Povezava PD-1 z njegovima ligandoma PD-L1 in PD-L2, izraženima na celicah, ki predstavljajo antigene, in potencialno izraženima na tumorskih celicah in/ali drugih celicah v mikrokolju tumorja, zavre delovanje celic T, na primer proliferacijo, izločanje citokinov in citotoksično aktivnost. Cemiplimab okrepi odzive celic T, vključno s protitumorskimi odzivi, z blokado vezave PD-1 z

ligandoma PD-L1 in PD-L2.

Klinična učinkovitost in varnost

PCKK

Napredovali PCKK

Učinkovitost in varnost cemiplimaba pri bolnikih z mPCKK (v bezgavkah ali oddaljen) ali lnPCKK, ki niso bili kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje, so raziskali v kliničnem preskušanju R2810-ONC-1540 (študija 1540). Študija 1540 je bila odprta, multicentrična študija 2. faze, v katero je bilo v skupinah 1–3 vključenih 193 bolnikov z mPCKK ali lnPCKK z mediano trajanja spremljanja 15,7 meseca v vseh skupinah skupaj. V skupini z mPCKK in odmerkom 3 mg/kg na 2 tedna (1. skupina) je bila mediana trajanja spremljanja 18,5 meseca, v skupini z lnPCKK in odmerkom 3 mg/kg na 2 tedna (2. skupina) 15,5 meseca ter v skupini z mPCKK in odmerkom 350 mg na 3 tedne (3. skupina) 17,3 meseca. Poleg tega je v kohorti 165 bolnikov z napredovalim PCKK (mPCKK in lnPCKK), ki so prejeli 350 mg na 3 tedne, mediana trajanja spremljanja 8,7 meseca (skupina 6).

V študiji niso bili vključeni bolniki, ki so imeli kar koli od naslednjega: avtoimunska bolezen, ki je zahtevala sistemsko zdravljenje z imunosupresivi v zadnjih 5 letih; anamnezo presaditve parenhimskega organa; anamnezo pnevmonitisa v zadnjih 5 letih; predhodno zdravljenje z zdravili proti PD-1/PD-L1 ali kakšnimi drugimi imunskimi zaviralci kontrolnih točk; akutno okužbo, ki je zahtevala zdravljenje, vključno z znano okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), ali aktivno okužbo z virusom hepatitisa B ali C; kronično limfocitno levkemijo (KLL); metastaze v možganih ali status zmogljivosti po ECOG ≥ 2 .

V študiji 1540 so bolniki prejeli cemiplimab intravensko do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali dokončanja načrtovanega zdravljenja [3 mg/kg na 2 tedna 96 tednov (skupina 1 in skupina 2) ali 350 mg na 3 tedne 54 tednov (skupina 3)]. Pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo, ki so dosegli zadosten odziv na zdravljenje, je bila dovoljena operacija s kurativnim namenom. Odziv tumorja so ocenjevali vsakih 8 ali 9 tednov (vsakih 8 tednov pri bolnikih, ki so prejeli 3 mg/kg na 2 tedna, in vsakih 9 tednov pri tistih, ki so prejeli 350 mg na 3 tedne). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študiji 1540 je bil potrjeni delež objektivnega odziva (ORR – objective response rate), ocenjen z neodvisnim centralnim pregledom (NCP). Pri bolnikih z mPCKK brez na zunaj vidnih ciljnih lezij so ORR določili na podlagi meril RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1. Pri bolnikih z na zunaj vidnimi ciljnimi lezijami (lnPCKK in mPCKK) so ORR določili na podlagi sestavljenega opazovanega dogodka, ki je združeval ocene NCP radioloških podatkov (RECIST 1.1) in digitalnih medicinskih fotografij (merila Svetovne zdravstvene organizacije). Glavni sekundarni opazovani dogodek je bil trajanje odziva (DOR – duration of response) po NCP. Drugi sekundarni opazovani dogodki vključujejo ORR in DOR po raziskovalčevi oceni (RO), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) po NCP in RO, celokupno preživetje (OS – overall survival), delež popolnega odziva (CR – complete response) po NCP ter sprememba ocene pri izidih po navedbi bolnikov na podlagi vprašalnika o kakovosti življenja Core 30 EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire).

V analizi učinkovitosti 193 bolnikov z napredovalim PCKK iz skupin od 1 do 3 študije 1540 je imelo 115 bolnikov mPCKK in 78 bolnikov lnPCKK. Mediana starost je bila 72 let (razpon: od 38 do 96): 78 (40,4 %) bolnikov je bilo starih 75 let ali več, 66 bolnikov (34,2 %) od 65 do manj kot 75 let in 49 bolnikov (25,4 %) je bilo mlajših od 65 let. Skupno 161 (83,4 %) bolnikov je bilo moških in 187 (96,9 %) je bilo belcev, status zmogljivosti po ECOG je bil 0 (44,6 %) in 1 (55,4 %). 33,7 % bolnikov je prejelo vsaj 1 predhodno sistemsko zdravljenje proti raku, 81,3 % bolnikov je imelo predhodno operacijo zaradi raka in 67,9 % bolnikov je imelo predhodno obsevanje. Med bolniki z mPCKK jih je 76,5 % imelo oddaljene metastaze in 22,6 % le metastaze v bezgavkah.

Rezultati učinkovitosti na podlagi končne analize skupin od 1 do 3 študije 1540 so prikazani v

preglednici 3.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti – študija 1540 – metastatski PCKK po odmerni skupini, lokalno napredovali PCKK

Cilji opazovanja za oceno učinkovitosti	mPCKK cemiplimab: 3 mg/kg na 2 tedna (skupina 1) (N = 59) NCP	lnPCKK cemiplimab: 3 mg/kg na 2 tedna (skupina 2) (N = 78) NCP	mPCKK cemiplimab: 350 mg na 3 tedne (skupina 3) (N = 56) NCP
Potrjeni delež objektivnega odziva (ORR)^a			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
95-odstotni IZ za ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Popoln odziv (CR) ^b	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Delen odziv (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Stabilna bolezen (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Progresivna bolezen (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
Trajanje odziva (DOR)			
Mediana ^c (meseči) (95-odstotni IZ)	ND (20,7; NO)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Razpon (meseči)	2,8–38,9	1,9–54,6	4,2–46,3
Bolniki z DOR ≥ 6 mesecev, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
Čas do odziva (TTR)			
Mediana (meseči) razpona (min : maks)	1,9 (1,7 : 21,8)	2,1 (1,8 : 8,8)	2,1 (2,0 : 22,8)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)^{a, c}			
6 mesecev (95-odstotni IZ)	66,4 % (52,5; 77,1)	72,4 % (60,1; 81,5)	60,7 % (46,7; 72,1)
12 mesecev (95-odstotni IZ)	53,8 % (40,0; 65,8)	60,8 % (47,8; 71,5)	53,4 % (39,5; 65,4)
Celokupno preživetje (OS)^{a, c}			
12 mesecev (95-odstotni IZ)	81,3 % (68,7; 89,2)	91,8 % (82,6; 96,2)	72,5 % (58,6; 82,5)

IZ: interval zaupanja; NCP: neodvisen centralni pregled; ND: ni doseženo; NO: ni ocenjeno.

a. Mediana trajanja spremljanja v skupini 1 je bila 18,5 meseca, v skupini 2 15,5 meseca in v skupini 3 17,3 meseca.

b. Vključuje le bolnike s popolno ozdravitvijo predhodne prizadetosti kože; pri bolnikih z lnPCKK v študiji 1540 je bila za potrditev CR zahtevana biopsija.

c. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.

Učinkovitost in stanje PD-L1

Klinično delovanje so opažali ne glede na stanje izraženosti PD-L1 na tumorju.

Adjuvantno zdravljenje PCKK z visokim tveganjem

Učinkovitost cemiplimaba je bila ocenjena za adjuvantno zdravljenje bolnikov s PCKK z visokim tveganjem ponovitve po operaciji, ki ji je sledila radioterapija, v študiji C-POST, randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji 3. faze. Udeleženci študije so imeli visoko tveganje za ponovitve zaradi značilnosti bezgavk (ekstrakapsularna razširitev ali ≥ 3 vključene bezgavke) in/ali značilnosti, ki niso povezane z bezgavkami (potujoče metastaze, lezije T4, perineuralna invazija ali lokalno ponavljajoči se tumor z ≥ 1 dodatno neželeno funkcijo), in so zaključili adjuvantno radioterapijo v 2 do 10 tednih po randomizaciji.

Iz študije so bili izključeni bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki so v zadnjih 5 letih potrebovali sistemsko zdravljenje z imunosupresivi; s presaditvijo solidnih organov v anamnezi; s predhodno alogeno ali avtologno presaditvijo matičnih celic; z neurejeno okužbo s HIV, hepatitisom B ali hepatitisom C ali ECOG PS ≥ 2. Bolniki s CLL so bili primerni, če v zadnjih 6 mesecih niso

potrebovali sistemskega zdravljenja za CLL.

V študiji C-POST je bilo 415 bolnikov randomiziranih v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela cemiplimab (N = 209) ali v skupino, ki je prejela placebo (N = 206). V 1. delu je bilo 334 bolnikov razporejenih v skupino, ki je 12 tednov vsake 3 tedne prejela 350 mg cemiplimaba (N = 171) ali placebo (N = 163) intravensko, nato pa še 36 tednov vsake 6 tednov 700 mg cemiplimaba ali placebo intravensko, 81 bolnikov pa je prejelo 350 mg cemiplimaba (N = 38) ali placebo (N = 43) intravensko vsake 3 tedne do 48 tednov. Zdravljenje se je nadaljevalo do ponovitve bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do 48 tednov.

V 2. delu študije, ki je bil odprt in neobvezen, so imeli bolniki, pri katerih se je bolezen kadarkoli med študijo ponovila in so bili v skupini s placebom, možnost nadaljnjega zdravljenja s 350 mg cemiplimaba intravensko vsake 3 tedne. Bolniki, pri katerih se je bolezen ponovila ≥ 3 mesece po zaključku 48 tednov načrtovanega zdravljenja z cemiplimabom in so bili v skupini z cemiplimabom, so lahko prejeli 350 mg cemiplimaba intravensko vsake 3 tedne. Bolniki so se lahko v 2. delu zdravili do 96 tednov.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival), opredeljeno kot čas od randomizacije do prve dokumentirane ponovitve bolezni z oceno raziskovalca ali smrtjo zaradi katerega koli vzroka. Ocene s slikanjem so bile izvedene ob koncu vsakega 12-tedenskega cikla v 48 tednih. V obdobju spremljanja je bilo slikanje izvedeno vsake 4 mesece v prvih 2 letih načrtovanega spremljanja in nato vsakih 6 mesecev do ponovitve.

Značilnosti populacije v študiji so bile: mediana starosti 71 let (razpon: 33 do 95); 83,9 % moških; 91,1 % belcev, 3,1 % Azijcev; 63,6 % je imelo ECOG PS 0 in 36,4 % ECOG PS 1. Lokacija tumorja je bila pri 82,7 % bolnikov glava in vrat, in pri 17,3 % bolnikov drugod kot na glavi in vratu. Pri 58,3 % bolnikov je bilo visoko tveganje povezano z bezgavkami in izključno nepovezano z bezgavkami pri 41,7 % bolnikov.

Rezultati učinkovitosti za študijo C-POST so prikazani v preglednici 4 in na sliki 1.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti za študijo C-POST pri PCKK z visokim tveganjem v primarni analizi pri adjuvantnem zdravljenju

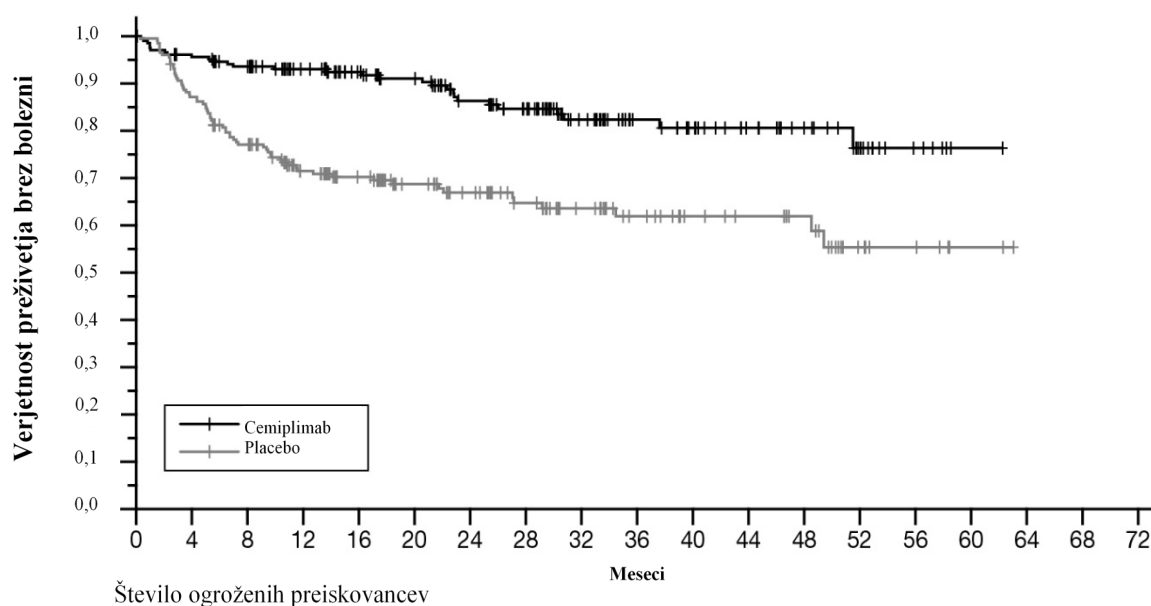
Opazovani dogodki učinkovitosti ^a	cemiplimab N = 209	placebo N = 206
Preživetje brez bolezni (DFS)		
Število dogodkov, n (%)	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)
Ponavljjanje bolezni, n (%)	18 (8,6 %)	61 (29,6 %)
Smrti, n (%) ^b	6 (2,9 %)	4 (1,9 %)
Mediana (95-odstotni IZ) v mesecih ^c	ND (NO; NO)	49,4 (48,5; NO)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^d	0,32 (0,20; 0,51)	
Vrednost p ^e	< 0,0001	

IZ: interval zaupanja; NO: ni ocenjeno; ND: ni doseženo (presečni datum zbiranja podatkov 4. oktober 2024)

- a. Mediana trajanja spremljanja: cemiplimab: 24,5 meseca; placebo: 23,8 meseca
- b. Smrti, ki so bile po oceni raziskovalca štete kot dogodki DFS; ne vključuje smrti pri bolnikih, ki so imeli predhodno ponovitev bolezni.
- c. Na podlagi Kaplan-Meierjeve metode
- d. Na podlagi stratificiranega modela sorazmernih tveganj
- e. Na podlagi dvostranske vrednosti p

Ob posodobljeni analizi (presečni datum zbiranja podatkov 7. april 2025) je bilo pri mediani spremljanja 31 mesecev v skupini, ki je prejela cemiplimab, in 30 mesecev v skupini, ki je prejela placebo, poročanih 29 (13,9 %) dogodkov DFS v skupini, ki je prejela cemiplimab, in 68 (33,0 %) dogodkov DFS v skupini, ki je prejela placebo (HR 0,35; 95-% IZ 0,23; 0,55). Rezultati OS niso bili zreli v času vnaprej določene primarne analize.

Slika 1: DFS v študiji C-POST pri PCKK z visokim tveganjem pri posodobljeni analizi ob adjuvantnem zdravljenju^a



Cemiplimab	209	193	184	160	138	125	105	94	67	47	39	30	24	15	6	1	0	0	0
Placebo	206	176	149	116	101	81	70	58	46	35	27	24	20	9	6	2	0	0	0

^a. Na podlagi posodobljene analize (presečni datum zbiranja podatkov – 7. april 2025).

BCK

Učinkovitost in varnost cemiplimaba pri bolnikih z lnBCK ali mBCK z napredovanjem bolezni kljub zdravljenju s HHI, ki niso prenašali predhodnega zdravljenja s HHI ali je bila njihova bolezen po 9 mesecih zdravljenja s HHI (brez prekinitev zdravljenja) zgolj stabilna, sta bili ocenjeni v odprti, multicentrični, nerandomizirani študiji 1620. V študijo niso bili vključeni bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki so v 5 letih potrebovali sistemsko terapijo z imunosupresivi, bolniki z anamnezo presaditve organa, predhodno anti-PD-1/PD-L1 terapijo ali drugo terapijo z zaviralcem imunskih kontrolnih točk, okužbo z virusom HIV, hepatitisom B ali hepatitisom C oziroma bolniki z oceno statusa zmogljivosti po ECOG ≥ 2 .

Bolniki so prejeli 350 mg cemiplimaba intravensko vsake 3 tedne v 5 cikli po 9 tednov, ki so jim sledili 4 cikli po 12 tednov do 93 tednov zdravljenja. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali zaključka načrtovanega zdravljenja. Tumorska ocenjevanja so bila izvedena vsakih 9 tednov v cikli 1 do 5 ter vsakih 12 tednov v cikli 6 do 9. Glavna cilja opazovanja za oceno učinkovitosti sta bila potrjena ORR in DOR po oceni NCP. Sekundarni izidi učinkovitosti so vključevali ORR in DOR po oceni RO, PFS, OS, CR po oceni NCP in čas do odziva. Pri bolnikih z mBCK brez vidnih zunanjih ciljnih lezij je bil ORR ugotovljen na podlagi RECIST 1.1. Pri bolnikih z vidnimi zunanjimi ciljnimi lezijami (lnBCK in mBCK) je bil ORR ugotovljen s sestavljenim ciljem opazovanja, ki je vključeval oceno radioloških podatkov NCP (RECIST 1.1) in digitalno medicinsko fotografijo (merila SZO).

V analizo učinkovitosti v sklopu študije 1620 je bilo vključeno skupaj 138 bolnikov z napredovalim BCK, in sicer 84 bolnikov z lnBCK ter 54 bolnikov z mBCK.

V skupini lnBCK je bila mediana starost 70,0 leta (razpon od 42 do 89 let): 31 (37 %) bolnikov je bilo mlajših od 65 let, 53 (63 %) bolnikov pa je bilo starih 65 let ali več. Skupaj 56 (67 %) je bilo moških in 57 (68 %) je bilo belcev; status zmogljivosti po ECOG je bil 0 (61 %) in 1 (39 %); triinosemdeset odstotkov (83 %) bolnikov je predhodno imelo vsaj 1 z rakom povezan kirurški poseg, 35 % bolnikov pa je imelo več kot 3 predhodne z rakom povezane kirurške posege (mediana: 3,0 posega; razpon: 1 do 43); 50 % bolnikov je prejelo najmanj eno predhodno radioterapijo (RT) proti raku (mediana: 1,0 RT, razpon: 1 do 6).

V skupini mBCK je bila mediana starost 63,5 leta (razpon od 38 do 90): 27 (50 %) bolnikov je bilo mlajših od 65 let in 27 (50 %) jih je bilo starih 65 let ali več. Skupaj 38 (70 %) je bilo moških in 47 (87 %) je bilo belcev; status zmogljivosti po ECOG je bil 0 (67 %) in 1 (33 %); petinosemdeset odstotkov (85 %) bolnikov je predhodno imelo vsaj 1 z rakom povezan kirurški poseg, 28 % bolnikov pa je imelo več kot 3 predhodne z rakom povezane kirurške posege (mediana: 2,0 posega; razpon: 1 do 8); 59 % bolnikov je prejelo najmanj eno predhodno radioterapijo (RT) proti raku (mediana: 1,0 RT, razpon: 1 do 4).

Vseh 138 bolnikov so predhodno zdravili s HHI, 12 % (16/138) bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z vismodegibom in sonidegibom (kot ločenima linijama zdravljenja). Med 84 bolniki z lnBCK je 71 % (60/84) bolnikov prekinilo zdravljenje s HHI zaradi napredovanja bolezni, 38 % (32/84) bolnikov je prekinilo zdravljenje s HHI zaradi intolerance, 2 % (2/84) pa zaradi odsotnosti odziva. Med 54 bolniki z mBCK je 76 % (41/54) bolnikov prekinilo zdravljenje s HHI zaradi napredovanja bolezni, 33 % (18/54) jih je prekinilo zdravljenje s HHI zaradi preobčutljivosti, 6 % (3/54) pa zaradi odsotnosti odziva. Raziskovalci so lahko pri posameznem bolniku izbrali več kot en razlog za prekinitev predhodnega zdravljenja s HHI.

Rezultati o učinkovitosti v študiji so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti za študijo 1620 z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom

Cilji opazovanja za oceno učinkovitosti	lnBCK	mBCK
	350 mg cemiplimaba na 3 tedne	350 mg cemiplimaba na 3 tedne
	N = 84	N = 54
	NCP	NCP
Najboljši celokupni odziv (BOR)^{a, b, c}		
Delež objektivnega odziva (ORR: CR+ PR) (95-odstotni IZ)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	12 (22,2 %) (12,0; 35,6)
Delež popolnega odziva (CR) ^d (95-odstotni IZ)	6 (7,1 %) (2,7; 14,9)	1 (1,9 %) (0,0; 9,9)
Delež delnega odziva (PR)	21 (25,0 %)	11 (20,4 %)
Delež progresivne bolezni (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
Trajanje odziva (DOR)	N = 27 bolnikov z odzivom	N = 12 bolnikov z odzivom
Mediana ^e (mesece) (95-odstotni IZ)	ND (15,5; NO)	16,7 (9,8; NO)
Razpon (opažen) (mesece)	2,1–36,8+	9,0–25,8+
Bolniki z DOR ≥ 6 mesecev, % ^e (95-odstotni IZ)	88,5 % (68,4; 96,1)	100,0 % (100; 100)
Čas do odziva (TTR)	N = 27 bolnikov z odzivom	N = 12 bolnikov z odzivom
Mediana (mesece) (razpon)	4,3 (2,1–21,4)	3,1 (2,0–10,5)

IZ: interval zaupanja; +: označuje trajanje ob zadnji ocenitvi; NCP: neodvisen centralni pregled; ND: ni doseženo; NO: ni ocenjeno

a. Mediana trajanja spremljanja: lnBCK: 15,9 meseca, mBCK: 8,4 meseca.

b. Vključuje 2 bolnika z lnBCK, ki sta izpolnila merila za vključitev samo na podlagi merila "Največ stabilna bolezen (SD) po 9 mesecih zdravljenja s HHI". Rezultati za BOR na podlagi NCP so bili SD za 1 bolnika in NO za 1 bolnika.

c. Vključuje 3 bolnike z mBCK, ki so izpolnili merila za vključitev samo na podlagi merila "Največ SD po 9 mesecih zdravljenja s HHI". Rezultati za BOR na podlagi NCP so bili PR za 1 bolnika in SD za

- d. 2 bolnika.
- d. Bolniki z lokalno napredovalim BCK v študiji 1620 so za potrditev popolnega odziva potrebovali biopsijo.
- e. Glede na Kaplan-Meierjevo oceno.

Učinkovitost in status PD-L1

Klinična aktivnost je bila opažena ne glede na status izražanja PD-L1 v tumorju.

NSCLC

Prva linija zdravljenja NSCLC s cemiplimabom v monoterapiji

Učinkovitost in varnost cemiplimaba v primerjavi z dvojno kemoterapijo s platino pri bolnikih z lokalno napredovalim NSCLC, ki niso bili primerni za definitivno kemoradiacijo, oziroma so imeli metastatski NSCLC z ≥ 50 -odstotnim izražanjem PD-L1 v tumorju, določenim z uporabo testa PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, sta bili ocenjeni v randomizirani, odprti multicentrični študiji 1624.

Skupaj je bilo vključenih 710 bolnikov.

V študijo niso bili vključeni bolniki z genomski tumorskimi aberacijami EGFR, ALK ali ROS1, s statusom zmogljivosti po ECOG ≥ 2 , zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo sistemsko imunosupresijo, nenadzorovano infekcijo s hepatitisom B ali hepatitisom C ali HIV, intersticijsko pljučno boleznijo v anamnezi, nekadilci ali bolniki z avtoimunsko boleznijo, ki so potrebovali sistemsko terapijo v 2 letih od zdravljenja. Zdravljenje metastaz v možganih je bilo dovoljeno, bolniki pa so bili vključeni, če so bili ustrezno zdravljeni in so se nevrološko vrnili na izhodišče vsaj 2 tedna pred randomizacijo. Zahtevana je bila radiološka potrditev stabilnosti ali odziva.

Randomizacija je bila stratificirana glede na histologijo (neploščatocelična proti ploščatocelični obliki) in geografsko lokacijo (Evropa, Azija ali preostali svet). Bolniki so bili randomizirani (v razmerju 1 : 1) za prejemanje cemiplimaba 350 mg intravensko vsake 3 tedne do skupno 108 tednov ali na podlagi izbire raziskovalca glede naslednjih režimov dvojne kemoterapije s platino v trajanju 4 do 6 tednov: paklitaksel + cisplatin ali karboplatin; gemcitabin + cisplatin ali karboplatin; ali pemetreksed + cisplatin ali karboplatin, čemur je sledilo opcijsko vzdrževanje pemetrekseda (ta režim ni bil priporočen pri bolnikih s ploščatoceličnim NSCLC).

Zdravljenje s cemiplimabom se je nadaljevalo do definitivne progresivne bolezni po RECIST 1.1, nesprejemljive toksičnosti ali do izteka 108 tednov. Bolniki z definitivno progresivno boleznijo po RECIST 1.1 na podlagi ocene NCP, ki so jih zdravili s cemiplimabom, so lahko nadaljevali zdravljenje s cemiplimabom z dodatnimi 4 cikli histološko specifične kemoterapije, dokler ni bilo opaženo nadaljnje napredovanje bolezni. Bolniki z definitivno progresivno boleznijo po RECIST 1.1 na podlagi ocene NCP, ki so jih zdravili s kemoterapijo, so lahko še naprej prejeli cemiplimab do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali do izteka 108 tednov. Od 203 randomiziranih bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo za definitivno progresivno bolezen na podlagi ocene NCP po RECIST 1.1, je 150 (73,9 %) bolnikov prešlo na zdravljenje s cemiplimabom. Ocenjevanje tumorskega statusa je bilo izvedeno vsakih 9 tednov. Primarni cilji opazovanja učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja (PFS) na podlagi slepe ocene NCP in meril RECIST 1.1. Ključni sekundarni cilj opazovanja je bil delež objektivnega odziva (ORR).

Osnovne značilnosti pri 710 bolnikih so bile: mediana starost 63 let (45 % bolnikov je bilo starih 65 ali več), 85 % moških, 86 % belcev, status zmogljivosti ECOG 0 pri 27 % ter 1 pri 73 % bolnikov, 12 % bolnikov z možganskimi metastazami v anamnezi. Značilnosti bolezni so vključevale lokalno napredovalo (16 %), metastatsko (84 %), ploščatocelično (44 %) in neploščatocelično (56 %) obliko.

Študija je pokazala statistično izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih za cemiplimab, v primerjavi s kemoterapijo.

Rezultate učinkovitosti prikazujejo preglednica 6, slika 2 in slika 3.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti v študiji 1624 nedrobnoceličnega pljučnega raka

Cilji opazovanja za oceno učinkovitosti ^a	Cemiplimab 350 mg vsake 3 tedne N = 356	Kemoterapija N = 354
Celokupno preživetje (OS)		
Smrti, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) ^b	22,1 (17,7; NO)	14,3 (11,7; 19,2)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-vrednost ^d	0,0022	
OS po 12 mesecih (95-odstotni IZ) ^b	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)
Preživetje brez napredovanja (PFS)		
Dogodki, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS po 12 mesecih (95-odstotni IZ) ^b	38 % (32; 44)	7 % (4; 11)
Objektivni odziv (%)^e		
ORR (95-odstotni IZ)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Delež Popoln odziva (CR)	3,1	0,8
Delež delnega odziva (PR)	33,4	19,8
Trajanje odziva	N = 130 bolnikov z odzivom	N = 73 bolnikov z odzivom
Mediana (meseci) ^b	21,0	6,0
Razpon (meseci)	(1,9+; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Bolniki z opaženim DOR ≥ 6 mesecev, %	69 %	41 %

IZ: interval zaupanja; NO: ni ocenjeno; +: odziv v teku

a. Mediana trajanja spremljanja: cemiplimab: 13,1 meseca; kemoterapija: 13,1 meseca

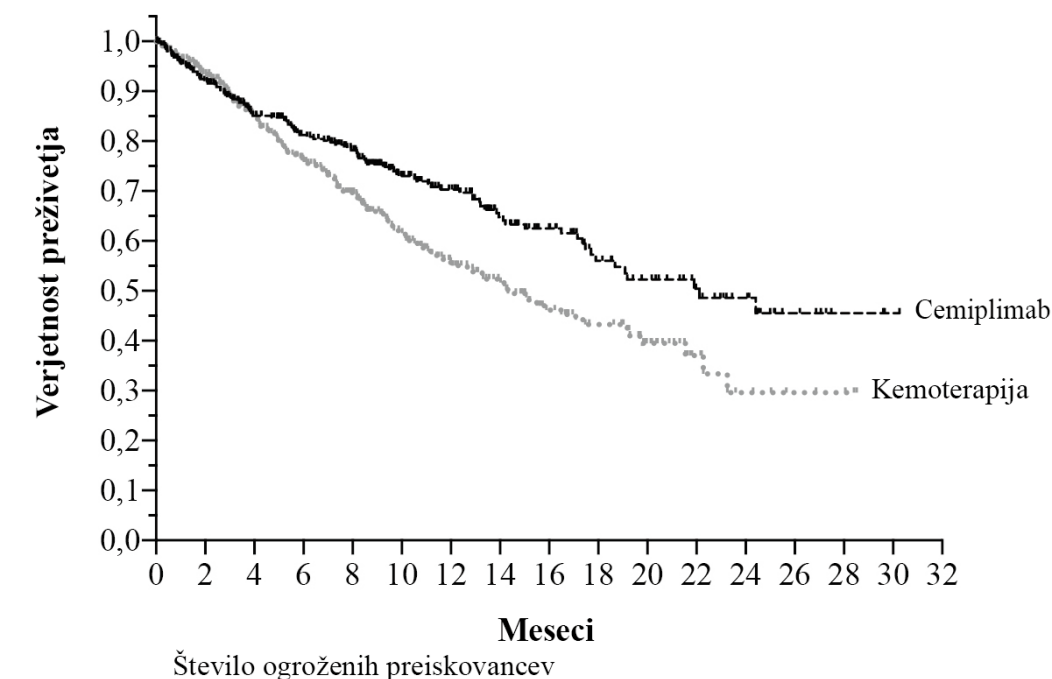
b. Glede na Kaplan-Meierjevo oceno

c. Glede na model stratificiranih proporcionalnih ogroženosti

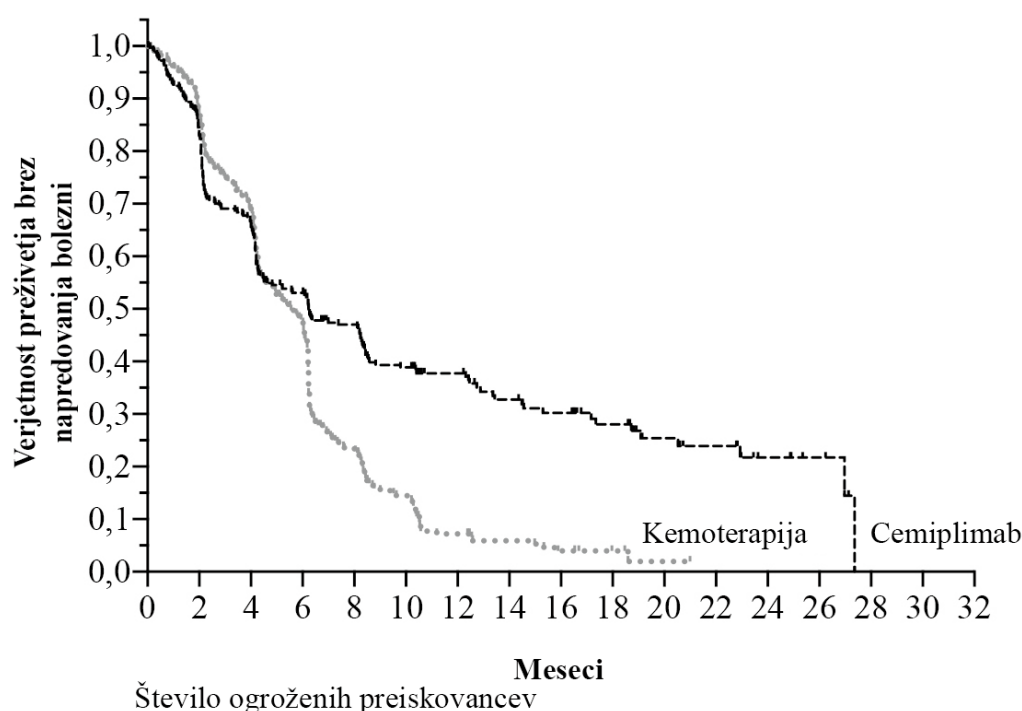
d. Glede na dvostransko p-vrednost

e. Glede na Clopper-Pearsonov natančen interval zaupanja

Slika 2: OS v študiji 1624 NSCLC



Slika 3: PFS v študiji 1624 NSCLC



Prva linija zdravljenja NSCLC s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine

Učinkovitost in varnost cemiplimaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine so ocenili v študiji 16113; to je bilo randomizirano, multicentrično, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje pri 466 bolnikih z lokalno napredovalim NSCLC, ki niso bili kandidati za definitivno kemoradiacijo, ali z metastatskim NSCLC ne glede na stanje izraženosti PD-L1 na tumorju in ki za metastatski NSCLC predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja. Testiranje za druge genomske tumorske aberacije razen EGFR, ALK ali ROS1 za vključitev v študijo 16113 ni bilo obvezno.

Za sodelovanje v študiji niso bili primerni bolniki z genomski tumorskimi aberacijami EGFR, ALK ali ROS1, zdravstvenim stanjem, ki je zahtevalo sistemsko imunosupresijo, aktivno okužbo s hepatitisom B ali hepatitisom C, nenadzorovano okužbo z HIV ali s trenutno oziroma nedavno avtoimunsko boleznijo, ki je zahtevala sistemsko zdravljenje. Bolniki z anamnezo metastaz v možganih so bili primerni za sodelovanje v študiji, če so bili ustrezno zdravljeni in so se nevrološko vrnili na izhodiščno stanje vsaj 2 tedna pred randomizacijo. Radiološka potrditev stabilnosti ali odziva ni bila potrebna.

Randomizacija je bila stratificirana glede na histološki izvid (neskvamozna proti skvamozni obliki) in izraženost PD-L1 (< 1 % ali od 1 % do 49 % ali ≥ 50 %), določeno s preizkusom VENTANA PD-L1 (SP263). Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali za prejemanje 350 mg cemiplimaba intravensko vsake 3 tedne v trajanju 108 tednov, v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne za 4 cikle ali placebo intravensko vsake 3 tedne v trajanju 108 tednov, v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne za 4 cikle.

Zdravljenje s cemiplimabom ali placebom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni po merilih RECIST 1.1, nesprejemljive toksičnosti ali do izteka 108 tednov. Zdravljenje s kemoterapijo je trajalo 4 cikle, sledilo je vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom, kot je bilo klinično indicirano, do napredovanja bolezni po merilih RECIST 1.1 ali do nesprejemljive toksičnosti. Kemoterapija v študiji 16113 je vključevala karboplatin ali cisplatin v kombinaciji s paklitakselom ali pemetreksedom z obveznim vzdrževanjem za sheme s pemetreksedom. Stanje tumorja so ocenjevali vsakih 9 tednov od 9. tedna v 1. letu in vsakih 12 tednov od 55. tedna v 2. letu. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). Ključna sekundarna opazovana dogodka, ki ju je ocenila NCP na podlagi meril RECIST 1.1, sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR).

Med 466 bolniki jih je 327 (70 %) imelo tumorje z izraženim PD-L1 ($v \geq 1$ % tumorskih celic). Od teh je bilo v skupini s cemiplimabom in kemoterapijo 217 bolnikov ter v skupini s placebom in kemoterapijo 110 bolnikov. Izhodiščne značilnosti 327 bolnikov s tumorji, ki so imeli izražen PD-L1 v ≥ 1 % tumorskih celic, so bile: mediana starost 62 let (38 % starih 65 let ali več), 83 % moških, 87 % belcev, status zmogljivosti po ECOG 0 16 % in ECOG 1 83 %, anamneza metastaz v možganih 6 %; 51 % bolnikov je bilo trenutnih kadilcev, 34 % nekdanjih kadilcev, 15 % pa jih ni nikoli kadilo (manj kot 100 cigaret v življenju). Značilnosti bolezni so bile: lokalno napredovala (14 %), metastatska (86 %), ploščatocelična histologija (45 %) in neploščatocelična histologija (55 %).

Primarna analiza celotne populacije v študiji je po medianem času spremljanja 16,4 meseca pokazala statistično značilno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na cemiplimab v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi s placebom v kombinaciji s kemoterapijo.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, ki so imeli tumorje z izraženim PD-L1 ≥ 1 %, so prikazani v preglednici 7 ter na slikah 4 in 5.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v študiji 16113 pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (bolniki z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 %)^a

Opazovani dogodki ^a	Cemiplimab in kemoterapija N = 217	Placebo in kemoterapija N = 110
Celokupno preživetje (OS)		
Smrti, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) ^b	21,9 (17,3; NO)	12,6 (10,3; 16,4)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
Učinki, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Delež objektivnega odziva (ORR) (%)		
ORR (95-odstotni IZ) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Delež popolnega odziva (CR)	2,8	0
Delež delnega odziva (PR)	45,2	22,7
Trajanje odziva (DOR)		
Mediana v mesecih ^b (razpon)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

IZ: interval zaupanja, NO: ni ocenjeno, +: trajajoč odziv (datum zamejitve podatkov – 14. junij 2021).

a. Mediano trajanje spremljanja: cemiplimab in kemoterapija: 15,9 meseca, placebo in kemoterapija: 16,1 meseca.

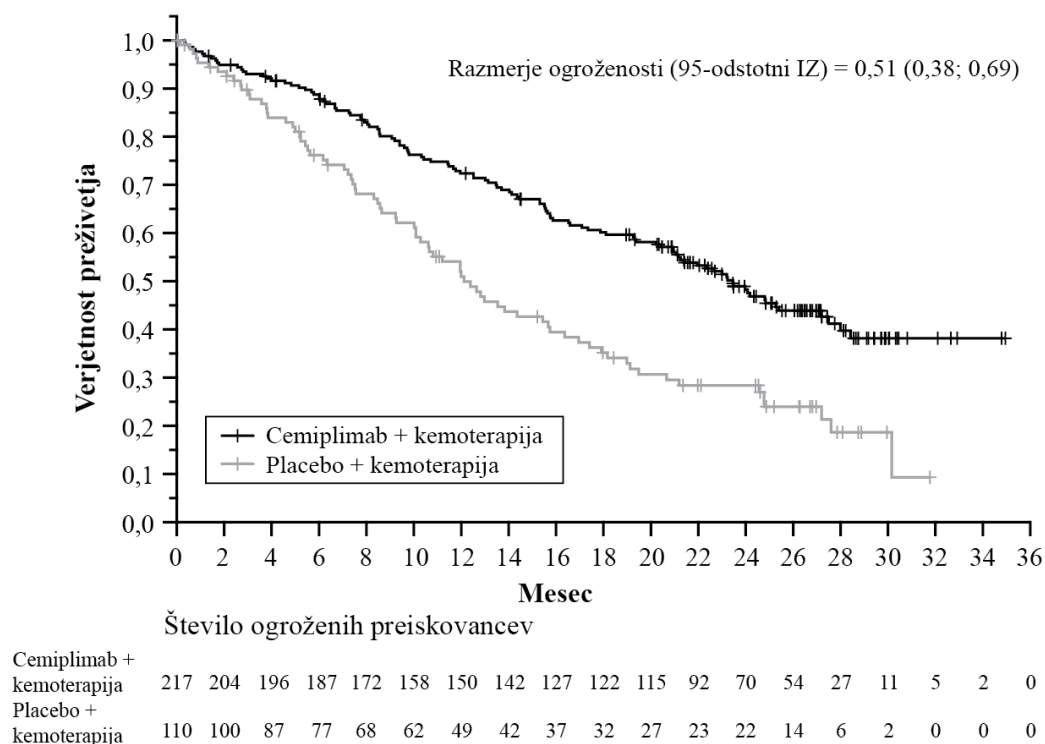
b. Na podlagi Kaplan-Meierjeve metode.

c. Na podlagi stratificiranega modela sorazmernih ogroženosti.

d. Eksaktni interval zaupanja po Clopper-Pearsonu.

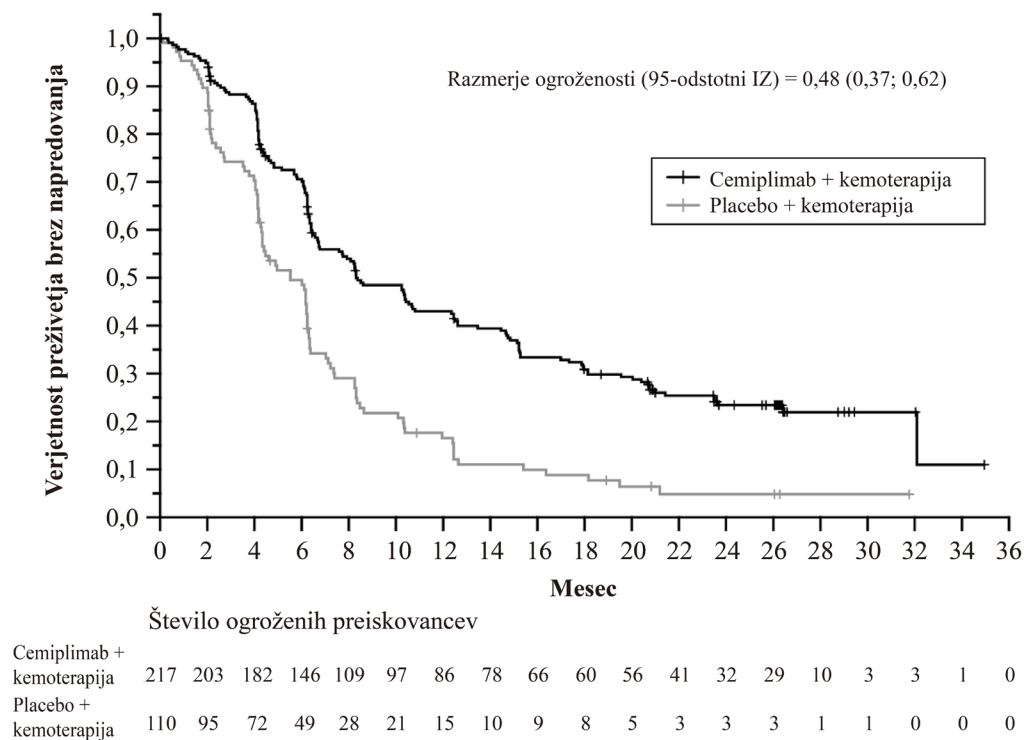
V času vnaprej določene končne analize so imeli bolniki, ki so imeli tumorje z izraženim PD-L1 ≥ 1 % in so bili randomizirani na cemiplimab v kombinaciji s kemoterapijo, po medianem času spremljanja 27,9 meseca še naprej klinično pomembno boljše preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni kot bolniki, ki so prejeli samo kemoterapijo.

Slika 4: OS v študiji 16113 pri NSCLC (bolniki z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 %) – (Končna analiza)^a



^a. Na podlagi končne analize OS (datum zamejitve podatkov – 14. junij 2022).

Slika 5: PFS v študiji 16113 pri NSCLC (bolniki z izraženostjo PD-L1 ≥ 1 %) – (Končna analiza)^a



^a. Na podlagi končne analize PFS (datum zamejitve podatkov – 14. junij 2022).

Rak materničnega vratu

Učinkovitost in varnost cemiplimaba so ocenili pri bolnicah s ponovnim ali metastatskim rakom materničnega vratu, ki so jim tumorji napredovali med zdravljenjem s kemoterapijo na osnovi platine (z bevacizumabom ali brez njega) ali po njej, v randomizirani, odprti multicentrični študiji 1676. Bolnice so vključili ne glede na stanje tumorske izraženosti PD-L1. V študijo niso vključili bolnic z avtoimunsko boleznijo, ki je zahtevala sistemsko zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili v zadnjih 5 letih pred zdravljenjem proti PD-1/PD-L1.

Stratifikacijska faktorja za analizo učinkovitosti sta bila geografska regija (Severna Amerika, Azija, preostali svet) in histologija [ploščatocelična histologija (PCK), adenokarcinom/adenoskvamozna histologija (AK)]. Randomizacija je bila stratificirana tudi glede na to, ali so bolnice predhodno prejemale bevacizumab ali ne, in glede na njihov status zmogljivosti po ECOG. Bolnice so (v razmerju 1 : 1) randomizirali ali na prejetje 350 mg cemiplimaba intravensko na 3 tedne ali intravenske kemoterapije po raziskovalčevi izbiri (pemetreksed, topotekan, irinotekan, gemcitabin ali vinorelbin) do 96 tednov.

Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali dokončanja načrtovanega zdravljenja. Ocenjevanje tumorja so prvih 24 tednov izvajali na 6 tednov, nato pa na 12 tednov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo OS pri PCK in nato v celotni populaciji. Sekundarni opazovani dogodki so obsegali PFS, ORR po merilih RECIST 1.1 in DOR po raziskovalčevi oceni.

Mediana starosti je bila 51 let (razpon: od 22 do 87 let); 63 % je bilo belk, 29 % Azijk, 3,5 % črnk; 49 % je predhodno prejemalo zdravljenje z bevacizumabom, 47 % je imelo status zmogljivosti po ECOG 0 in 53 % status zmogljivosti po ECOG 1; 78 % je imelo PCK in 22 % AK, 94 % je imelo metastatsko bolezen; 57 % je predhodno prejemalo 1 linijo zdravljenja za ponovno ali metastatsko bolezen, 43 % pa predhodno > 1 linijo za ponovno ali metastatsko bolezen. Mediano spremljanje za primarno analizo v celotni populaciji je trajalo 18,2 meseca.

Cemiplimab je v primerjavi s kemoterapijo statistično značilno izboljšal OS tako pri PCK kot v celotni populaciji.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 8 ter na slikah 6 in 7.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti študije 1676 pri raku materničnega vratu

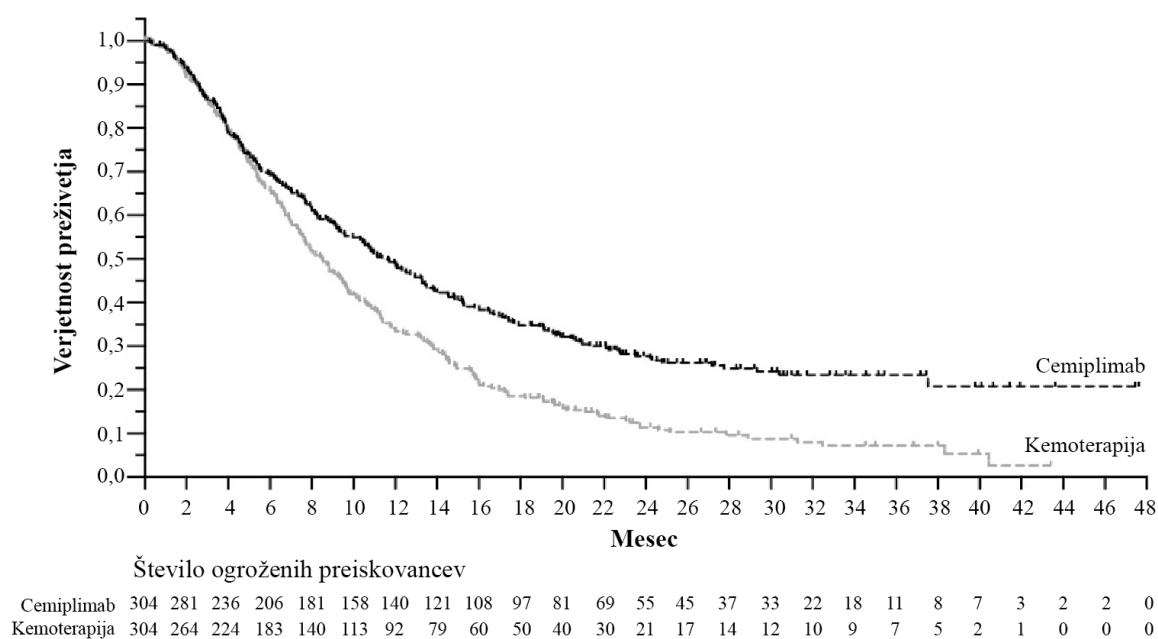
Rezultati učinkovitosti študije 1076 pri lardu materničnega vratu				
	Ploščatocelična histologija (PCK) (N = 477)		Celotna populacija (N = 608)	
Opazovani dogodki učinkovitosti	Cemiplimab 350 mg na 3 tedne (n = 239)	Kemoterapija (n = 238)	Cemiplimab 350 mg na 3 tedne (n = 304)	Kemoterapija (n = 304)
Celokupno preživetje (OS) ^a				
Smrti, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) ^b	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
Vrednost p ^d	0,00306		0,00011	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) ^a				
Dogodki, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Mediana v mesecih (95-odstotni IZ) ^b	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
Vrednost p ^d	0,00026		0,00048	

Delež objektivnega odziva (%) ^a				
ORR (95-odstotni IZ) ^c	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Trajanje odziva (DOR) ^a	N = 42	N = 16	N = 50	N = 19
Mediana (meseci) ^b (95-odstotni IZ)	16,4 (12,4; NO)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NO)	6,9 (5,1; 7,7)

- a. Mediano trajanje spremljanja: 18,2 meseca. (čas zamejitve podatkov – 4. januar 2021).
b. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.
c. Na podlagi stratificiranega modela sorazmernih ogroženosti, stratificiranega po histologiji in geografski regiji.
d. Enostranska vrednost p na podlagi stratificiranega modela sorazmernih ogroženosti (cemiplimab v primerjavi s kemoterapijo).
e. Na podlagi Clopper-Pearsonovega eksaktnega intervala zaupanja.

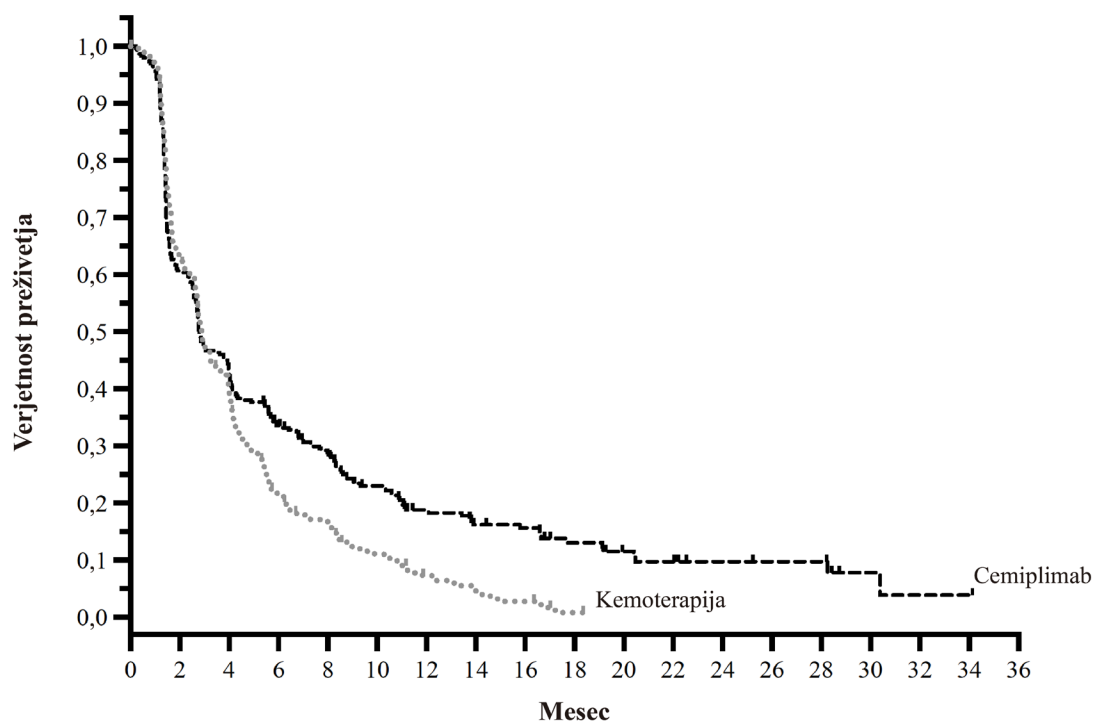
V posodobljeni analizi OS (čas zamejitve podatkov 4. januar 2021) je pri medianem trajanju spremljanja 30,2 meseca cemiplimab pokazal nadaljnjo korist pri preživetju v primerjavi s kemoterapijo (ROg – razmerje ogroženosti): 0,66, 95-odstotni IZ [0,55, 0,79]) (glejte sliko 6).

Slika 6: OS v študiji 1676 pri raku materničnega vratu – celotna populacija (posodobljena analiza)^a



- a. Na osnovi rezultatov posodobljene analize OS, ki je bila izvedena eno leto po primarni analizi.

Slika 7: PFS v študiji 1676 pri raku materničnega vratu – celotna populacija (primarna analiza)



Število ogroženih preiskovancev

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

Analize podskupin:

V analizi celokupnega preživetja v podskupinah glede na histologijo na podlagi posodobljene eksplorativne analize OS je bilo ROg za skupino s PCK 0,69 (95-odstotni IZ: 0,56, 0,85) in za skupino z AK 0,55 (95-odstotni IZ: 0,36, 0,81).

Opravljen je bila eksplorativna analiza preživetja v podskupinah glede na stanje izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah (TC) z uporabo preizkusa za klinična preskušanja (preizkus VENTANA PD-L1 SP263 Assay). Od 608 vključenih bolnic je 42 % bolnic imelo vzorce, ki so jih testirali glede PD-L1. Med temi vzorci jih je 64 % imelo PD-L1 ≥ 1 % in 36 % PD-L1 < 1 %. Pri posodobljeni eksplorativni analizi OS z mediano trajanja spremljanja 30,2 meseca je bilo ROg za skupino s PD-L1 ≥ 1 % 0,70 (95-odstotni IZ: 0,48, 1,01) in za skupino s PD-L1 < 1 % 0,85 (95-odstotni IZ: 0,53, 1,36).

Starejša populacija

Monoterapija

Od 1281 bolnikov, zdravljenih s cemiplimabom v monoterapiji v kliničnih študijah, je bilo 52,2 % (669/1281) mlajših od 65 let, 25,9 % (332/1281) je bilo starih od 65 do manj kot 75 let in 21,9 % (280/1281) je bilo starih 75 let ali več.

Med starejšimi in mlajšimi bolniki na splošno niso opazili razlik v učinkovitosti. Pojavil se je trend višje pogostnosti resnih neželenih učinkov in prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov pri bolnikih, starih 65 let in več, v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let, ki so bili zdravljeni s cemiplimabom v monoterapiji.

Kombinirano zdravljenje

Od 312 bolnikov, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo, je bilo 59 % (184/312) mlajših od 65 let, 35,3 % (110/312) od 65 do manj kot 75 let in 5,8 % (18/312) 75 let ali več.

V splošnem niso ugotovili razlik glede varnosti in učinkovitosti med starejšimi in mlajšimi bolniki, ki so bili zdravljeni s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine.

Pediatrična populacija

Učinkovitost, varnost in farmakokinetiko cemiplimaba so ocenili v študiji 1690 pri 57 pediatričnih in mlajših odraslih bolnikih z recidivnimi ali refraktarnimi solidnimi tumorji in tumorji CŽS, novo diagnosticiranim difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (DIPG – diffuse intrinsic pontine glioma)), novo diagnosticiranim gliomom visoke stopnje (HGG – high-grade glioma) ali recidivnim HGG. Odprta, multicentrična študija je bila sestavljena iz dveh faz, 1. faze in faze učinkovitosti, ki sta potekali vzporedno.

V 1. fazi so varnost in farmakokinetiko monoterapije s cemiplimabom ocenili pri 25 bolnikih (starih od 0 do manj kot 18 let): 8 bolnikov z recidivnimi ali refraktarnimi solidnimi tumorji in 17 bolnikov z recidivnimi ali refraktarnimi tumorji centralnega živčnega sistema. Šestnajst bolnikov s solidnim tumorjem ali tumorjem centralnega živčnega sistema je prejelo cemiplimab v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna, 9 bolnikov s tumorji centralnega živčnega sistema pa je prejelo cemiplimab v odmerku 4,5 mg/kg vsaka 2 tedna. V fazi učinkovitosti so učinkovitost in varnost cemiplimaba v kombinaciji z radioterapijo ocenili pri 32 bolnikih (3 do 25 let) s tumorji centralnega živčnega sistema: 11 bolnikov z novo diagnosticiranim DIPG, 12 bolnikov z novo diagnosticiranim HGG in 9 bolnikov z recidivnim HGG. Vsi bolniki, stari 12 let in več, so prejeli cemiplimab v odmerku 3 mg/kg, bolniki, stari od 3 do manj kot 12 let, pa so prejeli cemiplimab v odmerku 4,5 mg/kg vsaka 2 tedna. Cemiplimab so dajali v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

Učinkovitost cemiplimaba v kombinaciji z radioterapijo v preiskovanih populacijah ni bila ugotovljena, saj izboljšanje celokupnega preživetja ali preživetja brez napredovanja bolezni v primerjavi s preteklimi podatki ni bilo dokazano.

Novih tveganj ali varnostnih signalov niso opredelili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki o koncentracijah pri 1063 bolnikih z različnimi čvrstimi tumorji, ki so prejeli cemiplimab intravensko, so bili združeni s FK-analizo populacije.

S 350 mg na 3 tedne je bila povprečna koncentracija cemiplimaba v stanju dinamičnega ravnovesja C_{trough} 59 mg/l, koncentracija ob koncu infuzije (C_{max}) pa 171 mg/l. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena po približno 4 mesecih zdravljenja.

Izpostavljenost cemiplimabu je pri bolnikih s parenhimskimi tumorji v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi 350 mg na 3 tedne in 3 mg/kg na 2 tedna podobna.

Pri bolnikih z visokim tveganjem PCKK so bile povprečne simulirane koncentracije izračunane z uporabo posodobljenega populacijskega FK modela in 1000 virtualnimi bolniki na režim. Pri teh bolnikih je bila pri odmerku 350 mg vsake 3 tedne v 12 tednih, ki mu je sledil odmerek 700 mg vsakih 6 tednov v dodatnih 36 tednih, povprečna koncentracija cemiplimaba v stanju dinamičnega ravnovesja med C_{trough} 52,5 mg/l in koncentracijo ob koncu infuzije (C_{max}) 233 mg/l, medtem ko je pri odmerku 350 mg vsake 3 tedne 48 tednov povprečna koncentracija cemiplimaba v stanju dinamičnega ravnovesja znašala med C_{trough} 66,3 mg/l in koncentracijo ob koncu infuzije (C_{max}) 154 mg/l.

Absorpcija

Cemiplimab se uporablja intravensko, zato je biološka uporabnost popolna.

Porazdelitev

Cemiplimab se porazdeli predvsem v žilju in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je 5,9 litra. Mediana T_{max} nastopi ob koncu 30-minutne infuzije.

Biotransformacija

Cemiplimab je beljakovina, zato specifičnih študij presnove niso izvedli. Pričakovati je, da se cemiplimab razgradi v majhne peptide in posamezne aminokisline.

Izločanje

Očistek cemiplimaba je ob uporabi odmerkov od 1 mg/kg do 10 mg/kg na dva tedna linearen. Po prvem odmerku je očistek cemiplimaba približno 0,25 l/dan. Po vsem sodeč se celotni očistek sčasoma zmanjša za približno 11 %, tako da je očistek v stanju dinamičnega ravnovesja (CL_{ss}) 0,22 l/dan; zmanjšanje očistka ne velja za klinično pomembno. Razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja je znotraj odmernega intervala 22 dni.

Linearnost/nelinearnost

Ob odmernih shemah od 1 mg/kg do 10 mg/kg na dva tedna je farmakokinetika cemiplimaba linearna in sorazmerna odmerku; to nakazuje nasičenje sistemske poti, v katero je vključeno ciljno mesto.

Posebne populacije bolnikov

Populacijska FK analiza kaže, da naslednji dejavniki ne vplivajo klinično pomembno na izpostavljenost cemiplimabu: starost, spol, telesna masa, rasa, vrsta raka, koncentracija albumina, okvara ledvic in blaga do zmerna okvara jeter.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih je bila ocenjena na osnovi posodobljenega populacijskega farmakokinetičnega modela, ki vključuje farmakokinetične podatke 1227 odraslih bolnikov z različnimi solidnimi tumorji, ki so prejeli intravensko monoterapijo s cemiplimabom, združene s farmakokinetičnimi podatki 55 pediatričnih in mlajših odraslih bolnikov, starih od 1 do 24 let, ki so prejeli cemiplimab intravensko, v odmerku 3 mg/kg oz. 4,5 mg/kg vsaka 2 tedna, z radioterapijo ali brez nje. Izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih je bila primerljiva z izpostavljenostjo pri odraslih, ki so prejeli cemiplimab intravensko 350 mg vsake 3 tedne, pri čemer je bila nekoliko večja pri pediatričnih bolnikih, starih od 0 do manj kot 12 let, ki so prejeli 4,5 mg/kg vsaka 2 tedna. Na splošno sta bili najnižja predvidena mediana vrednosti $C_{trough,ss}$ in najvišja vrednost $C_{max,ss}$ za vse pediatrične bolnike znotraj opazovanega razpona za odrasle bolnike, ki so prejeli 350 mg intravensko vsake 3 tedne.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na izpostavljenost cemiplimabu so ocenili s populacijsko FK analizo pri bolnikih z blago (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min, n = 396), zmerno (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min, n = 166) ali hudo (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min, n = 7) okvaro ledvic. Med bolniki z okvaro ledvic in bolniki z normalnim delovanjem ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti cemiplimabu. Cemiplimab ni raziskan pri bolnikih z očistkom kreatinina < 21 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na izpostavljenost cemiplimabu so ovrednotili s populacijsko FK analizo pri bolnikih z blago okvaro jeter (n = 22) (celokupni bilirubin več kot 1,0- do 1,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN] in kakršna koli vrednost aspartat-aminotransferaze [AST]) ter bolnikih z zmerno okvaro jeter (n = 3) (celokupni bilirubin več kot 1,5-kratna ZMN do 3,0-kratna ZMN) in brez AST. Klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti cemiplimabu v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter niso ugotovili. Cemiplimab ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter ni dovolj, da bi omogočali oblikovanje priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij za testiranje karcinogenosti ali genotoksičnosti cemiplimaba niso izvedli. S cemiplimabom niso izvedli študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih (glejte poglavje 4.6). Kot je opisano v literaturi, igra signalna pot PD-1/PD-L1 vlogo pri ohranjanju nosečnosti z vzdrževanjem imunske tolerance, in študije so pokazale, da blokada receptorja PD-1 povzroči zgodnjo prekinitev nosečnosti.

Pri miših in pri opicah so ob omejeni izraženosti PD-L1 (zaradi izbitja [»knock-out«] ali monoklonskih protiteles proti PD-1/PD-L1) ugotovili povečanje spontanih splavov in/ali resorpcij zarodka. Ti dve živalski vrsti imata med materjo in plodom podoben spoj, kot je pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev monoklorid monohidrat
Saharoza
L-prolin
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
4 leta

Po odprtju

Ko je zdravilo enkrat odprto, ga je treba nemudoma razredčiti in infundirati (za navodila o redčenju zdravila pred jemanjem glejte poglavje 6.6).

Po pripravi infuzije

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana na naslednji način:

- na sobni temperaturi do 25 °C za ne več kot 8 ur od priprave infuzije do konca infundiranja zdravila.
ali
- v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C za ne več kot 10 dni od časa priprave infuzije do konca infundiranja zdravila. Pred uporabo pustite, da se razredčena raztopina ogreje na sobno temperaturo.

Ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala
Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo LIBTAYO je na voljo v 10-mililitrskih vialah iz prozornega stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s FluoroTecom, in pečatno zaporko s snemnim gumbom.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava in dajanje

- Zdravilo pred dajanjem preglejte glede delcev ali obarvanja. Zdravilo LIBTAYO je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do bledorumena raztopina, ki lahko vsebuje prosojne ali bele delce v sledovih.
- Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje druge delce razen prosojnih do belih delcev v sledovih, vialo zavrzite.
- Viale ne stresajte.
- Izvlecite 7 ml (350 mg) iz vial zdravila LIBTAYO in zdravilo prenesite v intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Raztopine ne stresajte. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 1 mg/ml in 20 mg/ml. Za odmerke po 700 mg uporabite 2 viali.
- Zdravilo LIBTAYO se daje v intravenski infuziji v obdobju 30 minut po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, apirogen filter (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov).
- Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.

Zdravilo LIBTAYO je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1376/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. junij 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 01. julij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irsko

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila LIBTAYO na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo LIBTAYO na trgu, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo LIBTAYO, in vsi bolniki/skrbniki, ki ga bodo predvidoma uporabljali, imeli dostop ali prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- **Kartico za bolnika**

- **Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Opozorilo zdravnikom, ki kadar koli zdravijo bolnika (vključno s primeri nujnega zdravljenja), da bolnik prejema zdravilo LIBTAYO.
- Opis glavnih znakov ali simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije, imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo, nefritis in drugi imunsko pogojeni neželeni učinki) in z infundiranjem povezanih reakcij ter navedbo o pomenu takojšnjega obveščanja lečečega zdravnika v primeru pojava teh simptomov.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo LIBTAYO.
- Opozorilo o tem, kako pomembno je, da bolnik ne poskuša sam zdraviti nobenih simptomov, ne da bi se prej posvetoval z zdravnikom.
- Opomnik, naj ima bolnik kartico za bolnika vedno pri sebi in naj jo pokaže na vseh obiskih pri drugih zdravstvenih delavcih razen pri zdravniku, ki je zdravilo predpisal (npr. zdravstveni delavci nujne medicinske pomoči).
- Opomnik, da lahko bolnik o vseh znanih ali domnevnih neželenih učinkih zdravila poroča tudi lokalnim regulatornim organom.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
cemiplimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter vsebuje 50 mg cemiplimaba.
Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, L-prolin, polisorbit 80, saharoza in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
350 mg/7 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1376/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NALEPKA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

LIBTAYO 350 mg sterilni koncentrat
cemiplimab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

350 mg/7 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje cemiplimab

Preden boste prejeli zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate med zdravljenjem vedno pri sebi kartico za bolnika.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LIBTAYO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LIBTAYO
3. Kako boste prejeli zdravilo LIBTAYO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LIBTAYO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LIBTAYO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo LIBTAYO je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino cemiplimab. Cemiplimab je monoklonsko protitelo.

Zdravilo LIBTAYO se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- vrsto kožnega raka, ki se imenuje napredovali ploščatocelični karcinom kože (PCKK),
- vrsto kožnega raka, ki se imenuje napredovali bazalnocelični karcinom (BCK), katerega so pri vas zdravili z zaviralcem signalne poti Hedgehog, vendar zdravljenje ni dobro delovalo oziroma prenašanje zdravila ni bilo dobro,
- vrsto pljučnega raka, ki se imenuje napredovali nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC),
- vrsto raka, imenovano rak materničnega vratu, ki se je poslabšal med kemoterapijo ali po njej.

Zdravilo LIBTAYO se uporablja po operaciji za odstranitev PCKK, da se prepreči ponovitev raka (adjuvantno zdravljenje).

Zdravilo LIBTAYO se za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka lahko uporablja v kombinaciji s kemoterapijo. Pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo za specifično kemoterapijo, ki jo morda prejimate. Če imate dodatna vprašanja glede teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo LIBTAYO deluje tako, da telesnemu imunskemu sistemu pomaga premagati raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LIBTAYO

Zdravila LIBTAYO ne smete dobiti:

- če ste alergični na cemiplimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če menite, da ste alergični, ali niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, preden boste dobili zdravilo LIBTAYO.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila LIBTAYO se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate kakšno avtoimunsko bolezen (avtoimunske bolezni so bolezni, pri katerih telo napade svoje lastne celice),
- če imate presajen organ, ali ste imeli oziroma imate načrtovano presaditev kostnega mozga od druge osebe (alogenška presaditev hematopoetskih matičnih celic),
- če imate težave s pljuči ali dihanjem,
- če imate težave z jetri,
- če imate težave z ledvicami,
- če imate sladkorno bolezen,
- če imate kakšno drugo bolezen.

Zdravilo LIBTAYO deluje na vaš imunski sistem. Povzroči lahko vnetje v delih telesa. Tveganje za te neželene učinke je lahko večje, če že imate avtoimunsko bolezen (stanje, pri katerem telo napada svoje celice). Doživite lahko tudi pogoste izbruhe avtoimunske bolezni, ki pa so večinoma blagi.

Če kaj od naštetega velja za vas, ali niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo LIBTAYO.

Bodite pozorni na neželene učinke

Zdravilo LIBTAYO lahko povzroči nekatere resne neželene učinke; če se pojavijo, morate o njih nemudoma obvestiti zdravnika. Težave se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem, pa tudi po zaključku zdravljenja. Pojavi se vam lahko več neželenih učinkov istočasno.

Med temi resnimi neželenimi učinki so:

- težave s kožo,
- težave s pljuči (pnevmonitis),
- težave s črevesom (kolitis),
- težave z jetri (hepatitis),
- težave s hormonskimi žlezami – zlasti s ščitnico, nadledvičnimi žlezami in trebušno slinavko,
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (kislino v krvi zaradi sladkorne bolezni),
- težave z ledvicami (nefritis in odpoved ledvic),
- težave z osrednjim živčevjem (na primer meningitis),
- z infundiranjem povezane reakcije,
- težave z mišicami (vnetje mišic, imenovano miozitis),
- vnetje srčne mišice (miokarditis),
- bolezen, pri kateri imunski sistem tvori preveč sicer normalnih celic za boj proti okužbam, imenovanih histiociiti in limfociti; to lahko povzroči različne simptome (hemofagocitna limfohistiocitoza) (za seznam znakov in simptomov glejte »Možni neželeni učinki«),
- vnetje trebušne slinavke, kar lahko vključuje bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje in bruhanje (pankreatitis),
- težave v drugih delih telesa (glejte »Možni neželeni učinki«).

Medtem ko prejimate zdravilo LIBTAYO, bodite pozorni na te neželene učinke. Glejte poglavje 4, »Možni neželeni učinki«. Če se vam pojavi kateri od teh neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik vam lahko da še druga zdravila za preprečitev še hujših reakcij in za zmanjšanje vaših simptomov. Lahko tudi odloži vaš naslednji odmerek zdravila LIBTAYO ali vaše zdravljenje s tem zdravilom zaključi.

Otroci in mladostniki

Zdravila LIBTAYO se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo LIBTAYO

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste kadar koli jemali katero od naslednjih zdravil:

- zdravilo za zdravljenje raka, imenovano idelalisib;
- zdravila, ki oslabijo imunski sistem – primer takšnih zdravil so kortikosteroidi, na primer prednizon. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila LIBTAYO. A ko boste že prejeli zdravljenje z zdravilom LIBTAYO, vam bo zdravnik morda dal kortikosteroide za zmanjšanje neželenih učinkov, ki se vam lahko pojavijo z zdravilom LIBTAYO.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

- Zdravilo LIBTAYO lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom LIBTAYO zanosite, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika.
- Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovit način kontracepcije za preprečitev nosečnosti:
 - medtem ko prejimate zdravljenje z zdravilom LIBTAYO in
 - vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku.
- Z zdravnikom se posvetujte o načinu kontracepcije, ki jo morate uporabljati v tem času.

Dojenje

- Če dojite ali nameravate dojiti, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.
- Med zdravljenjem z zdravilom LIBTAYO in vsaj še 4 mesece po njegovem zadnjem odmerku ne smete dojiti.
- Ni znano, ali zdravilo LIBTAYO prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo LIBTAYO le malo vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev ali sploh ne vpliva nanjo. Če se počutite utrujene, ne upravljajte vozil in strojev, dokler se ne počutite boljše.

Zdravilo LIBTAYO vsebuje L-prolin

To zdravilo vsebuje 105 mg L-prolina v vsaki 7-ml viali, kar je enako 15 mg/ml. L-prolin je lahko škodljiv za bolnike s hiperprolinemijo, redko gensko boleznijo, pri kateri se L-prolin kopiči v telesu. Če imate vi hiperprolinemijo, ne uporabljajte tega zdravila, razen če vam ga je svetoval zdravnik.

Zdravilo LIBTAYO vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 14 mg polisorbata 80 v vsaki 7-ml viali, kar je enako 2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate kakršno koli alergijo, obvestite svojega zdravnika.

3. Kako boste prejeli zdravilo LIBTAYO

- Zdravilo LIBTAYO vam bodo dali v bolnišnici ali ambulantni pod nadzorstvom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.
- Zdravilo LIBTAYO se daje z intravensko infuzijo (»kapalno«) v veno.
- Infundiranje bo trajalo približno 30 minut.

Koliko zdravila boste prejeli

Zdravilo LIBTAYO se običajno daje v odmerku 350 mg na vsake 3 tedne.

Za preprečevanje ponovitve PCKK po operaciji se lahko zdravilo daje v odmerku 350 mg na 3 tedne v obdobju 48 tednov ali v odmerku 350 mg na 3 tedne v obdobju 12 tednov, sledijo pa odmerki 700 mg na 6 tednov v skupnem obdobju 48 tednov.

Zdravnik bo določil, koliko zdravila LIBTAYO boste potrebovali in kolikokrat.

Zdravnik bo med zdravljenjem zaradi določenih neželenih učinkov opravil preiskave krvi.

Če izpustite obisk pri zdravniku

Čim prej pokličite zdravnika, da se boste dogovorili za drug obisk. Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali dobivati zdravilo LIBTAYO

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom LIBTAYO, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. S prenehanjem zdravljenja namreč lahko preneha tudi učinek zdravila.

Kartica za bolnika

Informacije, ki jih vsebuje to navodilo za uporabo, boste našli tudi na kartici za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Pomembno je, da to kartico za bolnika shranite in jo pokažete svojemu partnerju/partnerki ali tistim, ki skrbijo za vas.

Če imate o svojem zdravljenju kakšna vprašanja, se pogovorite z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami pogovoril o neželenih učinkih in vam bo pojasnil tveganja in koristi zdravljenja.

Zdravilo LIBTAYO deluje na imunski sistem in lahko povzroči vnetje v različnih delih telesa (glejte bolezni in motnje, našteje pod naslovom »Bodite pozorni na neželene učinke« v poglavju 2). Vnetje lahko v telesu povzroči resno škodo in lahko je potrebno zdravljenje ali prenehanje uporabe zdravila LIBTAYO. Nekatere vnetne bolezni lahko celo povzročijo smrt.

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če imate katerega od naslednjih znakov ali simptomov, ali če se vam kateri od njih poslabša:

- **Težave s kožo**, na primer izpuščaj ali srbenje, mehurje na koži ali razjede v ustih ali na drugih sluznicah.
- **Težave s pljuči (pnevmonitis)**, na primer novonastali kašelj ali poslabšanje kašlja, ali kratko sapo ali bolečine v prsih.
- **Težave s črevesjem (kolitis)**, na primer pogosto drisko (pogosto s krvjo ali sluzjo), pogostejše iztrebljanje kot po navadi, črno ali smolasto blato in močne bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha.
- **Težave z jetri (hepatitis)**, na primer porumenelost kože ali očesnih beločnic, huda slabost (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, bolečine na desni strani trebuha, zaspanost, temen urin (takšne barve kot čaj), večjo nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam kot po navadi in manjši občutek lakote kot po navadi.
- **Težave s hormonskimi žlezami**, na primer glavobol, ki ne mine, ali nenavaden glavobol, hitro bitje srca, močnejše znojenje, večji občutek mraza ali toplote kot po navadi, huda utrujenost, omotica ali omedlevica, povečanje ali zmanjšanje telesne mase, večji občutek lakote ali žeje kot po navadi, izpadanje las, zaprtost, znižanje tona vašega glasu, zelo nizek krvni tlak, odvajanje

večje količine urina kot po navadi, slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, spremembe razpoloženja ali vedenja (npr. zmanjšana spolna sla, razdražljivost ali pozabljivost).

- **Simptomi sladkorne bolezni tipa 1 ali diabetične ketoacidoze**, vključno z večjo lakoto ali žejo kot po navadi, potrebo po pogostejšem uriniranju, izgubo telesne mase, utrujenostjo, slabostjo v želodcu (siljenje na bruhanje), bolečino v trebuhu, hitrim in globokim dihanjem, zmedenostjo, neobičajno zaspanostjo, sladkim zadahom izdihanega zraka, sladkim ali kovinskim okusom v ustih ali spremenjenim vonjem urina ali znoja.
- **Težave z ledvicami (nefritis in odpoved ledvic)**, na primer manj pogosto odvajanje urina kot po navadi, kri v urinu, otekanje gležnjev in manjši občutek lakote kot po navadi.
- **Reakcije, povezane z infundiranjem (včasih so lahko hude ali življenjsko nevarne)**, na primer mrzlico, tresenje ali zvišano telesno temperaturo, srbenje ali izpuščaj, zardevanje ali oteklost obraza, kratko sapo ali piskajoče dihanje, omotičnost ali občutek omedlevice ter bolečine v hrbtu ali vratu, slabost, bruhanje ali bolečina v trebuhu.
- **Težave v drugih delih telesa**, na primer:
 - **Težave z živčevjem**, na primer glavobol ali togost vratu, zvišana telesna temperatura, utrujenost ali šibkost, mrzlica, bruhanje, zmedenost, težave s spominom ali zaspanost, napadi krčev (konvulzije), videnje ali slisanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), huda mišična šibkost, mravljinčenje, omrtvičenost, šibkost ali pekoče bolečine v rokah ali nogah, ohromelost okončin.
 - **Težave z mišicami in sklepi**, na primer bolečine v sklepih ali otekanje sklepov, bolečine v mišicah, šibkost ali togost mišic.
 - **Težave z očmi**, na primer spremembe vida, bolečine v očeh in pordelost oči, občutljivost na svetlobo.
 - **Težave s srcem in krvnim obtokom**, na primer spremembe srčnega utripa, hitro bitje srca, občutek preskakovanja ali razbijanja srca, bolečine v prsih, kratka sapa.
 - **Drugo**: suhost številnih delov telesa, od ust do oči, nosa, žrela in povrhnjih plasti kože, podplutbe ali krvavitve na koži, povečanje jeter in/ali vranice, povečanje bezgavk.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so prejeli samo cemiplimab, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek utrujenosti,
- bolečine v mišicah ali v kosteh,
- izpuščaj,
- driska (redko blato),
- zmanjšano število rdečih krvnih celic,
- slabost,
- manjši občutek lakote,
- srbenje,
- zaprtje,
- kašelj,
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina),
- vnetje zgornjih dihal.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje,
- težko dihanje,
- povišana telesna temperatura,
- vnetje sečil,
- glavobol,
- oteklost (edemi),
- težave s ščitnico (hipertiroidizem ali hipotiroidizem),

- visok krvni tlak,
- zvišanje jetrnih encimov v krvi,
- zaplate debele, luskaste ali krastave kože (aktinična keratoza),
- kašelj, vnetje pljuč,
- z infundiranjem povezane reakcije,
- vnetje jeter,
- vnetje črevesja (driska, intenzivnejše delovanje črevesja kot sicer, črno ali katranasto blato, hude bolečine v trebuhu (abdomnu) ali občutljivost),
- vnetje v ustih,
- nenormalen izvid preiskave delovanja ledvic,
- vnetje živcev, ki povzroči mravljinčenje, omrtvičenost, šibkost ali pekoče bolečine v rokah ali nogah,
- vnetje ledvic.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolečine v sklepih, oteklost sklepov, poliartritis in nabiranje tekočine v sklepih (efuzija v sklepih),
- podplutbe ali krvavitve na koži,
- vnetje ščitnice,
- vnetje srčne mišice, ki se lahko pokaže kot kratka sapa, neredno bitje srca, občutek utrujenosti ali bolečine v prsih,
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez,
- šibkost mišic,
- vnetje hipofize, ki leži na spodnji strani možganov,
- vnetje mrežnice, ki prekriva srce,
- suhost številnih delov telesa, od ust do oči, nosa, žrela in povrhnjih plasti kože,
- vnetje mišic, lahko z bolečinami v mišicah ali šibkostjo mišic (miozitis); lahko je povezano z izpuščajem (dermatomiozitis),
- vnetje želodčne sluznice,
- bolečine v mišicah ali okorelost (revmatska polimialgija),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis). Znaki in simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu (abdomnu), siljenje na bruhanje in bruhanje.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- vnetje ovojnic možganov in hrbtenjače, do česar lahko pride zaradi okužbe,
- sladkorna bolezen tipa 1, ki lahko povzroči večjo lakoto ali žejo kot po navadi, potrebo po pogostejšem uriniranju, izgubo telesne mase in utrujenost ali diabetično ketoacidozo,
- bolečine v očesu, draženje, srbenje ali pordelost oči, vnetje, zamegljen vid, neprijetna občutljivost na svetlobo (uveitis in keratitis),
- začasno vnetje živcev, ki povzroči bolečine, šibkost in ohromelost okončin,
- motnja, pri kateri mišice postanejo šibke in se zlahka utrudijo, bolečine v mišicah

Drugi poročani neželeni učinki (pogostnost neznana):

- zavrnitev presadka organa,
- vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha,
- hemofagocitna limfohistiocitoza. Bolezen, pri kateri imunski sistem tvori preveč sicer normalnih celic za boj proti okužbam, imenovanih histioci in limfociti. Med simptomi so lahko povečanje jeter in/ali vranice, izpuščaji na koži, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, hitro pojavljanje podplutb in težave z ledvicami in srcem;
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten);

- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom v kombinaciji s kemoterapijo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšano število rdečih krvnih celic
- izpadanje las
- bolečine v mišicah ali bolečine v kosteh
- navzea
- utrujenost
- vnetje živcev, ki povzroči mravljinčenje, omrtvičenost, šibkost ali pekoče bolečine v rokah ali nogah
- visok krvni sladkor
- manjši občutek lakote
- zvišanje jetrnih encimov v krvi
- zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev)
- zaprtje
- zmanjšano število trombocitov
- težko dihanje
- izpuščaj
- bruhanje
- hujšanje
- težave s spanjem
- driska (redko blato)
- nizka koncentracija beljakovine, imenovane »albumin«, v krvi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- nenormalen izvid preiskave delovanja ledvic
- težave s ščitnico (hipertiroidizem in hipotiroidizem)
- kašelj, vnetje pljuč
- srbenje
- vnetje ledvic
- vnetje črevesja (driska, intenzivnejše delovanje črevesja kot običajno, črno ali katranasto blato, hude bolečine v trebuhu (abdomnu) ali občutljivost)
- bolečine v sklepih, oteklost sklepov, poliartritis in izliv tekočine v sklepih

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje ščitnice
- z infundiranjem povezane reakcije
- sladkorna bolezen tipa 1, ki lahko povzroči večjo lakoto ali žejo kot običajno, potrebo po pogostejšem uriniranju, izgubo telesne teže in utrujenost

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali (neznana pogostnost):

- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila LIBTAYO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana na naslednji način:

- pri sobni temperaturi do 25 °C, vendar največ 8 ur od priprave do konca infundiranja. ali
- v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, vendar največ 10 dni od priprave infuzije do konca infundiranja. Pred uporabo pustite, da razredčena raztopina doseže sobno temperaturo.

Neporabljenega ostanka raztopine za infundiranje ne hranite za poznejšo uporabo. Neporabljenega dela raztopine za infundiranje se ne sme ponovno uporabiti in ga je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LIBTAYO

Učinkovina je cemiplimab:

- En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba.
- Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml koncentrata.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, L-prolin, saharoza, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila LIBTAYO in vsebina pakiranja

Zdravilo LIBTAYO koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat) je na voljo kot bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena sterilna raztopina, ki lahko vsebuje prosojne ali bele delce v sledovih.

Ena škatla vsebuje 1 stekleno vialo s 7 ml koncentrata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

One Warrington Place,

Dublin 2, D02 HH27

Irska

Proizvajalec

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park

Limerick

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC

Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB

Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.

Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC

Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.

Tel: 800 050 148

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft

Tel.: 06-809-93029

Danmark

Regeneron Ireland DAC

Tlf: 80 20 03 57

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: 80065169

Deutschland

Regeneron GmbH

Tel.: 0800 330 4267

Nederland

Regeneron Ireland DAC

Tel: 0800 020 0943

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ

Tel: 800 004 4845

Norge

Regeneron Ireland DAC

Tlf: 8003 15 33

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Τηλ: 00800 44146336

Österreich

Regeneron Ireland DAC

Tel: 01206094094

España

Regeneron Spain S.L.U.

Tel: 900031311

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.

Tel.: 800 080 691

France

Regeneron France SAS

Tél: 080 554 3951

Portugal

Regeneron Ireland DAC

Tel: 800783394

Hrvatska

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

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo

Priprava

- Zdravilo pred aplikacijo preglejte glede delcev ali obarvanja. Zdravilo LIBTAYO je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do blede rumena raztopina, ki lahko vsebuje prosojne ali bele delce v sledovih.
- Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje druge delce razen prosojnih do belih delcev v sledovih, vialo zavrzite.
- Vialo ne stresajte.
- Iz vialo zdravila LIBTAYO izvlecite 7 ml (350 mg) in jih prenesite v intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Raztopine ne stresajte. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 1 mg/ml in 20 mg/ml. Za odmerke po 700 mg uporabite 2 viali.
- Zdravilo LIBTAYO je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Shranjevanje razredčene raztopine

Zdravilo LIBTAYO ne vsebuje konzervansov.

Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana na naslednji način:

- na sobni temperaturi do 25 °C, vendar največ 8 ur od priprave infuzije do konca infundiranja zdravila.
- ali
- v hladilniku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, vendar največ 10 dni od časa priprave infuzije do konca infundiranja. Pred uporabo pustite, da razredčena raztopina doseže sobno temperaturo.

Ne zamrzujte.

Uporaba

- Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v obliki 30-minutne intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen filter (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov).
- Po isti infuzijski liniji ne dajajte istočasno nobenih drugih zdravil.