

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

LIBTAYO 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 50 mg cemiplimab.

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg cemiplimab i 7 ml.

Cemiplimab produceras med rekombinant DNA-teknik i cellkultursuspension från kinesiska hamsterovarianter (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till lätt opalskimrande, färglös till ljusgul lösning med pH 6,0 och en osmolalitet mellan 300 och 360 mmol/kg. Lösningen kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar i en flaska för engångsbruk.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Kutan skivepitelcancer

LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer (mCSCC eller laCSCC) som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning.

#### Basalcellscancer

LIBTAYO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad basalcellscancer (laBCC eller mBCC) vars sjukdom har progredierat medan de stått på hämmare av Hedgehog-signalvägen (HHI) eller som inte tolererar denna typ av läkemedel.

#### Icke-småcellig lungcancer

LIBTAYO som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uttrycker PD-L1 ( $i \geq 50$  % av tumörcellerna), utan EGFR, ALK- eller ROS1-avvikelser och som har:

- lokalt avancerad NSCLC som inte är lämplig för definitiv kemostrålbehandling eller
- metastaserad NSCLC.

#### Livmoderhalscancer

LIBTAYO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller metastaserad livmoderhalscancer och sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad kemoterapi.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla cancer.

### PD-L1-testning av patienter med NSCLC

För behandling med cemiplimab som monoterapi ska patienter väljas baserat på hur tumören uttrycker PD-L1 enligt ett validerat test (se avsnitt 5.1).

### Dosering

#### Rekommenderad dos

Den rekommenderade dosen är 350 mg var tredje vecka givet som en intravenös infusion under 30 minuter.

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet ses.

#### Dosjusteringar

Inga dosminskningar rekommenderas. Doseringen kan behöva skjutas upp eller avbrytas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Rekommenderade justeringar för att hantera biverkningar ges i tabell 1.

Detaljerade riktlinjer för hantering av immunmedierade biverkningar ges i tabell 1 (se även avsnitt 4.4 och 4.8).

**Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar**

Biverkning <sup>a</sup>	Svårighetsgrad <sup>b</sup>	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
<b>Immunmedierade biverkningar</b>			
Pneumonit	Grad 2	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om pneumoniten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 3 eller 4 eller återkommande grad 2	Sätt ut permanent	Startdos på 2 till 4 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Kolit	Grad 2 eller 3	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om kolit eller diarré förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 4 eller återkommande grad 3	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning

Biverkning <sup>a</sup>	Svårighetsgrad <sup>b</sup>	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
<b>Immunmedierade biverkningar</b>			
Hepatit	Grad 2 med ASAT eller ALAT >3 och ≤5×ULN eller totalt bilirubin >1,5 och ≤3×ULN	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om hepatiten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller när ASAT och ALAT når baslinjen efter fullbordad nedtrappning av kortikosteroiden.	
	Grad ≥3 med ASAT eller ALAT >5×ULN eller totalt bilirubin >3×ULN	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Hypotyreos	Grad 3 eller 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja lämplig tyreoidhormonbehandling
		Återinsätt LIBTAYO när hypotyreosen återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt	
Hypertyreos	Grad 3 eller 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja symtomatisk behandling
		Återinsätt LIBTAYO när hypertyreosen återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt	
Tyreoidit	Grad 3 till 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja symtomatisk behandling
		Återinsätt LIBTAYO när tyreoiditen återgår till grad 0 till 1 eller är kliniskt stabil i övrigt	
Hypofysit	Grad 2 till 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning och lämplig hormonbehandling
		Återinsätt LIBTAYO om hypofysiten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt	
Binjurebarksvikt	Grad 2 till 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning och hormonersättning som kliniskt indicerat
		Återinsätt LIBTAYO om binjurebarksvikten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt	

Biverkning <sup>a</sup>	Svårighetsgrad <sup>b</sup>	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
<b>Immunmedierade biverkningar</b>			
Diabetes mellitus typ 1	Grad 3 eller 4 (hyperglykemi)	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja behandling med lämpligt antihyperglykemiskt läkemedel.
		Återinsätt LIBTAYO när diabetes mellitus återgår till grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt	
Hudbiverkningar	Grad 2 som varar längre än 1 vecka, grad 3 eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om hudbiverkningarna förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 4 eller bekräftad Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Immunmedierade hudreaktioner eller andra immunmedierade biverkningar hos patienter som tidigare behandlats med idelalisib	Grad 2	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja behandling omedelbart, inklusive 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om hudreaktionerna eller andra immunmedierade biverkningar förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 3 eller 4 (frånsett endokrinopati) eller återkommande grad 2	Sätt ut permanent	Påbörja behandling omedelbart, inklusive 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Nefrit med nedsatt njurfunktion	Grad 2 ökad kreatinin	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om nefriten förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 3 eller 4 ökad kreatinin	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Övriga immunmedierade biverkningar  (inklusive men inte begränsat till paraneoplastisk encefalomyelit, meningit, myosit, avstötning av transplanterat organ, graft-versus-host-sjukdom, Guillain-Barre syndrom,	Grad 2 eller 3 baserat på typ av reaktion	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja symtomatisk behandling inklusive startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande som kliniskt indicerat, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om övriga immunmedierade biverkningar förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	

Biverkning <sup>a</sup>	Svårighetsgrad <sup>b</sup>	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
<b>Immunmedierade biverkningar</b>			
inflammation i centrala nervsystemet, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati, encefalit, myasthenia gravis, perifer neuropati, myokardit, perikardit, immun trombocytopeni, vaskulit, artralgi artrit, muskelsvaghet, myalgi, polymyalgia reumatika, Sjögrens syndrom, klåda, keratit, immunmedierad gastrit och stomatit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grad 3 baserat på typ av reaktion eller grad 4 (frånsett endokrinopatier)</li> <li>– Grad 3 eller 4 neurologisk toxicitet</li> <li>– Grad 3 eller 4 myokardit eller perikardit</li> <li>– Återkommande immunmedierad biverkning av grad 3</li> <li>– Bestående immunmedierad biverkning av grad 2 eller 3, som varar 12 veckor eller längre (frånsett endokrinopatier)</li> <li>– Ej möjligt att minska kortikosteroiddosen av prednison eller motsvarande, till 10 mg eller mindre per dag inom 12 veckor</li> </ul>	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande som kliniskt indicerat, därefter nedtrappning
<b>Infusionsrelaterade reaktioner<sup>a</sup></b>			
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller minska hastigheten på infusionen	Påbörja symtomatisk behandling
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	

ALAT: alaninaminotransferas, ASAT: aspartataminotransferas, ULN: övre normalgränsvärde

<sup>a</sup>. Se även avsnitt 4.4 och 4.8

<sup>b</sup>. Toxicitet ska graderas enligt gällande version av ”National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events” (NCI CTCAE).

### Patientvarningskort

Alla som förskriver LIBTAYO ska känna till utbildningsmaterialet, informera patienterna om patientvarningskortet och förklara vad de ska göra om de får immunmedierade biverkningar eller infusionsrelaterade reaktioner. Läkaren ska ge ett patientvarningskort till varje patient.

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för LIBTAYO hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter. Cemiplimab-exponeringen är liknande för alla åldersgrupper (se avsnitt 5.1 och 5.2). Data är begränsade för patienter  $\geq 75$  år behandlade med cemiplimab monoterapi.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns begränsat med data för användningen av LIBTAYO hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion CLcr 15 till 29 ml/min (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. LIBTAYO har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Det finns inte tillräckligt med data från patienter med svårt nedsatt leverfunktion för att kunna ge dosrekommendationer (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

LIBTAYO är avsedd för intravenös användning. Den administreras som infusion under 30 minuter genom en intravenös infart med invändigt eller utvändigt, icke-pyrogen sterilt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2–5 µm).

Andra läkemedel får inte ges samtidigt genom samma infusionsinfart.

För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Immunmedierade biverkningar

Allvarliga och dödliga immunmedierade biverkningar har setts för cemiplimab (se avsnitt 4.2 och 4.8). Dessa immunmedierade reaktioner kan påverka alla organsystem. Immunmedierade reaktioner kan uppstå när som helst under behandlingen med cemiplimab, men de kan också uppstå efter att behandlingen avslutats.

Immunmedierade biverkningar som påverkar mer än ett kroppssystem kan uppstå samtidigt såsom myosit och myokardit eller myasthenia gravis hos patienter som behandlas med cemiplimab eller andra PD-1/PD-L1-hämmare.

Övervaka patienter för tecken och symtom på immunmedierade biverkningar. Immunmedierade biverkningar ska hanteras genom att dosjustera cemiplimab, hormonersättningsbehandlingar (om kliniskt motiverat) och kortikosteroider. Vid misstänkta immunmedierade biverkningar ska patienten utvärderas för att bekräfta om det är en immunmedierad biverkning och för att utesluta andra orsaker, inklusive infektion. Beroende på svårighetsgraden av biverkningen ska cemiplimab-behandlingen avbrytas tillfälligt eller permanent (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive dödsfall, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit och andra orsaker än immunmedierad pneumonit ska uteslutas. Patienter med misstänkt pneumonit ska utvärderas med röntgen efter behov baserat på klinisk utvärdering och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierad kolit

Immunmedierad diarré eller kolit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på diarré eller kolit, och hanteras genom dosjustering av cemiplimab, läkemedel mot diarré och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

### Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive dödsfall, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende avvikande levervärden före och med jämna mellanrum under behandlingen efter behov, baserat på klinisk utvärdering och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

### Immunmedierade endokrinopatier

Immunmedierade endokrinopatier, definierade som endokrinopatier i behov av akut behandling och utan någon tydlig alternativ sjukdomsorsak, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8).

### *Tyreoideasjukdomar (hypotyreos/hypertyreos/tyreoidit)*

Immunmedierade tyreoideasjukdomar har observerats hos patienter som fått cemiplimab. Tyreoidit kan förekomma med eller utan förändringar av tyreoideafunktionen. Hypotyreos kan följa på hypertyreos. Tyreoideasjukdomar kan uppkomma när som helst under behandlingen. Patienterna ska övervakas avseende förändringar i tyreoideafunktion före behandlingsstart och med jämna mellanrum under behandlingen efter behov, baserat på klinisk utvärdering (se avsnitt 4.8). Patienterna bör hanteras med hormonersättningsbehandling (om kliniskt motiverat) och dosjustering av cemiplimab. Hypertyreos ska behandlas med läkemedel (se avsnitt 4.2).

### *Hypofysit*

Immunmedierad hypofysit har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hypofysit och hanteras genom dosjustering av cemiplimab, kortikosteroider och hormonersättning såsom kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

### *Binjurebarksvikt*

Binjurebarksvikt har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på binjurebarksvikt under och efter behandling och hanteras genom dosjustering av cemiplimab, kortikosteroider och hormonersättning såsom kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

### *Diabetes mellitus typ 1*

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1, inklusive diabetes-ketoacidosis, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende hyperglykemi och tecken och symtom på diabetes efter behov utifrån klinisk utvärdering och hanteras med orala diabetesläkemedel eller insulin och genom dosjustering av cemiplimab (se avsnitt 4.2).

### Immunmedierade hudbiverkningar

Immunmedierade hudbiverkningar, som definieras genom behov av systemisk kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, till exempel allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (ibland med dödlig utgång) samt andra hudbiverkningar, som utslag, erythema multiforme, pemfigoid, har rapporterats i samband med cemiplimab-behandling (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas avseende misstänkta allvarliga hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. Patienterna hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2). För symtom eller tecken på SJS eller TEN, hänvisa patienten till specialiserad vård för utvärdering och behandling och hantera patienten med dosjustering (se avsnitt 4.2)

Fall av SJS, dödlig TEN och stomatit har inträffat efter en dos cemiplimab till patienter som tidigare exponerats för idelalisib, och som ingick i en klinisk prövning där cemiplimab utvärderades för non-Hodgkins lymfom och som nyligen exponerats för sulfainnehållande antibiotika (se avsnitt 4.8). Patienterna hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider enligt ovan (se avsnitt 4.2).



### Immunmedierad nefrit

Immunmedierad nefrit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive ett fall med fatal utgång, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt 4.8). Övervaka patienter för förändringar i njurfunktion. Patienterna hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt 4.2).

### Andra immunmedierade biverkningar

Andra dödliga och livshotande immunmedierade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med cemiplimab, inklusive paraneoplastisk encefalomyelit, meningit, myosit och myokardit (se avsnitt 4.8 för övriga immunmedierade biverkningar).

Icke-infektiös cystit har rapporterats med andra PD-1/PD-L1-hämmare.

Utvärdera misstänkta immunmedierade biverkningar för att utesluta andra orsaker. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på immunmedierade reaktioner och hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider som kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8).

Avstötning av transplanterat organ har, efter marknadsgodkännande, rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Behandling med cemiplimab kan öka risken för avstötning hos mottagare av organtransplantat. Fördelarna med cemiplimabbehandling bör vägas mot riskerna för avstötning hos dessa patienter. Fall av graft-versus-host-sjukdom har, efter marknadsgodkännande, rapporterats hos patienter som behandlats med andra PD-1/PD-L1-hämmare i samband med allogen hematopoietisk stamcellstransplantation.

### Infusionsrelaterade reaktioner

Cemiplimab kan orsaka svåra eller livshotande infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider. Cemiplimab-behandling ska avbrytas eller infusionshastigheten sänkas vid lindriga eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner. Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och cemiplimab-behandlingen avslutas permanent (se avsnitt 4.2).

### Patientgrupper som inte studerats i kliniska prövningar

Patienter som hade aktiva infektioner, nedsatt immunförsvar, tidigare autoimmuna sjukdomar, ECOG PS  $\geq 2$  eller tidigare interstitiell lungsjukdom i anamnesen var inte inkluderade. För en fullständig förteckning över patienter som har uteslutits från kliniska studier, se avsnitt 5.1.

I frånvaro av data ska cemiplimab användas med försiktighet hos dessa patientgrupper, efter noga övervägande av nytta-risk-balansen för patienten.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga farmakokinetiska (PK) läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med cemiplimab.

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva medel före behandlingsstart ska undvikas, förutom fysiologiska doser med systemisk kortikosteroid ( $\leq 10$  mg prednison/dag eller motsvarande), på grund av risken för farmakodynamiska interaktioner med och effekten av cemiplimab. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel kan dock användas efter att cemiplimab-behandlingen påbörjats för att behandla immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med cemiplimab och under minst 4 månader efter avslutad behandling.

### Graviditet

Reproduktionsstudier i djur har inte utförts med cemiplimab. Det finns inga tillgängliga data avseende användning av cemiplimab hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat att hämning av PD-1/PD-L1 kan leda till ökad risk för immunmedierad avstötning av fostret och orsaka fosterdöd (se avsnitt 5.3).

Det är känt att humant immunglobulin G4 (IgG4) passerar placentabariären och därför kan cemiplimab, som är en IgG4, överföras från modern till fostret. Cemiplimab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder ett effektivt preventivmedel, såvida inte de kliniska fördelarna anses överväga potentiella risker.

### Amning

Det är inte känt om cemiplimab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det är känt att antikroppar (inklusive IgG4) kan utsöndras i bröstmjolk kan en risk för ammade nyfödda/spädbarn inte uteslutas.

Om en ammande kvinna beslutar sig för att behandlas med cemiplimab, ska hon instrueras i att inte amma under behandlingen med cemiplimab eller under minst 4 månader efter sista dosen.

### Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av cemiplimab på fertilitet. Inga effekter på fertilitet hos könsmogna cynomolgusapor observerades i hon- och hanapornas reproduktionsorgan i en 3-månaders fertilitetsstudie med upprepad dosering.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Cemiplimab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats i samband med cemiplimab-behandling (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immunmedierade biverkningar kan uppstå med cemiplimab. De flesta av dessa, även allvarliga reaktioner, avtog efter insättning av lämplig läkemedelsbehandling eller utsättning av cemiplimab (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan).

Säkerheten för cemiplimab har utvärderats hos 1 281 patienter med avancerade solida tumörer som fick cemiplimab monoterapi i fem kliniska studier. Mediandurationen för exponeringen för cemiplimab var 28 veckor (intervall: 2 dagar–144 veckor).

Immunmedierade biverkningar inträffade hos 21 % av patienterna som fick cemiplimab i kliniska prövningar, inklusive grad 5 (0,3 %), grad 4 (0,6 %), grad 3 (5,7 %) och grad 2 (11,2 %). Immunmedierade biverkningar ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 4,6 % av patienterna. De vanligaste immunmedierade biverkningarna var hypotyreoos (6,8 %), hypertyreos (3,0 %), immunmedierad pneumonit (2,6 %), immunmedierad hepatit (2,4 %), immunmedierad kolit (2,0 %) och immunmedierade hudbiverkningar (1,9 %) (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan, ”Varningar och försiktighet” i avsnitt 4.4 och rekommenderade dosjusteringar i avsnitt 4.2).

Biverkningarna var allvarliga hos 32,4 % av patienterna.

Biverkningarna ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 9,4 % av patienterna.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), till exempel Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med cemiplimab-behandling (se avsnitt 4.4).

### Biverkningar i tabellform

Biverkningar som har observerats i kliniska studier av cemiplimab som monoterapi (n = 1 281) eller har rapporterats från användning efter godkännandet för försäljning av cemiplimab listas i tabell 2.

Biverkningar klassificeras enligt frekvens och organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $<1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $<1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $<1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Tabell över biverkningar hos patienter som behandlas med cemiplimab som monoterapi (n = 1 281)**

Organsystem	Grad 1–5 (Frekvens)	Grad 1–5 %	Grad 3–5 %
<b>Infektioner och infestationer</b>			
Övre luftvägsinfektion <sup>a</sup>	Mycket vanliga	10,9	0,4
Urinvägsinfektion <sup>b</sup>	Vanliga	8,4	2,3
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi	Mycket vanliga	15,0	5,2
<b>Immunsystemet</b>			
Infusionsrelaterade reaktioner	Vanliga	3,3	< 0,1
Trombocytopeni <sup>c</sup>	Mindre vanliga	0,9	0
Sjögrens syndrom	Mindre vanliga	0,2	0
Avstötning av transplanterat organ <sup>d</sup>	Ingen känd frekvens	--	--
<b>Endokrina systemet</b>			
Hypotyreos <sup>e</sup>	Vanliga	6,8	< 0,1
Hypertyreos	Vanliga	3,0	< 0,1
Tyreoidit <sup>f</sup>	Mindre vanliga	0,6	0
Hypofysit <sup>g</sup>	Mindre vanliga	0,5	0,2
Binjurebarksvikt	Mindre vanliga	0,5	0,5
Diabetes mellitus typ 1 <sup>h</sup>	Sällsynta	< 0,1	< 0,1
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Huvudvärk	Vanliga	8,0	0,3
Perifer neuropati <sup>i</sup>	Vanliga	1,3	< 0,1
Meningit <sup>j</sup>	Sällsynta	< 0,1	< 0,1
Encefalit	Sällsynta	< 0,1	< 0,1
Myasthenia gravis	Sällsynta	< 0,1	0
Paraneoplastisk encefalomyelit	Sällsynta	< 0,1	< 0,1
Kronisk inflammatorisk demyellerande polyradikuloneuropati	Sällsynta	< 0,1	0

Organsystem	Grad 1–5 (Frekvens)	Grad 1–5 %	Grad 3–5 %
<b>Ögon</b>			
Keratit	Sällsynta	< 0,1	0
<b>Hjärtat</b>			
Myokardit <sup>k</sup>	Mindre vanliga	0,5	0,3
Perikardit <sup>l</sup>	Mindre vanliga	0,3	0,2
<b>Blodkärl</b>			
Hypertension <sup>m</sup>	Vanliga	5,7	2,6
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Minskad aptit	Mycket vanliga	13,0	0,6
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Hosta <sup>n</sup>	Mycket vanliga	10,8	0,2
Dyspné <sup>o</sup>	Vanliga	9,7	1,2
Pneumonit <sup>p</sup>	Vanliga	3,3	1,1
<b>Magtarmkanalen</b>			
Diarré	Mycket vanliga	16,3	0,7
Illamående	Mycket vanliga	14,7	0,2
Förstoppning	Mycket vanliga	12,3	0,2
Buksmärtor <sup>q</sup>	Mycket vanliga	11,5	0,7
Kräkningar	Vanliga	9,9	0,2
Kolit <sup>r</sup>	Vanliga	2,0	0,8
Stomatit	Vanliga	1,8	< 0,1
Gastrit <sup>s</sup>	Mindre vanliga	0,2	0
<b>Lever och gallvägar</b>			
Hepatit <sup>t</sup>	Vanliga	2,7	1,8
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Utslag <sup>u</sup>	Mycket vanliga	21,4	1,6
Klåda <sup>v</sup>	Mycket vanliga	12,7	0,2
Aktinisk keratos	Vanliga	3,7	0
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Muskuloskeletal smärta <sup>w</sup>	Mycket vanliga	28,3	1,8
Artrit <sup>x</sup>	Mindre vanliga	0,9	0,2
Myosit <sup>y</sup>	Mindre vanliga	0,3	< 0,1
Muskelsvagheter	Mindre vanliga	0,2	0
Polymyalgi reumatika	Mindre vanliga	0,2	0
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Nefrit <sup>z</sup>	Vanliga	1,2	0,2
Icke-infektiös cystit	Ingen känd frekvens	-	-

Organsystem	Grad 1–5 (Frekvens)	Grad 1–5 %	Grad 3–5 %
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Utmattning <sup>aa</sup>	Mycket vanliga	29,9	2,6
Pyrex <sup>bb</sup>	Vanliga	8,7	0,2
Ödem <sup>cc</sup>	Vanliga	7,9	0,4
<b>Undersökningar</b>			
Förhöjt ALAT	Vanliga	4,6	0,5
Förhöjt ASAT	Vanliga	4,4	0,7
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Vanliga	1,9	0,2
Förhöjt blod-kreatinin	Vanliga	1,6	0
Förhöjt tyreoidestimulerande hormon i blod	Mindre vanliga	0,8	0
Förhöjda transaminaser	Mindre vanliga	0,4	< 0,1
Förhöjt bilirubin i blod	Mindre vanliga	0,4	< 0,1
Minskat tyreoidestimulerande hormon i blod	Sällsynta	< 0,1	0

Version v.4.03 av NCI CTCAE användes för att gradera toxicitet.

- a. Övre luftvägsinfektion innefattar övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, sinusit, luftvägsinfektion, rinit, viral övre luftvägsinfektion, viral luftvägsinfektion, faryngit, laryngit, viral rinit, akut sinusit, tonsillit och trakeit.
- b. Urinvägsinfektion innefattar urinvägsinfektion, cystit, pyelonefrit, njurinfektion, akut pyelonefrit, urosepsis, bakteriell cystit, *escherichia*-urinvägsinfektion, pyelocystit, bakteriell urinvägsinfektion och *pseudomonas*-urinvägsinfektion.
- c. Trombocytopeni innefattar trombocytopeni och immun trombocytopeni.
- d. Händelse efter marknadsföring.
- e. Hypotyreoos innefattar hypotyreoos och immunmedierad hypotyreoos.
- f. Tyreoidit innefattar tyreoidit och autoimmun tyreoidit.
- g. Hypofysit inkluderar hypofysit och lymfotisk hypofysit.
- h. Diabetes mellitus typ 1 innefattar diabetisk ketoacidosis och diabetes mellitus typ 1
- i. Perifer neuropati innefattar perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, parestesi, polyneuropati, neurit, och perifer motorisk neuropati.
- j. Meningit innefattar aseptisk meningit
- k. Myokardit innefattar myokardit, autoimmun myokardit, och immunmedierad myokardit.
- l. Perikardit innefattar autoimmun perikardit och perikardit.
- m. Hypertension innefattar hypertension och hypertensiv kris.
- n. Hosta innefattar hosta, produktiv hosta och "baksnuva" upper airway cough syndrome (UACS).
- o. Dyspné innefattar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.
- p. Pneumonit innefattar pneumonit, immunmedierad lungsjukdom, interstitiell lungsjukdom och lungfibros.
- q. Buksmärta innefattar buksmärta, övre buksmärta, bukdistension, lägre buksmärta, obehagskänsla i buken och gastrointestinal smärta.
- r. Koli innefattar kolit, autoimmun kolit, enterokolit och immunmedierad enterokolit.
- s. Gastrit innefattar gastrit och immunmedierad gastrit.
- t. Hepatit innefattar autoimmun hepatit, immunmedierad hepatit, hepatit, hepatotoxicitet, hyperbilirubinemi, hepatocellulär skada, leversvikt och onormal leverfunktion.
- u. Utslag innefattar utslag, makulopapulöst utslag, dermatit, erytem, pruritiskt utslag, urtikaria, erytematöst utslag, bullös dermatit, acneiform dermatit, makulöst utslag, psoriasis, papulöst utslag, dyshidrotiskt eksem, pemfigoid, autoimmun dermatit, allergisk dermatit, atopisk dermatit, läkemedelsutslag, erythema nodosum, hudreaktion, hudtoxicitet, exfoliativ dermatit, generaliserad exfoliativ dermatit, psoriasiform dermatit, erythema multiforme, exfoliativt utslag, immunmedierad dermatit, lichen planus och parapsoriasis.
- v. Pruritus innefattar pruritus och allergisk pruritus.
- w. Muskuloskeletal smärta innefattar artralgi, ryggsmärta, smärta i extremitet, myalgi, nacksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal smärta, ryggradsmärta, muskuloskeletal stelhet och muskuloskeletal obehag.
- x. Artrit innefattar artrit, polyartrit och immunmedierad artrit

- y. Myosit innefattar myosit och dermatomyosit.
- z. Nefrit innefattar akut njurskada, nefrit, njursvikt och toxisk nefropati.
- aa. Utmattning innefattar utmattning, asteni och sjukdomskänsla.
- bb. Pyrexia inkluderar pyrexia, hypertermi och hyperpyrexia.
- cc. Ödem innefattar perifert ödem, ansiktsödem, perifer svullnad, ansiktssvullnad, lokaliserat ödem, generaliserat ödem och svullnad.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

De utvalda biverkningarna som beskrivs nedan baseras på säkerhetsdata från cemiplimab som monoterapi hos 1 281 patienter i kliniska studier.

### Immunmedierade biverkningar (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4)

#### *Immunmedierad pneumonit*

Immunmedierad pneumonit inträffade hos 33 (2,6 %) av 1 281 patienter som fick cemiplimab varav 4 (0,3 %) patienter med immunmedierad pneumonit av grad 4, och 8 (0,6 %) patienter med immunmedierad pneumonit av grad 3. Immunmedierad pneumonit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 17 (1,3 %) av 1 281 patienter. Bland de 33 patienterna med immunmedierad pneumonit var mediantiden till insjuknande 2,7 månader (intervall: 7 dagar till 22,2 månader) och mediandurationen för pneumonit var 1,1 månader (intervall: 5 dagar till 16,9 månader). Tjugosju av de 33 patienterna (81,8 %) fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 15 dagar (intervall: 1 dag till 5,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 20 (60,6 %) av 33 patienter tillfrisknat från pneumonit.

#### *Immunmedierad kolit*

Immunmedierad diarré eller kolit inträffade hos 25 (2,0 %) av 1 281 av de cemiplimab-behandlade patienterna, varav 10 (0,8 %) med immunmedierad diarré eller kolit av grad 3. Immunmedierad diarré eller kolit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 5 (0,4 %) av 1 281 patienter. Bland de 25 patienterna med immunmedierad diarré eller kolit var mediantiden till insjuknande 3,8 månader (intervall: 1 dag till 16,6 månader) och mediandurationen för immunmedierad diarré eller kolit var 2,1 månader (intervall: 4 dagar till 26,8 månader). Nitton av de 25 patienterna (76,0 %) med immunmedierad diarré eller kolit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 22 dagar (intervall: 2 dagar till 5,2 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 14 (56,0 %) av de 25 patienterna blivit av med immunmedierad diarré eller kolit.

#### *Immunmedierad hepatit*

Immunmedierad hepatit inträffade hos 31 (2,4 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 1 (< 0,1 %) patient med immunmedierad hepatit av grad 5, 4 (0,3 %) patienter med grad 4 och 21 (1,6 %) patienter med grad 3. Immunmedierad hepatit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 18 (1,4 %) av 1 281 patienter. Bland de 31 patienterna med immunmedierad hepatit var mediantiden till insjuknande 2,8 månader (intervall: 7 dagar till 22,5 månader) och hepatitens medianduration var 2,3 månader (intervall: 5 dagar till 8,7 månader). Tjugosju av de 31 patienterna (87,1 %) med immunmedierad hepatit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 24 dagar (intervall: 2 dagar till 3,8 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 12 (38,7 %) av 31 patienter tillfrisknat från immunmedierad hepatit.

#### *Immunmedierade endokrinopatier*

Hypotyreos förekom hos 87 (6,8 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, inklusive 1 (< 0,1%) patient med hypotyreos grad 3. Tre (0,2 %) av 1 281 patienter avbröt cemiplimab-behandlingen på grund av hypotyreos. Bland de 87 patienterna med hypotyreos var mediantiden till insjuknande 4,0 månader (intervall: 15 dagar till 18,9 månader) med en medianduration på 9,2 månader (intervall: 1 dag till 37,1 månader) Vid tiden för avslutad insamling av data hade 5 (5,7 %) av de 87 patienterna tillfrisknat från hypotyreos.

Hypertyreos förekom hos 39 (3,0 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 1 (< 0,1 %) patient med hypertyreos grad 3 och 11 (0,9 %) patienter med hypertyreos grad 2. Ingen patient behövde avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av hypertyreos. Bland de 39 patienterna med hypertyreos var mediantiden till insjuknande 1,9 månader (intervall: 20 dagar till 23,8 månader)

och mediandurationen var 1,9 månader (intervall: 9 dagar till 32,7 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 22 (56,4 %) av de 39 patienterna tillfrisknat från hypertyreos.

Tyreoidit förekom hos 8 (0,6 %) av de 1 281 patienterna som fick cemiplimab, inklusive 4 (0,3 %) patienter med tyreoidit av grad 2. Ingen patient avbröt cemiplimab på grund av tyreoidit. Vid tiden för avslutad insamling av data hade 1 (12,5 %) av de 8 patienterna tillfrisknat från tyreoidit.

Binjurebarksvikt förekom hos 6 (0,5 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 6 (0,5 %) patienter med binjurebarksvikt av grad 3. En (< 0,1 %) av 1 281 patienter behövde permanent avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av binjurebarksvikt. Bland de 6 patienterna med binjurebarksvikt var mediantiden till insjuknandet 7,5 månader (intervall: 4,2 månader till 18,3 månader) och mediandurationen var 2,9 månader (intervall: 22 dagar till 6,1 månader). Två av de 6 patienterna (33,3 %) fick höga doser av kortikosteroider. Vid tiden för avslutad insamling av data hade 1 (16,7 %) av de 6 patienterna tillfrisknat från binjurebarksvikt.

Immunmedierad hypofysit förekom hos 7 (0,5 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab inklusive 3 (0,2 %) patienter med immunmedierad hypofysit av grad 3. En (< 0,1 %) av 1 281 patienter avbröt behandlingen med cemiplimab på grund av hypofysit. Bland de 7 patienterna med hypofysit var mediantiden till debut 7,4 månader (intervall: 2,5 månader till 10,4 månader) med en medianduration på 2,7 månader (intervall 9 dagar till 34,9 månader). Tre av de 7 patienterna (42,9 %) fick höga doser av kortikosteroider. Vid tiden för avslutad insamling av data hade 1 (14,3 %) av de 7 patienterna tillfrisknat från hypofysit.

Diabetes mellitus typ 1 utan alternativ sjukdomsorsak förekom hos 1 (< 0,1 %) av 1 281 patienter (grad 4).

#### *Immunmedierade hudbiverkningar*

Immunmedierade hudbiverkningar förekom hos 24 (1,9 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab, varav 11 (0,9 %) patienter med immunmedierade hudbiverkningar av grad 3. Tre (0,2 %) av 1 281 patienter behövde permanent avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av immunmedierade hudbiverkningar. Bland de 24 patienterna med immunmedierade hudbiverkningar var mediantiden till insjuknandet 2,0 månader (intervall: 2 dagar till 17,0 månader) och mediandurationen var 2,9 månader (intervall: 8 dagar till 38,8 månader). Sjutton av 24 patienter (70,8 %) med immunmedierade hudbiverkningar fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 10 dagar (intervall: 1 dag till 2,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 17 (70,8 %) av 24 patienter tillfrisknat från hudbiverkningarna.

#### *Immunmedierad nefrit*

Immunmedierad nefrit förekom hos 9 (0,7 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (< 0,1 %) patient med immunmedierad nefrit av grad 5, och 1 (< 0,1 %) patient med av grad 3. Immunmedierad nefrit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 2 (0,2 %) av 1 281 patienter. Bland de 9 patienterna med immunmedierad nefrit var mediantiden till insjuknande 2,1 månader (intervall: 14 dagar till 12,5 månader) och mediandurationen var 1,5 månader (intervall: 9 till 5,5 månader). Sex av de 9 patienterna (66,7 %) med immunmedierad nefrit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 18 dagar (intervall: 3 dagar till 1,3 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 7 (77,8 %) av de 9 patienterna tillfrisknat från immunmedierad nefrit.

#### *Andra immunmedierade biverkningar*

Följande kliniskt signifikanta, immunmedierade biverkningar förekom hos färre än 1 % (om inget annat anges) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab som monoterapi. Biverkningarna var av grad 3 eller lägre, om inget annat anges:

**Centrala och perifera nervsystemet:** aseptisk meningit, paraneoplastisk encefalomyelit (grad 5), kronisk inflammatorisk demyelinierande polyradikuloneuropati, encefalit, myastenia gravis, perifer neuropati<sup>a</sup>.

**Hjärtat:** myokardit<sup>b</sup> (grad 5), perikardit<sup>c</sup>

**Immunsystemet:** immun trombocytopeni

**Muskuloskeletala systemet och bindväv:** Artralgi (1,2 %), artrit<sup>d</sup>, muskelsvaghet, myalgi, myosit<sup>e</sup> (grad 4), polymyalgia reumatika, Sjögrens syndrom

**Sjukdomar i hud och subkutan vävnad:** klåda

**Ögon:** keratit

**Magtarmkanalen:** stomatit, immunmedierad gastrit

<sup>a.</sup> inklusive neurit, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, och polyneuropati

<sup>b.</sup> inklusive autoimmun myokardit, immunmedierad myokardit och myokardit

<sup>c.</sup> inklusive autoimmun perikardit och perikardit

<sup>d.</sup> inklusive artrit, immunmedierad artrit, och polyartrit

<sup>e.</sup> inklusive myosit och dermatomyosit

Följande ytterligare immunmedierade biverkningar observerades hos patienter som fick en kombinationsterapi i kliniska studier: vaskulit, Guillain-Barrés syndrom, CNS-inflammation och meningit (grad 4), alla med frekvensen sällsynt.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 94 (7,3 %) av 1 281 patienter som behandlades med cemiplimab varav 2 (0,2 %) patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4.

Infusionsrelaterade reaktioner ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 1 (< 0,1 %) av patienterna. Vanliga infusionsrelaterade reaktioner innefattar illamående, feber och kräkningar.

Nittiotre av 94 (98,9 %) patienter återhämtade sig från de infusionsrelaterade reaktionerna vid tiden för avslutad insamling av data.

#### Immunogenicitet

Liksom med alla läkemedelsproteiner finns en risk att utveckla immunogenicitet mot cemiplimab. I kliniska studier med 1029 patienter som behandlades med cemiplimab utvecklade 2,1 % av patienterna antikroppar i samband med behandlingen, varav cirka 0,3 % hade ett bestående immunsvär. Inga neutraliserande antikroppar observerades. Inga tecken sågs på förändrad farmakokinetik eller säkerhetsprofil med utveckling av anti-cemiplimab-antikroppar.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

I händelse av överdosering bör patienterna övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämpliga åtgärder ska vidtas för symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1 (Programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare, ATC-kod: L01FF06

#### Verkningsmekanism

Cemiplimab är en helt human, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonal antikropp, som binder till programmerad celldöd-1 receptorn (PD-1) och hämmar dess interaktion med liganderna PD-L1- och PD-L2. Bindning av PD-1 till liganderna PD-L1 och PD-L2, vilka uttrycks av antigenpresenterande celler och som även kan uttryckas av tumörceller och/eller andra celler i tumörens mikromiljö, resulterar i hämning av T-cellers funktion, inklusive proliferation, cytokinutsöndring och cytotoxisk aktivitet. Cemiplimab förstärker T-cellresponser, inklusive anti-tumörresponser, genom att blockera bindningen av PD-1 till liganderna PD-L1 och PD-L2.



## Klinisk effekt och säkerhet

### CSCC

Cemiplimabs effekt och säkerhet hos patienter med mCSCC (i lymfkörtlar eller distalt) eller laCSCC som inte var kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning, studerades i kliniska studien R2810-ONC-1540 (studie 1540). Studie 1540 var en fas 2, öppen multicenterstudie som rekryterat 193 patienter med metastaserad kutan skivepitelcancer (mCSCC) eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer (laCSCC) i grupp 1 till 3 med en sammanslagen mediantid till uppföljning på totalt 15,7 månader. Medianuppföljningstiden var 18,5 månader för gruppen med metastaserad kutan skivepitelcancer och dosering 3 mg/kg varannan vecka (grupp 1), 15,5 månader för gruppen med lokalt avancerad skivepitelcancer med dosering 3 mg/kg varannan vecka (grupp 2) och 17,3 månader för gruppen med metastaserad kutan skivepitelcancer med dosering 350 mg var tredje vecka (grupp 3). I en ytterligare kohort med 165 patienter med avancerad kutan skivepitelcancer (mCSCC och laCSCC) med dosering 350 mg var tredje vecka var medianuppföljningstiden 8,7 månader (grupp 6).

Patienter med något av följande var exkluderade: autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling med immunsuppressiva medel de senaste 5 åren, genomgången organtransplantation, pneumonit de senaste 5 åren, tidigare behandling med blockerare av PD-1-receptorn/PD-L1-liganden eller annan immunsuppressiv behandling, aktiv behandling av infektion inklusive känd infektion med humant immunbristvirus (HIV) eller aktiv infektion med hepatit B eller hepatit C virus, kronisk lymfatisk leukemi, hjärnmetastaser eller ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-värde  $\geq 2$ .

I studie 1540 fick patienterna cemiplimab intravenöst (IV) tills sjukdomsprogression sågs, oacceptabel toxicitet uppstod eller tills planerad behandling slutförts [3 mg/kg varannan vecka i 96 veckor (grupp 1 och 2) eller 350 mg var tredje vecka i 54 veckor (grupp 3)]. Om patienterna med lokalt avancerad sjukdom uppvisade tillräcklig behandlingsrespons tilläts kurativ kirurgi. Tumörresponsutvärderingar utfördes var 8:e eller 9:e vecka (för patienter som fick 3 mg/kg varannan vecka respektive 350 mg var tredje vecka). Primärt effektmått i studie 1540 var bekräftad objektiv responsfrekvens (objective response rate; ORR) som utvärderades av oberoende centrala granskare. För patienter med kutan skivepitelcancer utan externt synliga lesioner bestämdes ORR med RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). För patienter med externt synliga lesioner (laCSCC samt mCSCC), bestämdes ORR med ett samlingseffektmått som integrerade oberoende central granskning av radiologiska data (RECIST 1.1) och digitalt medicinskt fotografi (WHO-kriterier). Det viktigaste sekundära effektmåttet var responsduration enligt oberoende centrala granskare. Andra sekundära effektmått inkluderade ORR och responsduration enligt prövarens utvärdering (PU), progressionsfri överlevnad (progression free survival; PFS) enligt PCG och enligt PU, total överlevnad (overall survival; OS), komplett responsfrekvens (complete response rate; CR) enligt oberoende centrala granskare och förändrad poäng för patientrapporterat utfall enligt EORTC:s (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) livskvalitetsformulär (EORTC QLQ-C30).

I effektanalysen av 193 patienter med avancerad kutan skivepitelcancer i grupp 1 till 3 från studie 1540 hade 115 metastaserad kutan skivepitelcancer och 78 lokalt avancerad kutan skivepitelcancer. Medelåldern var 72 år (intervall: 38–96). 78 patienter (40,4 %) var 75 år eller äldre, 66 patienter (34,2 %) var 65–74 år och 49 patienter (25,4 %) var yngre än 65 år. Av patienterna var 161 (83,4 %) män och totalt 187 (96,9 %) var kaukasier, ECOG PS var 0 (44,6 %) och 1 (55,4 %). 33,7 % av patienterna hade tidigare fått minst en systemisk anticancerbehandling, 81,3 % hade tidigare genomgått en cancerrelaterad operation och 67,9 % av patienterna hade tidigare fått strålbehandling. Bland patienterna med metastaserad kutan skivepitelcancer hade 76,5 % metastaser i distala organ och 22,6 % hade endast metastaser i lymfkörtlar.

Effektresultat baserade på den slutgiltiga analysen av grupperna 1 till 3 i studie 1540 presenteras i tabell 3.

**Tabell 3: Effektresultat – studie 1540 – metastaserad kutan skivepitelcancer (CSCC) per doseringsgrupp samt lokalt avancerad skivepitelcancer (CSCC)**

Effektmått	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg varannan vecka (Grupp 1) (n = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg varannan vecka (Grupp 2) (n = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg var tredje vecka (Grupp 3) (n = 56)
	ICR	ICR	ICR
<b>Bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR)<sup>a</sup></b>			
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %
95% KI för ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Komplett respons (CR) <sup>b</sup>	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Partiell respons (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Stabil sjukdom (Stable disease; SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Progressiv sjukdom (Progressive disease; PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
<b>Responsduration (DOR)</b>			
Median <sup>c</sup> (månader) (95 % KI)	NR (20,7, NE)	41,9 (20,5, 54,6)	41,3 (40,8, 46,3)
Intervall (månader)	2,8–38,9	1,9–54,6	4,2–46,3
Patienter med DOR ≥ 6 månader, %	93,3 %	88,6 %	96,2 %
<b>Tid till respons (TTR)</b>			
Median (månader) intervall (min:max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>a, c</sup></b>			
6 månader (95% KI)	66,4 % (52,5; 77,1)	72,4 % (60,1; 81,5)	60,7 % (46,7; 72,1)
12 månader (95% KI)	53,8 % (40,0; 65,8)	60,8 % (47,8; 71,5)	53,4 % (39,5; 65,4)
<b>Total överlevnad (OS)<sup>a, c</sup></b>			
12 månader (95% KI)	81,3 % (68,7; 89,2)	91,8 % (82,6; 96,2)	72,5 % (58,6; 82,5)

KI: Konfidensintervall, OCG: Oberoende central granskning; NR: Not reached (Inte uppnått), NE: Not evaluable (icke utvärderbar)

- I Grupp 1, 2, och 3 var mediandurationen för uppföljning 18,5, 15,5 respektive 17,3 månader.
- Inkluderade endast patienter med fullständig läkning av tidigare kutana problem; patienterna med laCSCC i studie 1540 krävde biopsi för att bekräfta CR.
- Baserat på uppskattning enligt Kaplan-Meier.

### Effekt och PD-L1 status

Klinisk aktivitet observerades oberoende av tumörens PD-L1-expressionsstatus.

### BCC

Säkerhet och effekt för cemiplimab hos patienter med laBCC eller mBCC som progredierat på HHI-behandling, var intoleranta mot tidigare HHI-behandling, eller hade inte bättre än SD efter 9 månader på HHI-behandling (behandlingsavbrott inte inräknat) utvärderades i studie 1620, en öppen, icke-randomiserad multicenterstudie. Studien exkluderade patienter med autoimmun sjukdom som krävde systemisk behandling med immunsuppressiva medel inom 5 år, organtransplantation i anamnesen, tidigare behandling med anti-PD-1/PD-L1-behandling eller annan behandling med immunkontrollpunktshämmare, HIV-, hepatit B- eller hepatit C-infektion eller ECOG-performance status (PS) ≥ 2.

Patienterna fick cemiplimab 350 mg intravenöst (IV) var tredje vecka under 5 cykler på 9 veckor följt av 4 cykler på 12 veckor i upp till 93 veckors behandling. Behandlingen fortgick till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller avslutad planerad behandling. Tumörstatus utvärderades var nionde vecka under cyklerna 1 till 5 och var tolfte vecka under cyklerna 6 till 9. De främsta IRC-bedömda effektmått bekräftades för ORR och DOR. Sekundära effektmått inkluderade ORR och DOR av IA, PFS, OS, CR av ICR och tid till svar. För patienter med mBCC utan externt synliga målskador bestämdes ORR av RECIST 1.1. För patienter med mBCC externt synliga målskador (laBCC och mBCC) bestämdes ORR genom ett sammansatt kombinerat effektmått som integrerade ICR bedömningar av radiologiska data (RECIST 1.1) och digital medicinsk fotografering (WHO-kriterier).

Totalt 138 patienter med avancerad BCC inkluderades i effektanalysen för studie 1620 varav 84 patienter med laBCC och 54 patienter med mBCC.

I gruppen laBCC var medianåldern 70 år (intervall: 42 till 89): 31 (37 %) patienter var < 65 år och 53 (63 %) var 65 år eller äldre. Sammanlagt 56 (67 %) var män och 57 (68 %) var vita; ECOG PS var 0 (61 %) och 1 (39 %). 83 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare cancer-relaterad operation och 35 % av patienterna hade > 3 tidigare cancer-relaterade operationer (median: 3 operationer, intervall: 1 till 43). 50 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare anti-cancer strålbehandling (RT) (median: 1,0 RT, intervall: 1 till 6).

I gruppen mBCC var medianåldern 63,5 år (intervall: 38 till 90): 27 (50 %) patienter var < 65 år och 27 (50 %) var 65 år eller äldre. Sammanlagt 38 (70 %) var män och 47 (87 %) var vita; ECOG PS var 0 (67 %) och 1 (33 %). 85 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare cancer-relaterad operation och 28 % av patienter hade > 3 tidigare cancer-relaterade operationer (median: 2,0 operationer, intervall: 1 till 8). 59 % av patienterna hade fått minst 1 tidigare anti-cancer strålbehandling (RT) (median: 1,0 RT, intervall: 1 till 4).

Alla 138 patienterna hade tidigare behandlats med en HHI och 12 % (16/138) av patienterna hade tidigare behandlats med både vismodegib och sonidegib (som separata behandlingslinjer). Av de 84 laBCC patienterna, avbröt 71 % (60/84) av patienterna HHI-behandlingen på grund av sjukdomsprogression, 38 % (32/84) av patienterna avbröt HHI-behandlingen på grund av intolerans och 2 % (2/84) avbröt endast på grund av brist på behandlingssvar. Av de 54 mBCC patienterna, avbröt 76 % (41/54) av patienterna HHI-behandlingen på grund av sjukdomsprogression, 33 % (18/54) av patienterna avbröt HHI-behandlingen på grund av intolerans och 6 % (3/54) avbröt endast på grund av brist på behandlingssvar. Forskarna kunde välja mer än en orsak för utsättning av tidigare HHI-behandling för en enskild patient.

Effekten presenteras i tabell 4.

**Tabell 4:        Effektresultat från studie 1620 i lokalt avancerad och metastaserad basalcellscancer**

Effektmått	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg var tredje vecka	cemiplimab 350 mg var tredje vecka
	n = 84	n = 54
	ICR	ICR
<b>Bästa helhetsrespons (BOR)<sup>a, b, c</sup></b>		
Objektiv responsfrekvens (ORR: CR+ PR) (95 % KI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	13 (24,1 %) (13,5; 37,6)
Komplett responsfrekvens (CR) <sup>d</sup> (95 % KI)	6 (7,1 %) (2,7 14,9)	1 (1,9 %) (0,0; 9,9)
Partiell responsfrekvens (PR)	21 (25,0 %)	12 (22,2 %)
Sjukdomsprogressionsfrekvens (PD)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)

Effektåått	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg var tredje vecka	cemiplimab 350 mg var tredje vecka
	n = 84	n = 54
	ICR	ICR
<b>Responsduration (DOR)</b>	n = 27 respondenter	n = 13 respondenter
Median <sup>c</sup> (månader) (95 % KI)	NR (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Intervall (observerade)(månader)	2,1–36,8+	4,8–25,8+
Patienter med DOR ≥ 6 månader, % <sup>e</sup> (95 % KI)	88,5 % (68,4; 96,1)	100,0 % (NE; NE)
<b>Tid till svar (TTR)</b>	n = 27 respondenter	n = 13 respondenter
Median (månader) (Intervall)	4,3 (2,1–21,4)	4,0 (2,0–10,5)

KI: Konfidensintervall; +: Anges som pågående vid senaste bedömning; ICR: Oberoende central granskning; NR: Inte uppnådd; NE Inte mätbart

- Medianduration för uppföljning: laBCC: 15,9 månader, mBCC: 8,4 månader
- Inkluderar 2 laBCC patienter som uppfyllde inklusionskriterierna enbart på grundval av “inte bättre än stabil sjukdom (SD) efter 9 månader av HHI-behandling”. BOR resultat av ICR där SD för 1 patient och NE för 1 patient.
- Inkluderar 3 mBCC som uppfyllde inklusionskriterierna enbart på grundval av “inte bättre än SD efter 9 månader av HHI-behandling”. BOR resultat av ICR där PR för 1 patient och SD för 2 patienter.
- För lokalt avancerade BCC-patienter i studie 1620 krävdes biopsi för att bekräfta fullständigt svar.
- Baserat på Kaplan Meier-estimat.

#### Effekt och PD-L1 status

Klinisk aktivitet observerades oberoende av tumörens PD-L1-expressionsstatus.

#### NSCLC

Säkerhet och effekt för cemiplimab jämfört med platinabaserad dubbel kemoterapi hos patienter med lokalt avancerad NSCLC som inte var kandidater för definitiv kemostrålbehandling eller med metastaserad NSCLC som uttryckte PD-L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna, med användning av PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-analys, utvärderades i studie 1624, en randomiserad, öppen, multicenter studie.

Totalt 710 patienter inkluderades.

Studien utesluter patienter med EGFR-, ALK- eller ROS1-genomiska tumöravvikelser, ECOG-performance status (PS) ≥ 2, medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression, okontrollerad infektion med hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV) eller humant immunbristvirus (HIV), historia av interstitiell lungsjukdom, som aldrig varit rökare eller som hade en autoimmun sjukdom som krävt systemisk terapi inom två år före behandling i studien. Behandling av hjärnmetastaser var tillåten och patienter kunde inkluderas om de erhållit adekvat behandling och återgått till neurologisk status vid baslinjen senast 2 veckor före randomisering. Radiologisk bekräftelse av stabilitet eller respons krävdes inte.

Randomiseringen stratifierades av histologi (icke skivepiteltyp vs skivepiteltyp) och geografiska regioner (Europa, Asien eller resten av världen). Patienterna randomiserades (1:1) att få cemiplimab 350 mg intravenöst (IV) var tredje vecka i 108 veckor eller prövarens val av följande platinabaserad dublett kemoterapi under 4 till 6 cykler: paklitaxel + cisplatin eller karboplatin; gemcitabin + cisplatin eller karboplatin; eller pemetrexed + cisplatin eller karboplatin följt av valbart pemetrexed underhåll (denna behandling rekommenderades inte för patienter med NSCLC av skivepiteltyp).

Behandlingen med cemiplimab fortgick tills RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Patienter som erfarit oberoende granskningskommitté (independent review committee (IRC))-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression med cemiplimab-behandling fick fortsätta behandlingen med cemiplimab med ytterligare 4 cykler av histologispecifik kemoterapi tills vidare sjukdomsprogression observerades. Patienter som erfor IRC-

bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression med kemoterapibehandling fick cemiplimab-behandling tills vidare progression, oacceptabel toxicitet eller upp till 108 veckor. Av de 203 patienter som randomiserades att få kemoterapi som hade IRC-bedömd RECIST 1.1-definierad sjukdomsprogression gick 150 (73,9 %) över till behandling med cemiplimab. Var nionde vecka utvärderades tumörstatus. Primära effektmått var total överlevnad (overall survival, OS) och progressionsfri överlevnad (progression free survival; PFS) som bedömts av blindad IRC med hjälp av RESIST 1.1. Ett viktigt sekundärt effektmått var objektiv responsfrekvens (objective response rate; ORR).

Bland de 710 patienterna var baslinjekarakteristika: medianålder 63 år (45 % var 65 eller äldre), 85 % män, 86 % vita, ett ECOG PS 0 och 1 hos 27 % respektive 73 % och 12 % med historia av hjärnmetastaser. Sjukdomskaraktistika var lokalt avancerade (16 %), metastatiska (84 %), skivepiteltyp (44 %) och icke-skivepiteltyp (56 %).

Studien visade statistiskt signifikant förbättring i OS och PFS för patienter som randomiserades till cemiplimab jämfört med kemoterapi.

Effekten presenteras i tabell 5, bild 1 och bild 2.

**Tabell 5: Effektnät från studie 1624 i icke-småcellig lungcancer**

Effektmått <sup>a</sup>	Cemiplimab 350 mg var tredje vecka n = 356	Kemoterapi n = 354
<b>Total överlevnad (OS)</b>		
Dödsfall n(%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Median i månader (95 % KI) <sup>b</sup>	22, (17,7 NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>	0,68 (0,53; 0,87)	
p-värde <sup>d</sup>	0,0022	
OS frekvens vid 12 månader (95 % KI) <sup>b</sup>	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b>		
Händelser n(%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Median i månader (95 % KI) <sup>b</sup>	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS frekvens vid 12 månader (95 % KI) <sup>b</sup>	38 % (32,44)	7 % (4,11)
<b>Objektiv responsfrekvens (%)<sup>e</sup></b>		
ORR (95 % KI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Komplett responsfrekvens (CR)	3,1	0,8
Partiell responsfrekvens (PR)	33,4	19,8
Responsduration	n = 130 respondenter	n = 73 respondenter
Median (månader) <sup>b</sup>	21,0	6,0
Intervall (månader)	(1,9 + - 23,3+)	(1,3+ - 16,5+)
Patienter med observerat DOR ≥ 6 månader, %	69 %	41 %

KI: Konfidensintervall; NE: Not evaluable (icke utvärderbar); +: Pågående respons

a. Median duration för uppföljning: cemiplimab: 13,1 månader; kemoterapi: 13,1 månader

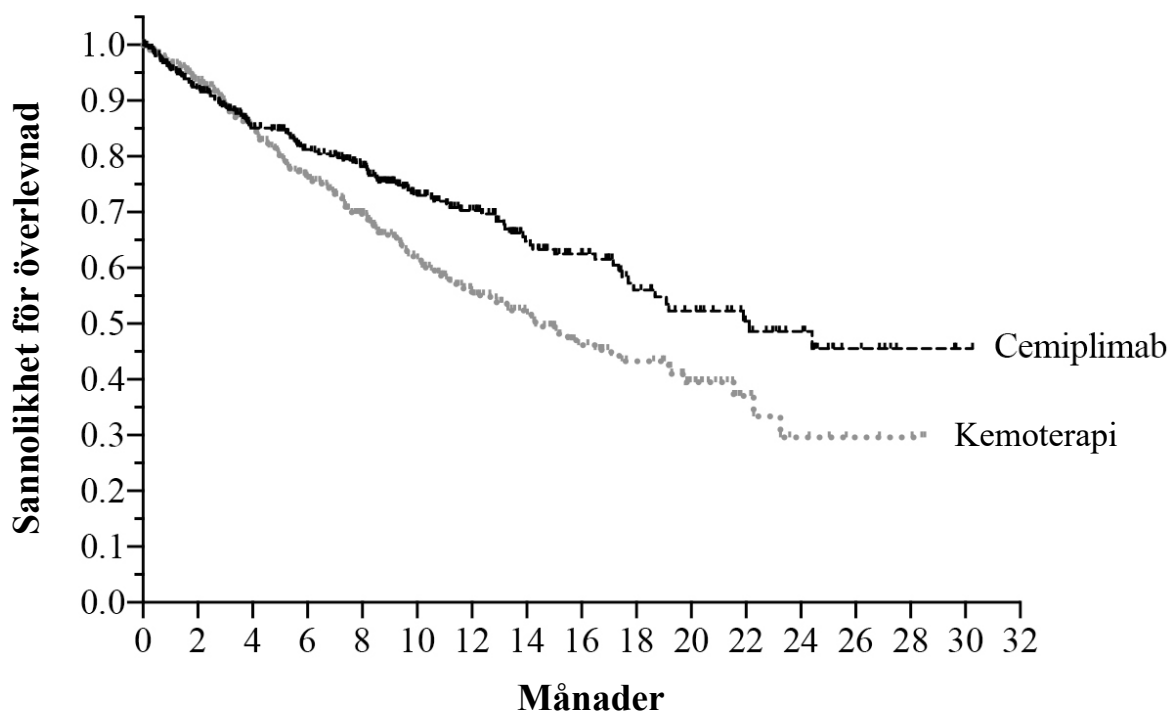
b. Baserat på Kaplan-Meier estimat

c. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell

d. Baserat på tvåsidigt p-värde

e. Baserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall

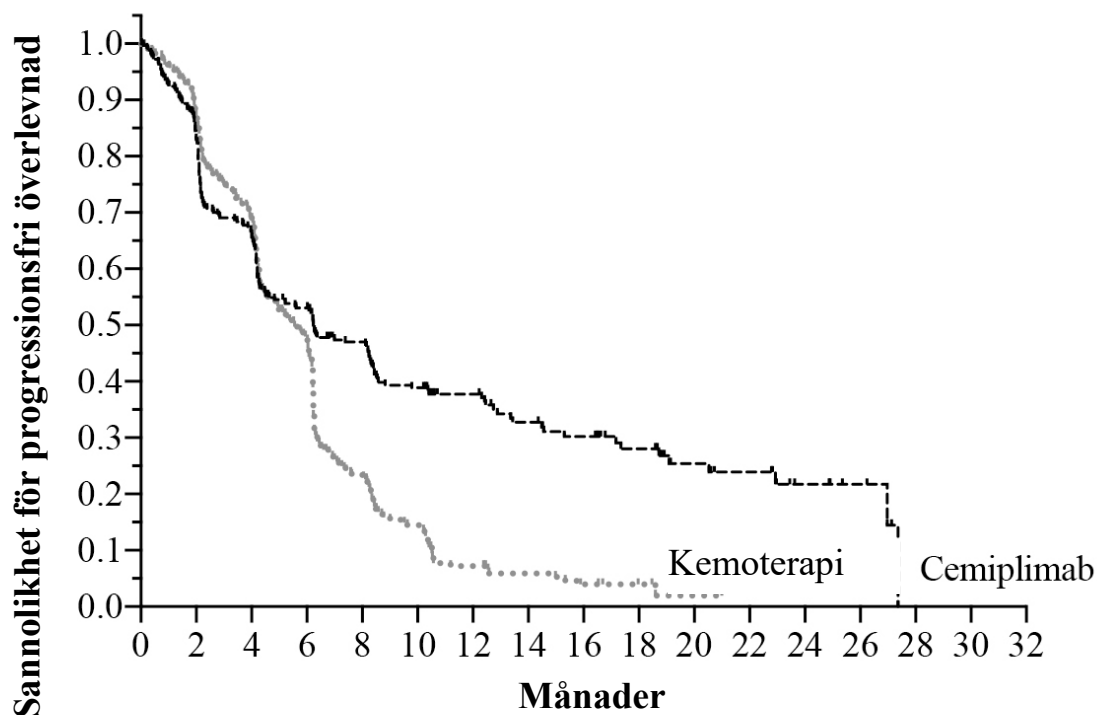
**Figur 1: OS i studie 1624 i NSCLC**



Antal studiedeltagare utsatta för risk

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

**Figur 2: PFS i studie 1624 i NSCLC**



Antal studiedeltagare utsatta för risk

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

### Livmoderhalscancer

Säkerhet och effekt för cemiplimab utvärderades hos patienter med recidiverande eller metastaserad livmoderhalscancer vars tumörer progredierade under eller efter platinabaserad kemoterapi, med eller utan bevacizumab i studie 1676, en randomiserad, öppen multicenterstudie.

Patienter inkluderades oberoende av tumörens PD-L1 uttryck. Studien exkluderade patienter med autoimmunsjukdom som krävde systemisk behandling med immunsuppressiva medel inom 5 år och tidigare anti-PD-1/PD-L1-behandling.

Stratifieringsfaktorerna för effektanalysen var geografisk region (Nordamerika, Asien, resten av världen) och histologi [skivepitelhistologi (SCC), adenokarcinom/adenoskvamös histologi (AC)]. Randomiseringen stratifierades också av huruvida patienter hade fått tidigare bevacizumab-behandling eller inte och deras ECOG-performance status (PS). Patienterna randomiserades (1:1) att få cemiplimab 350 mg intravenöst var tredje vecka eller provarens val av följande intravenös kemoterapi; pemetrexed, topotekan, irinotekan, gemcitabin eller vinorelbin i upp till 96 veckor.

Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller till planerad behandling avslutades. Tumörbedömningar utfördes var 6:e vecka under de första 24 veckorna och var 12:e vecka därefter. Det primära effektmåttet var OS i SCC och därefter i den totala populationen. Sekundära effektmått inkluderade PFS, ORR enligt RECIST 1.1 och DOR enligt provarens utvärdering.

Medianåldern var 51 år (22 till 87 år); 63 % var vita, 29 % asiatiska, 3,5 % svarta; 49 % hade fått tidigare behandling med bevacizumab, 47 % hade ECOG PS 0 och 53 % hade ECOG PS 1; 78 % hade SCC och 22 % hade AC, 94 % hade metastaserad sjukdom; 57 % hade 1 tidigare behandlingslinje i recidiverande eller metastaserande sjukdom och 43 % hade > 1 tidigare behandlingslinje i recidiverande eller metastaserande sjukdom. Median uppföljningstid för primäranalysen i den totala populationen var 18,2 månader.

Cemiplimab visade en statistiskt signifikant förbättring i OS i både SCC och den totala populationen jämfört med kemoterapi.

Effektresultaten presenteras i tabell 6, figur 3 och figur 4.

**Tabell 6:        Effektresultat för studie 1676 i livmoderhalscancer**

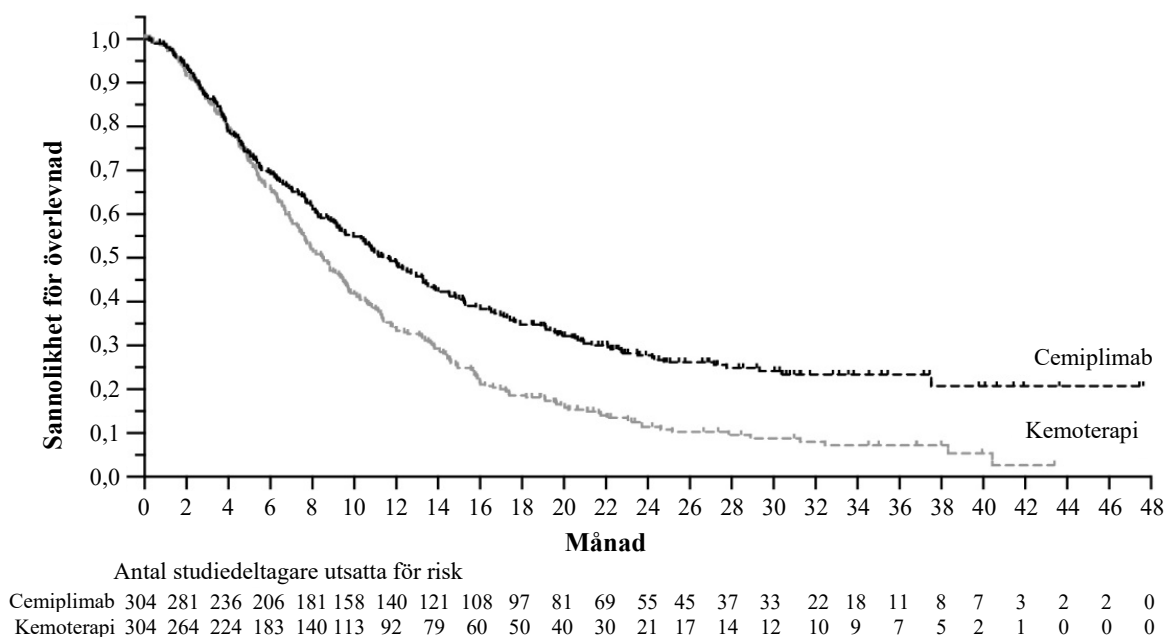
Effektmått	Skivepitelhistologi (SCC) (N=477)		Total population (N=608)	
	cemiplimab 350 mg var tredje vecka (n=239)	kemoterapi (n=238)	cemiplimab 350 mg var tredje vecka (n=304)	kemoterapi (n=304)
<b>Total överlevnad (Overall survival, OS)<sup>a</sup></b>				
Dödsfall, n (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Median i månader (95 % KI) <sup>b</sup>	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-värde <sup>d</sup>	0,00306		0,00011	
<b>Progressionsfri överlevnad (Progression-free survival, PFS)<sup>a</sup></b>				
Händelser, n (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Median i månader (95 % KI) <sup>b</sup>	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)

Hazard ratio (95 % KI) <sup>c</sup>	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-värde <sup>d</sup>	0,00026		0,00048	
<b>Objektiv responsfrekvens (%)<sup>a</sup></b>				
ORR (95 % KI) <sup>e</sup>	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
<b>Responsduration (DOR)<sup>a</sup></b>	N=42	N=16	N=50	N=19
Median (månader) <sup>b</sup> (95 % KI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

- a. Median uppföljningstid: 18,2 månader. (Avslutad insamling av data – 4 januari 2021)  
b. Baserat på Kaplan-Meier estimat.  
c. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell stratifierad enligt histologi och geografisk region.  
d. Ensidigt p-värde baserat på stratifierad proportionell riskmodell (cemiplimab vs. kemoterapi).  
e. Baserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall.

I en uppdaterad OS-analys (avslutad insamling av data – 4 januari 2022) med en median uppföljningstid på 30,2 månader, visade cemiplimab en fortsatt överlevnadsfördel jämfört med kemoterapi (Hazard Ratio, HR: 0,66, 95 % KI [0,55; 0,79]) (se figur 3).

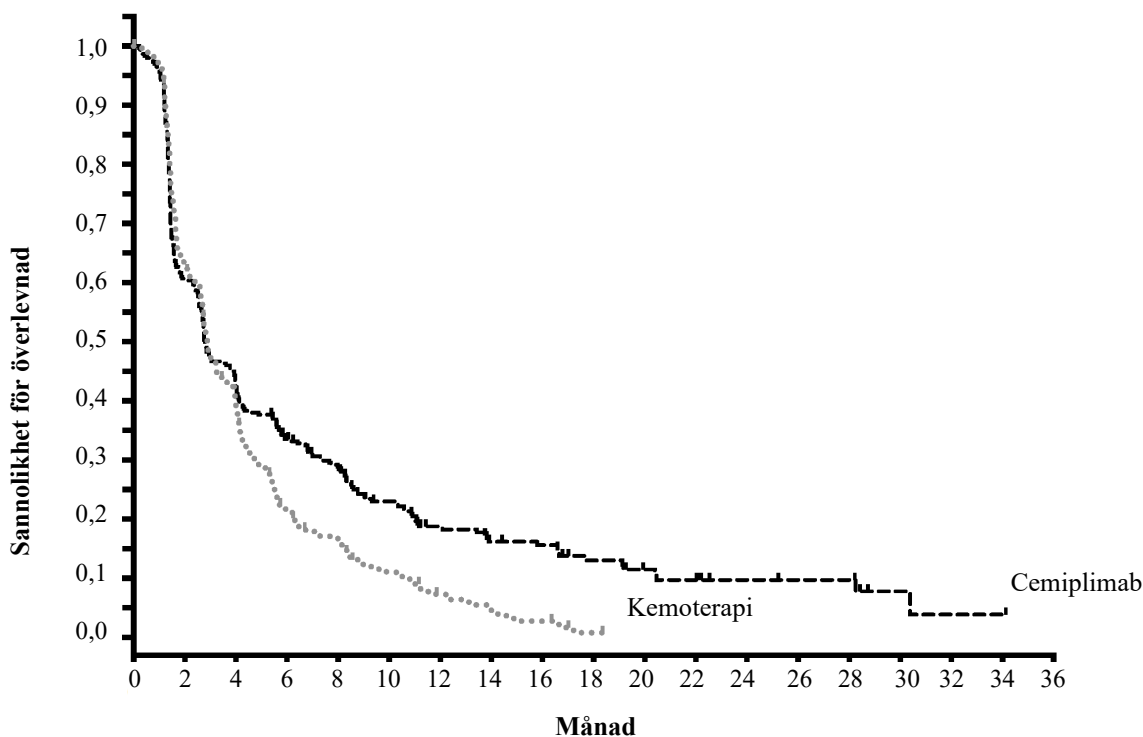
**Figur 3: OS i studie 1676 i livmoderhalscancer – total population (uppdaterad analys)<sup>a</sup>**



- a. Baserat på resultat från en uppdaterad OS-analys som genomfördes ett år efter primäranalysen.



**Figur 4: PFS i studie 1676 i livmoderhalscancer – total population (primäranalys)**



	Antal studiedeltagare utsatta för risk																		
Cemiplimab	304	181	129	95	79	55	38	29	27	17	13	11	7	6	6	2	1	1	0
Kemoterapi	304	179	110	58	43	27	16	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Subgruppsanalyser:

I en subgruppsanalys av total överlevnad enligt histologi baserat på den uppdaterade explorativa OS-analysen var HR för SCC-gruppen 0,69 (95 % KI: 0,56; 0,85) och HR för AC-gruppen var 0,55 (95 % KI: 0,36; 0,81).

En explorativ subgruppsanalys utfördes av överlevnad enligt tumörens PD-L1-uttryck (TC) med hjälp av en metod som används i kliniska prövningar (VENTANA PD-L1 SP263 Assay). Av de 608 rekryterade patienterna hade 42 % av patienterna prover som testades för PD-L1. Av dessa prover hade 64 % PD-L1 ≥ 1 % och 36 % PD-L1 < 1 %. Vid den uppdaterade explorativa OS-analysen, med en median uppföljningstid på 30,2 månader, var HR för PD-L1 ≥ 1 %-gruppen 0,70 (95 % KI: 0,48; 1,01) och HR för PD-L1 < 1 %-gruppen 0,85 (95 % KI: 0,53; 1,36).

Äldre

Av de 1 281 patienterna behandlade med cemiplimab i kliniska studier var 52,2 % (669/1 281) yngre än 65 år, 25,9 % (332/1 281) var 65 till yngre än 75 år och 21,9 % (280/1 281) var 75 år eller äldre.

Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan äldre och yngre patienter. Det fanns en trend mot en högre frekvens av allvarliga biverkningar och avbrott på grund av biverkningar hos patienter 65 och äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för cemiplimab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av alla sjukdomar som ingår i kategorin maligna neoplasmer, förutom de i hematopoetisk och lymfoid vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationsdata från 1063 patienter med olika solida tumörer som fått cemiplimab intravenöst kombinerades i en farmakokinetisk populationsanalys.

Vid 350 mg var tredje vecka låg den genomsnittliga cemiplimab-koncentrationen vid steady state inom ett intervall från  $C_{\text{trough}}$  på 59 mg/l till en koncentration vid slutet av infusion ( $C_{\text{max}}$ ) på 171 mg/l. Steady state exponering uppnåddes efter cirka 4 månaders behandling

Exponeringen för cemiplimab vid steady state hos patienter med solida tumörer är liknande vid 350 mg var tredje vecka som vid 3 mg/kg varannan vecka.

### Absorption

Cemiplimab administreras intravenöst och har därmed fullständig biotillgänglighet.

### Distribution

Cemiplimab distribueras huvudsakligen i blodomloppet med en distributionsvolym vid steady state ( $V_{\text{ss}}$ ) på 5,9 l. Median- $T_{\text{max}}$  inträffar i slutet av den 30 minuter långa infusionen.

### Metabolism

Särskilda metabolismstudier har inte genomförts eftersom cemiplimab är ett protein. Cemiplimab förväntas brytas ner till små peptider och individuella aminosyror.

### Eliminering

Cemiplimabs clearance är linjärt vid doser mellan 1 och 10 mg/kg givet varannan vecka. Efter första dosen är clearance ungefär 0,25 l/dag. Totalt clearance minskar med ungefär 11 % över tid, vilket ger ett clearance vid steady state ( $Cl_{\text{ss}}$ ) på 0,22 l/dag. Minskningen i clearance anses inte kliniskt relevant. Halveringstid inom doseringsintervallet vid steady state är 22 dagar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

För doseringsregimer på 1 till 10 mg/kg varannan vecka var cemiplimabs farmakokinetik linjär och dosproportionell, vilket tyder på mättnad av den systemiska målmedierade reaktionsvägen.

### Särskilda patientgrupper

En populationsfarmakokinetisk analys visar att följande faktorer inte har någon kliniskt relevant effekt på cemiplimabs exponering: ålder, kön, kroppsvikt, etnicitet, cancertyp, albuminnivå, nedsatt njurfunktion och lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

### Nedsatt njurfunktion

Påverkan av nedsatt njurfunktion på cemiplimabexponeringen utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys i patienter med lindrigt ( $CL_{\text{Cr}}$  60 till 89 ml/min, n= 396), måttligt ( $CL_{\text{Cr}}$  30 till 59 ml/min, n = 166) eller svårt ( $CL_{\text{Cr}}$  15 till 29 ml/min, n =74) nedsatt njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i cemiplimabexponering sågs mellan patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Cemiplimab har inte studerats hos patienter med  $CL_{\text{Cr}} < 21$  ml/min (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

Påverkan av nedsatt leverfunktion på cemiplimabexponeringen utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (n=22) (totalt bilirubin mer än 1,0-1,5 gånger övre normalvärdet och godtyckligt ASAT) och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (n=3) (totalt bilirubin > 1,5 gånger övre normalvärdet upp till 3.0 gånger övre normalvärdet) och godtyckligt ASAT, kunde ingen kliniskt viktig skillnad i exponering ses jämfört med patienter med normal leverfunktion. Cemiplimab har inte studerats i patienter med svårt nedsatt

leverfunktion. Det finns otillräckligt med data från patienter med svårt nedsatt leverfunktion för att kunna ge dosrekommendationer (se avsnitt 4.2).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det har inte utförts några studier avseende cemiplimabs carcinogenicitet eller genotoxicitet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med cemiplimab (se avsnitt 4.6). Som rapporterats i litteraturen spelar PD-1/PD-L1-signaleringsvägarna en roll under graviditeten genom att behålla immunologisk tolerans och studier har visat att hämning av PD-1 receptorn resulterar i för tidig terminering av graviditeten. Ökningen av missfall och/eller resorption hos djur med begränsat PD-L1-uttryck (knock-out- eller anti-PD1/PD-L1 monoklonala antikroppar) har setts hos både möss och apor. Dessa djurslag har liknande moder-foster relationer som hos människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin  
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat  
Sackaros  
L-prolin  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Efter öppnandet

Läkemedlet ska spädas och injiceras direkt efter öppnandet (se avsnitt 6.6 för instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering).

#### Efter spädning

Lösningen ska administreras direkt efter spädningen. Om den spädda lösningen inte ges direkt kan den förvaras tillfälligt antingen:

- i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 8 timmar från tiden för infusionsberedning till infusionsslut.  
Eller  
i kylskåp, mellan 2 och 8 °C i högst 24 timmar från tiden för spädning till infusionsslut. Får ej frysas. Låt lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

### Oppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

LIBTAYO finns i en 10 ml genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas med en grå klorbutylpropp med FluroTec-hölje och förseglingslock med en snäppknapp.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Beredning och administrering

- Syna läkemedlet efter partiklar och missfärgningar före administrering. LIBTAYO är klar till svagt opalskimrande, färglös till ljusgul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar
- Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller främmande partiklar utöver några få genomskinliga till vita partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp 7 ml (350 mg) från LIBTAYO-injektionsflaskan och för över det till en infusionspåse innehållande injektionsvätska med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos. Blanda spädningen genom att försiktigt vända den upp och ner. Skaka inte lösningen. Den slutliga koncentrationen av spädningslösningen ska vara mellan 1 och 20 mg/ml.
- LIBTAYO administreras genom intravenös infusion under 30 minuter genom en intravenös infart innehållande ett sterilt, icke-pyrogen, invändigt eller utvändigt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2–5 µm).
- Administrera inte andra läkemedel genom samma infart samtidigt.

LIBTAYO är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1376/001

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 juni 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÅKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan LIBTAYO lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där LIBTAYO kommer att marknadsföras, säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva och använda LIBTAYO, har tillgång till/har följande utbildningspaket:

- **En patientguide**

- **Ett patientvarningskort**

- **Patientguiden** ska innehålla följande huvudbudskap:
  - En beskrivning av huvudsakliga tecken eller symtom på immunmedierade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopatier, immunmedierade hudbiverkningar, nefrit och andra immunmedierade biverkningar) och infusionsrelaterade reaktioner och vikten av att informera sin behandlande läkare omedelbart om symtom uppstår.
  - Betydelsen av att inte försöka självbehandla några symtom utan att först konsultera hälso- och sjukvårdspersonal.
  - Betydelsen av att alltid ha med sig patientvarningskortet och att visa det vid alla medicinska besök till annan hälso- och sjukvårdspersonal än förskrivaren (t.ex. akutvårdspersonal).
  - En påminnelse om att alla kända eller misstänkta biverkningar också kan rapporteras till lokala tillsynsmyndigheter.
- **Patientvarningskortet** ska innehålla följande huvudbudskap:
  - Ett varningsmeddelande för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten när som helst, inklusive vid nödsituationer, att patienten behandlas med LIBTAYO.
  - En beskrivning av huvudsakliga tecken eller symtom på immunmedierade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopatier, immunmedierade hudbiverkningar, nefrit och andra immunmedierade biverkningar) och infusionsrelaterade reaktioner och vikten av att informera sin behandlande läkare omedelbart om symtom uppstår.
  - Kontaktuppgifterna till deras läkare som har förskrivit LIBTAYO.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

LIBTAYO 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
cemiplimab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 50 mg cemiplimab.  
1 injektionsflaska på 7 ml innehåller 350 mg cemiplimab.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

**Hjälpämnen:** L-histidin, L-histidin monohydrokloridmonohydrat, L-prolin, polysorbat 80, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning  
7 ml = 350 mg

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**Förvaras i kylskåp.** Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1376/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

LIBTAYO 350 mg sterilt koncentrat  
cemiplimab  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

7 ml = 350 mg

**6. ÖVRIGT**

**B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **LIBTAYO 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning cemiplimab**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du behåller Patientvarningskortet under hela behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad LIBTAYO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får LIBTAYO
3. Hur du använder LIBTAYO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LIBTAYO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad LIBTAYO är och vad det används för**

LIBTAYO är ett läkemedel mot cancer och innehåller den aktiva substansen cemiplimab som är en monoklonal antikropp.

LIBTAYO används hos vuxna för att behandla:

- en typ av hudcancer som kallas avancerad kutan skivepitelcancer (CSCC)
- en typ av hudcancer som kallas avancerad basalcancer (BCC) för vilken du har fått behandling med en hämmare av den så kallade Hedgehog-signalvägen (HHI) där denna behandling inte fungerade väl eller inte tolererades väl.
- en typ av lungcancer som kallas avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).
- en typ av cancer som kallas livmoderhalscancer som har förvärrats under eller efter kemoterapi.

LIBTAYO hjälper ditt immunsystem att motverka cancer.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder LIBTAYO**

**Du ska inte ges LIBTAYO:**

- om du är allergisk mot cemiplimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du tror att du kan vara allergisk eller inte är säker, tala med din läkare innan du ges LIBTAYO.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges LIBTAYO om:

- du har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen attackerar sina egna celler)
- du har genomgått en organtransplantation eller om du har fått eller planerar att få benmärgstransplantation med benmärg från en annan person (allogen hematopoietisk stamcellstransplantation)
- du har lung- eller andningsproblem
- du har problem med levern
- du har problem med njurarna
- du har diabetes
- du har något annat medicinskt tillstånd

Tala med läkare eller sjuksköterska om du har något av ovanstående tecken/symtom eller om du är osäker innan du får LIBTAYO.

#### Var uppmärksam på biverkningar

LIBTAYO kan ge allvarliga biverkningar som du omedelbart måste tala om för läkare. Dessa problem kan hända när som helst under behandlingen och även efter att din behandling har avslutats. Du kan få mer än en biverkning samtidigt.

Dessa allvarliga biverkningar är:

- Hudproblem
- Lunginflammation (pneumonit)
- Inflammation i tarmarna (kolit)
- Inflammation i levern (hepatit)
- Problem i hormonproducerande körtlar - speciellt sköldkörtel, hypofysen, binjurarna och bukspottkörteln
- Diabetes typ 1 inklusive diabetesketoacidosis (ansamling av syra i blodet orsakad av diabetes)
- Problem med njurarna (njurinflammation och njursvikt)
- Problem i centrala nervsystemet (såsom hjärnhinneinflammation)
- Reaktion i samband med infusion
- Muskelproblem (inflammation i musklerna som kallas myosit)
- Inflammation i hjärtmuskeln (myokardit)
- Problem i andra delar av kroppen (se ”Eventuella biverkningar”)

Var vaksam på dessa biverkningar när du får LIBTAYO. Se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”. Tala omedelbart om för läkare om du uppvisar någon av dessa biverkningar. Din läkare kan ge dig andra läkemedel för att förebygga allvarligare reaktioner och minska symtomen. Läkaren kan även senarelägga nästa dos av LIBTAYO eller helt avbryta behandlingen med LIBTAYO.

#### **Barn och ungdomar**

LIBTAYO ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

#### **Andra läkemedel och LIBTAYO**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala speciellt om för läkare om du tar eller har tagit följande:

- ett läkemedel mot cancer som innehåller idelalisib
- läkemedel som hämmar immunförsvaret, såsom kortikosteroider t.ex. prednison. Sådana läkemedel kan påverka effekten av LIBTAYO. Däremot kan läkaren ge dig kortikosteroider för att minska biverkningarna som kan uppstå med LIBTAYO, efter att du påbörjat behandlingen med LIBTAYO.

#### **Graviditet**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.

- LIBTAYO kan skada ditt ofödda barn.



- Tala omedelbart om för läkare om du blir gravid under tiden som du behandlas med LIBTAYO.
- Om du är en kvinna i fertil ålder måste du använda ett effektivt preventivmedel:
  - under tiden som du behandlas med LIBTAYO och
  - minst 4 månader efter att du behandlats med sista dosen.
- Tala med läkaren om effektiva preventivmedel som du måste använda under tiden för behandlingen.

### **Amning**

- Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.
- Amma inte medan du behandlas med LIBTAYO och minst 4 månader efter att du behandlats med sista dosen.
- Det är inte känt om LIBTAYO utsöndras i bröstmjölk.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

LIBTAYO har ingen eller liten påverkan på körförmåga och användning av maskiner. Framför inte motorfordon eller använd maskiner om du känner dig trött, vänta tills du mår bättre.

## **3. Hur du ges LIBTAYO**

- LIBTAYO ges till dig på sjukhus eller klinik under överinseende av en erfaren läkare.
- LIBTAYO ges till dig som ett dropp i en ven (intravenös infusion).
- Infusionen ges under cirka 30 minuter.
- LIBTAYO ges vanligtvis var tredje vecka.

### **Hur mycket LIBTAYO som ges**

Rekommenderad dos LIBTAYO är 350 mg.

Läkaren bestämmer hur mycket LIBTAYO som du ska få och hur många behandlingar du behöver. Under behandlingen kommer du att få lämna blodprov för att kontrollera vissa blodvärden.

### **Om du glömt en behandlingstid**

Om du missar en inbokad tid, fråga din läkare när ni kan boka en ny tid för nästa dos. Det är väldigt viktigt att du inte missar en dos av läkemedlet.

### **Om du slutar använda LIBTAYO**

Avsluta inte behandlingen med LIBTAYO utan att först diskutera med läkare. Avslutande av behandling kan leda till att läkemedlets effekt försvinner.

### **Patientvarningskort**

Informationen i denna bipacksedel återfinns i det patientvarningskort som du fått av din läkare. Det är viktigt att du behåller patientvarningskortet och visar det för din partner eller vårdgivare. Om du har ytterligare frågor om behandlingen, kontakta din läkare.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer att diskutera detta med dig och förklara riskerna och nyttan med behandlingen.

LIBTAYO verkar på ditt immunförsvar och kan orsaka inflammation i delar av din kropp (se avnitt 2 "Varningar och försiktighet"). Inflammation kan ge upphov till allvarliga skador på din kropp och kan behöva behandling eller kräva att du avslutar behandlingen med LIBTAYO. Vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande.

**Uppsök omedelbart akut sjukvård** om du får någon av dessa biverkningar, eller om de förvärras:

- **Hudproblem** såsom utslag eller klåda, spruckna blåsor på huden, sår i munnen eller sår i andra slemhinnor.
- **Problem med lungorna (lunginflammation)** såsom ny eller förvärrad hosta, andningssvårigheter eller bröstsmärta.
- **Inflammation i tarmarna (kolit)** såsom frekvent diarré ofta blodblandad, fler avföringar än vanligt, svart eller tjärliknande avföring, kraftig magsmärta eller ömmande mage.
- **Inflammation i levern (hepatit)** såsom guldfärgning av hud eller ögonvitor, kraftigt illamående eller kräkningar, smärta på höger sida av magen (tarmarna), trötthet, mörkfärgad urin (tefärgad), lättare att få blåmärken eller blödningar än vanligt och mindre aptit än vanligt.
- **Problem i hormonproducerande körtlar** såsom huvudvärk som inte försvinner eller ovanlig huvudvärk, snabba hjärtslag, ökad svettning, känna sig mer frusen eller varm än vanligt, kraftig trötthet, yrsel eller svimning, viktökning eller viktnedgång, ökad hunger eller törst, håravfall, förstoppning, mörkare röst, mycket lågt blodtryck, behov av att kissa oftare, illamående eller kräkningar, magsmärta, ändrad sinnesstämning eller beteende (såsom minskad sexuell lust, vara irriterad eller glömsk).
- **Symtom på diabetes typ 1 eller diabetesketoacidosis** såsom ökad aptit och överdriven törst, behov av att kissa oftare, viktnedgång, trötthetskänsla eller illamående, magsmärta, snabb och djup andning, förvirring, ovanlig sömnhet, sötaktig andedräkt, en söt eller metallisk smak i munnen eller annorlunda lukt på urin eller svett.
- **Problem med njurarna (njurinflammation och njursvikt)** såsom att behöva kissa mer sällan än vanligt, blodblandad urin, svullna fötter eller underben och minskad aptit.
- **Reaktioner i samband med infusion (kan vara allvarliga eller livshotande)** såsom frossa, skakningar eller feber, klåda eller utslag, rodnad eller svullet ansikte, andningssvårigheter eller väsande andning, yrsel eller svimningskänsla och smärta i rygg eller nacke, illamående, kräkningar eller buksmärta.
- **Problem i andra delar av kroppen** såsom:
  - **Problem i nervsystemet** såsom huvudvärk eller nackstelhet, feber, trötthetskänsla eller svaghet, frossa, kräkningar, förvirring, problem med minnet eller trötthetskänsla, ryckningar (krampanfall), se och höra saker som inte är verkliga (hallucinationer), kraftig muskelsvaghet, stickningar, domningar, svaghet eller brännande smärta i armar eller ben, förlamning i extremiteterna
  - **Muskel- och ledproblem** såsom ledvärk eller svullnad, muskelsmärta, svaghet eller stelhet
  - **Problem med ögonen** såsom synförändring, ögonsmärta eller röda ögon, ljuskänslighet
  - **Hjärt- och cirkulationsproblem** såsom ändrade hjärtslag, snabba hjärtslag, känsla av att hjärtat hoppar över ett hjärtslag eller en dunkande känsla, bröstsmärta, andnöd
  - **Övrigt:** torrhet på flera ställen på kroppen såsom muntorrhet, torra ögon, torr i näsan, halsen och torr hud, blåmärken på huden eller blödning.

**Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar hos patienter behandlade med cemiplimab:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- trötthetskänsla
- muskelsmärta eller skelettsmärta
- utslag
- diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring)
- minskat antal röda blodkroppar
- illamående
- svag hungerkänsla

- klåda
- förstoppning
- hosta
- magsmärta (buksmärta)
- övre luftvägsinfektion.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- kräkning
- andnöd
- feber
- urinvägsinfektion
- huvudvärk
- svullnad (ödem)
- problem i hormonproducerande körtlar (sköldkörteln) (hypertyreos och hypotyreos)
- förhöjt blodtryck
- förhöjda leverenzymnivåer i blodet
- fläckar av tjock, fjällande eller skrovlig hud (aktinisk keratos)
- hosta, lunginflammation
- reaktioner vid infusionsstället
- leverinflammation
- inflammation av tarmarna (diarré, oftare avföringsbehov än vanligt, avföring som är svart eller tjäraktig, svår mag-(buk)smärta eller ömhet)
- inflammation i munnen
- onormalt njurfunktionsprov
- inflammation i nerverna som orsakar stickningar, domning, svaghet eller brinnande smärta i armar eller ben.
- inflammation i njurarna

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- ledsmärta, svullnad, polyartrit och ledutgjutning
- blåmärken på huden eller blödning
- sköldkörtelinflammation
- hjärtmuskelinflammation, som kan visa sig som andfåddhet, oregelbundna hjärtslag, trötthetskänsla eller bröstsmärta
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna
- muskelsvaghet
- inflammation i hypofysen som finns i nedre delen av hjärnan
- hjärtsäcksinflammation
- torrhet i flera delar av kroppen såsom muntorrhet, torra ögon, torr i näsan, halsen och torr hud
- inflammation i muskler som kan innefatta muskelsmärta eller -svaghet (myosit) och vara förknippad med hudutslag (dermatomyosit).
- inflammation i magsäckens slemhinna
- muskelsmärta eller -stelhet (polymyalgia reumatika).

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)**

- inflammation i membran som täcker hjärnan och ryggmärgen som kan orsakas av en infektion
- diabetes typ 1 som kan göra dig hungrigare eller törstigare än normalt, behov av att kissa oftare, viktminskning, trötthetskänsla eller diabetesketoacidosis
- ögonsmärta, irritation, klåda eller röda ögon, obehagskänsla, ljuskänslighet
- tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghetskänsla och förlamning i armar och ben
- ett sjukdomstillstånd där musklerna blir svaga och snabbt trötta, muskelsmärta.

**Andra biverkningar som har rapporterats (ingen känd frekvens):**

- Avstötning av transplanterat organ
- Inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan inkludera frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur LIBTAYO ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Färdigberedd infusionsvätska som förvarats i rumstemperatur upp till 25 °C ska användas inom 8 timmar eller inom 24 timmar vid kylskåpsförvaring (2 °C – 8 °C). Om injektionsflaskorna och/eller infusionspåsar förvarats i kylskåp måste de nå rumstemperatur innan användning.

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är cemiplimab.

- 1 ml koncentrat innehåller 50 mg cemiplimab.
- Varje 7 ml injektionsflaska innehåller 350 mg cemiplimab.

Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-prolin, sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

LIBTAYO koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar till lätt opalskimrande, färglös till ljusgul steril lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med 7 ml koncentrat.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park  
Limerick  
Irland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast:**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### Användarinstruktioner

#### Beredning

- Kontrollera visuellt läkemedlet vad gäller partiklar och missfärgning innan administrering. LIBTAYO är en klar till lätt opalescent, färglös till ljusgul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar.
- Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller andra partiklar än spår av genomskinliga till vita partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp 7 ml (350 mg) från LIBTAYO injektionsflaska och överför till en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska. Blanda infusionslösningen försiktigt genom att rotera/vända infusionspåsen. Skaka inte lösningen. Den slutliga koncentrationen ska vara mellan 1 mg/ml och 20 mg/ml.
- LIBTAYO är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Förvaring av beredd lösning

LIBTAYO innehåller inga konserveringsmedel.

Beredd lösning ska användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte administreras omedelbart kan den tillfälligt förvaras:

- i rumstemperatur upp till 25° C i högst 8 timmar räknat från tiden för infusionsberedning till infusionslut.  
Eller
- kylskåpsförvaring (2° C - 8° C) i högst 24 timmar räknat från tiden för beredning till infusionslut. Infusionslösning förvarad i kylskåp måste nå rumstemperatur innan administrering.

Får ej frysas.

#### Administrering

- LIBTAYO är endast avsett för intravenöst bruk. Det ges som intravenös infusion under 30 minuter genom en intravenös infart innehållande ett sterilt, icke-pyrogen, invändigt eller utvändigt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2–5 µm).
- Administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa infart samtidigt.