

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 lösning.

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.

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 immunrelaterade biverkningar ges i tabell 1 (se även avsnitt 4.4 och 4.8)

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar

Biverkning ^a	Svårighetsgrad ^b	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
Immunrelaterade biverkningar			
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 ^a	Svårighetsgrad ^b	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
Immunrelaterade biverkningar			
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 hormonsättning 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 ^a	Svårighetsgrad ^b	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
Immunrelaterade biverkningar			
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
Immunrelaterade hudreaktioner eller andra immunrelaterade 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 immunrelaterade 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 immunrelaterade 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 immunrelaterade biverkningar förbättras och stannar på grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	

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

^a. Se även avsnitt 4.4 och 4.8

^b. 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 immunrelaterade 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 ≥ 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 CL_{cr} 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).

Administreringssätt

LIBTAYO är avsedd för intravenös användning. Den administreras som infusion under 30 minuter genom en intravenös infart med invändigt eller utvändigt, icke-pyrogenera 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.

Immunrelaterade biverkningar

Allvarliga och dödliga immunrelaterade biverkningar har setts för cemiplimab (se avsnitt 4.2 och 4.8). Dessa immunrelaterade reaktioner kan påverka alla organsystem. De flesta immunrelaterade reaktioner uppstår till att börja med under behandlingen med cemiplimab, men de kan också uppstå efter att behandlingen avslutats.

Immunrelaterade 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 immunrelaterade biverkningar. Immunrelaterade biverkningar ska hanteras genom att dosjustera cemiplimab, hormonersättningsbehandlingar (om kliniskt motiverat) och kortikosteroider. Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska patienten utvärderas för att bekräfta om det är en immunrelaterad 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).

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad 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 immunrelaterad 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).

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad 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).

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad 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).

Immunrelaterade endokrinopatier

Immunrelaterade 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)

Immunrelaterade 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

Immunrelaterad 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

Immunrelaterad 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).

Immunrelaterade hudbiverkningar

Immunrelaterade 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).

Immunrelaterad nefrit

Immunrelaterad nefrit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, 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 immunrelaterade biverkningar

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

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

Utvärdera misstänkta immunrelaterade biverkningar för att utesluta andra orsaker. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på immunrelaterade 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 ≥ 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 (≤ 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 immunrelaterade 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 immunoglobulin 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

Immunrelaterade 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 816 patienter med avancerade solida tumörer som fick cemiplimab monoterapi i fyra kliniska studier. Mediandurationen för exponeringen för cemiplimab var 30,8 veckor (intervall: 2 dagar–144 veckor).

Immunrelaterade biverkningar inträffade hos 22,1 % av patienterna som fick cemiplimab i kliniska prövningar, inklusive grad 5 (0,4 %), grad 4 (0,7 %), grad 3 (5,4 %) och grad 2 (11,8 %).

Immunrelaterade biverkningar ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 4,0 % av patienterna. De vanligaste immunrelaterade biverkningarna var hypotyreos (7,5 %), hypertyreos (3,3 %), pneumonit (3,2 %), hepatit (2,0 %), kolit (2,2 %) och immunrelaterade hudbiverkningar (1,6 %) (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan, ”Varningar och försiktighet” i avsnitt 4.4 och rekommenderade dosjusteringar i avsnitt 4.2).

Biverkningarna var allvarliga hos 30,1 % av patienterna. Biverkningarna ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 8,1 % av patienterna.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), till exempel Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolis (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 = 816) 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

Organsystem	Grad 1–5 (Frekvens)	Grad 1–5 (%)	Grad 3–5 (%)
Infektioner och infestationer			
Övre luftvägsinfektion ^a	Mycket vanliga	10,8	0,4
Urinvägsinfektion	Vanliga	5,4	1,0
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Mycket vanliga	13,0	3,3
Immunsystemet			
Infusionsrelaterade reaktioner	Vanliga	3,2	0
Sjögrens syndrom	Mindre vanliga	0,2	0
Immunologisk trombocytopeni	Mindre vanliga	0,1	0
Avstötning av transplanterat organ ^b	Ingen känd frekvens	--	--
Endokrina systemet			
Hypotyreos ^c	Vanliga	7,5	0
Hypertyreos	Vanliga	3,3	0
Binjurebarksvikt	Mindre vanliga	0,4	0,4
Tyreoidit ^d	Mindre vanliga	0,6	0
Diabetes mellitus typ 1 ^e	Mindre vanliga	0,1	0,1
Hypofysit	Mindre vanliga	0,4	0,2
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	Vanliga	7,7	0,4
Perifer neuropati ^f	Vanliga	1,5	0,1
Meningit ^g	Mindre vanliga	0,1	0,1
Encefalit	Mindre vanliga	0,1	0,1
Myasthenia gravis	Mindre vanliga	0,1	0
Paraneoplastisk encefalomyelit	Mindre vanliga	0,1	0,1
Kronisk inflammatorisk demylerande polyradikuloneuropati	Mindre vanliga	0,1	0

Organsystem	Grad 1–5 (Frekvens)	Grad 1–5 (%)	Grad 3–5 (%)
Ögon			
Keratit	Mindre vanliga	0,1	0
Hjärtat			
Myokardit ^h	Mindre vanliga	0,6	0,5
Perikardit ⁱ	Mindre vanliga	0,2	0,2
Blodkärl			
Hypertension ^j	Vanliga	6,1	2,5
Metabolism och nutrition			
Minskad aptit	Mycket vanliga	12,5	0,6
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Hosta ^k	Mycket vanliga	12,5	0,1
Dyspné ^l	Vanliga	9,9	1,3
Pneumonit ^m	Vanliga	4,2	1,2
Magtarmkanalen			
Illamående	Mycket vanliga	12,3	0,1
Diarré	Mycket vanliga	16,7	0,5
Förstoppning	Mycket vanliga	10,8	0,2
Buksmärt ⁿ	Vanliga	9,7	0,6
Kräkningar	Vanliga	7,4	0,1
Stomatit	Vanliga	1,5	0
Kolit ^o	Vanliga	2,2	1,0
Lever och gallvägar			
Hepatit ^p	Vanliga	2,2	1,3
Hud och subkutan vävnad			
Utslag ^q	Mycket vanliga	22,7	1,46
Klåda ^r	Mycket vanliga	13,1	0,1
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Muskuloskeletal smärta ^s	Mycket vanliga	29,8	1,6
Artrit ^t	Vanliga	1,0	0,1
Muskelsvaghet	Mindre vanliga	0,4	0
Myosit	Mindre vanliga	0,1	0
Polymyalgi reumatika	Mindre vanliga	0,1	0
Njurar och urinvägar			
Nefrit ^u	Vanliga	1,3	0,2
Icke-infektiös cystit	Ingen känd frekvens	-	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Utmattnings ^v	Mycket vanliga	28,1	2,3

Organsystem	Grad 1–5 (Frekvens)	Grad 1–5 (%)	Grad 3–5 (%)
Undersökningar			
Förhöjt ASAT	Vanliga	4,8	0,9
Förhöjt ALAT	Vanliga	4,7	0,6
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Vanliga	2,3	0,2
Förhöjt blod-kreatinin	Vanliga	2,0	0
Förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blod	Mindre vanliga	0,7	0
Förhöjda transaminaser	Mindre vanliga	0,6	0,1
Förhöjt bilirubin i blod	Mindre vanliga	0,5	0,1
Minskat tyreoidastimulerande hormon i blod	Mindre vanliga	0,1	0

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

- a. Övre lungvägsinfektion innefattar övre lungvägsinfektion, lungvägsinfektion, förkylning, sinusit, rinit och viral övre lungvägsinfektion.
- b. Händelse efter marknadsföring.
- c. Hypotyreos innefattar hypotyreos och immunrelaterad hypotyreos.
- d. Tyreoidit innefattar autoimmun tyreoidit och tyreoidit.
- e. Diabetes mellitus typ 1 innefattar diabetisk ketoacidosis och diabetes mellitus typ 1
- f. Perifer neuropati innefattar perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati, neurit, parestesi och perifer motorisk neuropati.
- g. Meningit innefattar aseptisk meningit
- h. Myokardit innefattar autoimmun myokardit, immunrelaterad myokardit och myokardit.
- i. Perikardit innefattar autoimmun perikardit och perikardit.
- j. Hypertension innefattar hypertension och hypertensiv kris.
- k. Hosta innefattar hosta, produktiv hosta och "baksnuva" upper airway cough syndrome (UACS).
- l. Dyspné innefattar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.
- m. Pneumonit innefattar pneumonit, immunrelaterad pneumonit, interstitiell lungsjukdom.
- n. Buksmärta innefattar buksmärta, övre buksmärta, obehagskänsla i buken och gastrointestinal smärta.
- o. Kolit innefattar kolit, enterokolit, immunrelaterad enterokolit och autoimmun kolit.
- p. Hepatit innefattar autoimmun hepatit, hepatocellulär skada, immunrelaterad hepatit, leversvikt, hepatit och hepatotoxicitet.
- q. Utslag innefattar utslag, dermatit, urtikaria, makulopapulöst utslag, erytem, erytematöst utslag, pruritiskt utslag, psoriasis, autoimmun dermatit, acneiform dermatit, allergisk dermatit, atopisk dermatit, bullös dermatit, läkemedelsutslag, dyshidrotiskt eksem, lichen planus, hudreaktion, exfoliativ dermatit, parapsoriasis, pemfigoid, makulöst utslag och papulöst utslag.
- r. Pruritus innefattar pruritus och allergisk pruritus.
- s. Muskuloskeletal smärta innefattar ryggsmärta, artralgi, smärta i extremitet, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, skelettsmärta, myalgi, nacksmärta, ryggradssmärta, muskuloskeletal styvhet och muskuloskeletal obehag.
- t. Artrit innefattar artrit och polyartrit.
- u. Nefrit innefattar nefrit, toxisk nefropati, akut njurskada och leversvikt.
- v. Utmattning innefattar utmattning, asteni och sjukdomskänsla.

Beskrivning av utvalda biverkningar

De utvalda biverkningarna som beskrivs nedan baseras på säkerhetsdata från cemiplimab som monoterapi hos 816 patienter i kliniska studier.

Immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4)

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit inträffade hos 26 (3,2 %) av 816 patienter som fick cemiplimab varav 4 (0,5 %) patienter med pneumonit av grad 4, 4 (0,5 %) patienter med pneumonit av grad 3. Immunrelaterad pneumonit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 11 (1,3 %) av 816 patienter. Bland de 26 patienterna med immunrelaterad pneumonit var mediantiden till insjuknande

2,5 månader (intervall: 7 dagar till 18 månader) och mediandurationen för pneumonit var 22 dagar (intervall: 5 dagar till 16,9 månader). Tjugotvå av de 26 patienterna (84,6 %) fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 11 dagar (intervall: 1 dag till 5,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 15 (57,7 %) av 26 patienter tillfrisknat från pneumonit.

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad diarré eller kolit inträffade hos 18 (2,2 %) av 816 av de cemiplimab-behandlade patienterna varav 7 (0,9 %) med immunrelaterad diarré eller kolit av grad 3. Immunrelaterad diarré eller kolit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 3 (0,4 %) av 816 patienter. Bland de 18 patienterna med immunrelaterad diarré eller kolit var mediantiden till insjuknande 3,8 månader (intervall: 21 dagar till 15,5 månader) och mediandurationen för immunrelaterad diarré eller kolit var 2,3 månader (intervall: 6 dagar till 10,0 månader). Tretton av de 18 patienterna (72,2 %) med immunrelaterad diarré eller kolit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 20 dagar (intervall: 5 dagar till 5,2 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 8 (44,44 %) av de 18 patienterna blivit av med immunrelaterad diarré eller kolit.

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit inträffade hos 16 (2,0 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,1 %) patient med immunrelaterad hepatit av grad 5, 1 (0,1 %) patient med grad 4 och 11 (1,3 %) patienter med grad 3. Immunrelaterad hepatit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 10 (1,2 %) av 816 patienter. Bland de 16 patienterna med immunrelaterad hepatit var mediantiden till insjuknande 2,5 månader (intervall: 7 dagar till 22,5 månader) och hepatitens medianduration var 27,5 dagar (intervall: 10 dagar till 7,6 månader). Fjorton (87,5 %) av patienterna med immunrelaterad hepatit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 30 dagar (intervall: 6 dagar till 3,1 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 8 (50,0 %) av 16 patienter tillfrisknat från immunrelaterad hepatit.

Immunrelaterade endokrinopatier

Hypotyreos förekom hos 61 (7,5 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab. En (0,1 %) av 816 patienter avbröt cemiplimab-behandlingen på grund av hypotyreos. Bland de 61 patienterna med hypotyreos var mediantiden till insjuknande 4,1 månader (intervall: 15 dagar till 18,9 månader) med en medianduration på 7,9 månader (intervall: 1 dag till 23,3 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 5 (8,2 %) av de 61 patienterna tillfrisknat från hypotyreos.

Hypertyreos förekom hos 27 (3,3 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab varav 7 (0,9 %) patienter med hypertyreos grad 2. Ingen patient behövde avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av hypertyreos. Bland de 27 patienterna med hypertyreos var mediantiden till insjuknande 2,1 månader (intervall: 20 dagar till 23,8 månader) och mediandurationen var 1,9 månader (intervall: 1 dag till 24,5 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 13 (48,1 %) av de 27 patienterna tillfrisknat från hypertyreos.

Tyreoidit förekom hos 5 (0,6 %) av de 816 patienterna som fick cemiplimab, inklusive 2 (0,2 %) patienter med tyreoidit av grad 2. Ingen patient avbröt cemiplimab på grund av tyreoidit. Ingen patient hade tillfrisknat från tyreoidit vid tiden för avslutad insamling av data.

Binjurebarksvikt förekom hos 3 (0,4 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab varav 3 (0,4 %) patienter med binjurebarksvikt av grad 3. En (0,1 %) av 816 patienter behövde permanent avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av binjurebarksvikt. Bland de 3 patienterna med binjurebarksvikt var mediantiden till insjuknandet 11,5 månader (intervall: 4,2 månader till 18,3 månader) och mediandurationen var 5,1 månader (intervall: 4,9 månader till 6,1 månader). En av de 3 patienterna (33,3 %) fick höga doser av kortikosteroider. Ingen patient hade tillfrisknat från binjurebarksvikt vid tiden för avslutad insamling av data.

Immunrelaterad hypofysit förkom hos 3 (0,4 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab inklusive 2 (0,2 %) patienter med hypofysit av grad 3. En (0,1 %) av 816 patienter avbröt behandlingen med cemiplimab på grund av hypofysit. Bland de 3 patienterna med hypofysit var mediantiden till debut 4,6 månader (intervall: 2,6 månader till 7,4 månader) med en medianduration på

23 dagar (intervall 9 dagar till 1,5 månader). En av de 3 patienterna (33,3 %) fick höga doser av kortikosteroider. Ingen av patienterna hade tillfrisknat från immunrelaterad hypofysit vid tiden för avslutad insamling av data.

Diabetes mellitus typ 1 utan alternativ sjukdomsorsak förekom hos 1 (0,1 %) av 816 patienter varav 1 (0,1 %) patient med diabetes mellitus typ 1 av grad 4.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Immunrelaterade hudbiverkningar förekom hos 13 (1,6 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab varav 7 (0,9 %) patienter med immunrelaterade hudbiverkningar av grad 3. 1 (0,1 %) av 816 patienter behövde permanent avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av immunrelaterade hudbiverkningar. Bland de 13 patienterna med immunrelaterade hudbiverkningar var mediantiden till insjuknandet 1,2 månad (intervall: 2 dagar till 17,0 månader) och mediandurationen var 2,7 månader (intervall: 13 dagar till 12,5 månader). Åtta patienter (61,5 %) med immunrelaterade hudbiverkningar fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 15 dagar (intervall: 4 dagar till 2,6 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 9 (69,2 %) av 13 patienter tillfrisknat från hudbiverkningarna.

Immunrelaterad nefrit

Immunrelaterad nefrit förekom hos 5 (0,6 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,1 %) patient med immunrelaterad nefrit av grad 5, och 1 (0,1 %) patient med av grad 3. Immunrelaterad nefrit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 1 (0,1 %) av 816 patienter. Bland de 5 patienterna med immunrelaterad nefrit var mediantiden till insjuknande 1,8 månader (intervall: 14 dagar till 5,6 månader) och mediandurationen var 26 dagar (intervall: 9 till 1,6 månader). Fyra (80 %) patienter med immunrelaterad nefrit fick höga doser av kortikosteroider under en mediantid på 16 dagar (intervall: 3 dagar till 1,0 månad). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 4 (80 %) av de 5 patienterna tillfrisknat från immunrelaterad nefrit.

Andra immunrelaterade biverkningar

Följande kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar förekom hos färre än 1 % av 816 patienter som behandlades med cemiplimab som monoterapi. Biverkningarna var av grad 3 eller lägre, om inget annat anges:

Centrala och perifera nervsystemet: meningit^a (grad 4), paraneoplastisk encefalomyelit (grad 5), kronisk inflammatorisk demyelinierande polyradikuloneuropati, encefalit^b, myastenia gravis, perifer neuropati^c.

Hjärtat: myokardit^d, perikardit^e

Immunsystemet: immun trombocytopen purpura

Muskuloskeletal systemet och bindväv: Artralgi, artrit^f, muskelsvaghet, myalgi, myosit, polymyalgia reumatika, Sjögrens syndrom

Ögon: keratit

Magtarmkanalen: stomatit

^{a.} inklusive meningit och aseptisk meningit

^{b.} inklusive encefalit och icke-infektiös encefalit

^{c.} inklusive neurit och perifer neuropati

^{d.} inklusive autoimmun myokardit och myokardit

^{e.} inklusive autoimmun perikardit och perikardit

^{f.} inklusive artrit och polyartrit

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

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 63 (7,7 %) av 816 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,1 %) patient med infusionsrelaterade reaktioner av grad 3. Infusionsrelaterade reaktioner ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 1 (0,1 %) av patienterna. De vanligaste

infusionsrelaterade reaktionerna var feber, illamående och utslag. Alla patienter återhämtade sig från de infusionsrelaterade reaktionerna.

Immunogenicitet

Liksom med alla läkemedelsproteiner finns en risk att utveckla immunogenicitet mot cemiplimab. I kliniska studier med patienter som behandlades med cemiplimab utvecklade 2,2 % av patienterna antikroppar i samband med behandlingen, varav cirka 0,4 % hade ett bestående immunsvär. Inga neutraliserande antikroppar observerades. Inga tecken sågs på förändrad farmakokinetik (PK) 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, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC33

Verkningsmekanism

Cemiplimab är en helt human, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonal antikropp, som binder till programmerad celledöd-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-cellresponsen, inklusive anti-tumörresponsen, 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) med en sammanslagen mediantid till uppföljning på totalt 9,4 månader. Medianuppföljningstiden var 16,5 månader för gruppen med metastaserad kutan skivepitelcancer och dosering 3 mg/kg varannan vecka, 9,3 månader för gruppen med lokalt avancerad skivepitelcancer med dosering 3 mg/kg varannan vecka och 8,1 månader för gruppen med metastaserad kutan skivepitelcancer med dosering 350 mg var tredje vecka.

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 ≥ 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 eller 350 mg var tredje vecka i 54 veckor]. 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 samlingeffektmått 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 studie 1540 presenteras resultaten från 193 patienter varav 115 hade metastaserad kutan skivepitelcancer och 78 hade 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-värdena var 0 (44,6 %) och 1 (55,4 %). 33,7 % av patienterna hade tidigare fått minst en systemisk anticancerbehandling, 90,2 % 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 för 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
Bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR)^a			
ORR	49,2 %	43,6 %	41,1 %
95% KI för ORR	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(28,1; 55,0)
Komplett respons (CR) ^b	16,9 %	12,8 %	5,4 %
Partiell respons (PR)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Stabil sjukdom (Stable disease; SD)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Progressiv sjukdom (Progressive disease; PD)	16,9 %	11,5 %	25,0 %
Responsduration (DOR)			
Median ^c (månader)	NR	NR	NR
Intervall (månader)	2,8-21,6+	1,9-24,2+	2,1-11,1+
Patienter med DOR ≥ 6 månader, %	93,1 %	67,6 %	65,2 %
Tid till respons (TTR)			

Effektått	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
Median (månader) intervall (min:max)	1,9 (1,7; 9,1)	1,9 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 8,3)
Progressionsfri överlevnad (PFS)^{a, c}			
6 månader (95% KI)	65,8 % (51,8; 76,7)	71,5 % (58,9; 80,9)	59,3 % (45,0; 71,0)
12 månader (95% KI)	52,9 % (39,0; 65,0)	58,1 % (43,7; 70,0)	47,4 % (29,6; 63,3)
Total överlevnad (OS)^{a, c}			
12 månader (95% KI)	81,3 % (68,7; 89,2)	93,2 % (84,4; 97,1)	76,1 % (56,9; 87,6)

Senaste datum för insamling av data var 20 september 2018 för patienterna i grupp 1 och 3 och 10 oktober 2018 för patienterna i grupp 2.

KI: konfidensintervall, OCG: Oberoende central granskning; NR: Not Reached (Inte uppnått) +: Pågående vid sista utredningen.

- I Grupp 1, 2, och 3 var mediandurationen för uppföljning 16,5, 9,3 respektive 8,1 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. Förhållandet mellan PD-L1-status och effekt analyserades *post-hoc* hos patienter med tillgängliga vävnadsprover. Sammantaget i studierna 1 423 och 1 540 var resultat från IHC för PD-L1 tillgängligt för 75 avancerade CSCC-patienter. Bland 22 avancerade CSCC-patienter med PD-L1 < 1 % var ORR per OCG 40,9 % (9/22). Bland 53 avancerade CSCC-patienter med PD-L1 ≥ 1 % var ORR 54,7 % (29/53). Bland 21 patienter med mCSCC var ORR 60 % (3/5) hos patienter med PD-L1 < 1 % och 56,3 % (9/16) bland patienter med PD-L1 ≥ 1 %. Av 54 patienter med laCSCC var ORR 35,3% (6/17) hos patienter med PD-L1 < 1 % och 54,1 % (20/37) bland patienter med PD-L1 ≥ 1 %.

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-prestationsstatus (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 effektåttarna bekräftades för ORR och DOR. Sekundära effektått 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 effektått som

integrerade ICR bedömningar av radiologiska data (RECIST 1.1) och digital medicinsk fotografering (WHO-kriterier).

Totalt 119 patienter med avancerad BCC inkluderades i effektanalysen för studie 1620 varav 84 patienter med laBCC och 35 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 65 år (intervall: 38 till 90: 17 (49 %) patienter var < 65 år och 18 (51 %) var 65 år eller äldre. Sammanlagt 25 (71 %) var män och 28 (80 %) var vita; ECOG PS var 0 (57 %) och 1 (43 %). 80 % av patienterna hade genomgått minst 1 tidigare cancer-relaterad operation och 37 % av patienter hade > 3 tidigare cancer-relaterade operationer (median: 3.0 operationer, intervall: 1 till 7). 63 % av patienterna hade fått minst 1 tidigare anti-cancer strålbehandling (RT) (median: 1,0 RT, intervall: 1 till 4).

Alla 119 patienterna hade tidigare behandlats med en HHI och 11 % (13/119) 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 35 mBCC patienterna, avbröt 77 % (27/35) av patienterna HHI-behandlingen på grund av sjukdomsprogression, 31 % (11/35) av patienterna avbröt HHI-behandlingen på grund av intolerans och 9 % (3/35) 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: Effektergebnat från studie 1620

Effektmaß	laBCC	mBCC
	cemiplimab 350 mg var tredje vecka	cemiplimab 350 mg var tredje vecka
	n = 84	n = 35
	ICR	IA
Bästa helhetsrespons (BOR)^{a, b, c}		
Objektiv responsfrekvens (ORR: CR+ PR) (95 % KI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	10 (28,6 %) (14,6; 46,3)
Komplett responsfrekvens (CR) ^d (95 % KI)	6 (7,1 %) (2,7 14,9)	1 (2,9 %) (0,1 14,9)
Partiell responsfrekvens (PR)	21 (25,0 %)	9 (25,7 %)
Sjukdomsprogressionsfrekvens (PD)	9 (10,7 %)	9 (25,7 %)
Responsduration (DOR)	n = 27 respondenter	n = 10 respondenter
Median ^e (månader) (95 % KI)	NR (15,5, NE)	NR (4,3, NE)
Intervall (observerade)(månader)	1,9–25,8+	4,3–25,1+
Patienter med DOR ≥ 6 månader, % ^e (95 % KI)	91,7% (70,6; 97,8)	90,0% (47,3; 98,5)
Tid till svar (TTR)	n = 27 respondenter	n = 10 respondenter
Median (månader) (Intervall)	4,3 (2,1–21,4)	4,1 (2,1–8,2)

KI: konfidensintervall; +: Anges som pågående vid senaste bedömning; ICR: Oberoende central granskning,

IA: Forskarbedömd; NR: Inte uppnådd; NE Inte mätbart

- a. Medianduration för uppföljning: laBCC: 15,9 månader, mBCC: 8,5 månader
- b. 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.
- c. Inkluderar 3 mBCC som uppfyllde inklusionskriterierna enbart på grundval av "inte bättre än SD efter 9 månader av HHI-behandling". BOR resultat av IA där PR för 1 patient och PD för 2 patienter.
- d. För lokalt avancerade BCC-patienter i studie 1620 krävdes biopsi för att bekräfta fullständigt svar.
- e. 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 $\geq 50\%$ 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-prestationspoäng (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 skvamösa vs skvamösa) 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 forskarens val av följande platinabaserad dubbel 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 skvamös NSCLC).

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 prestationspoäng 0 och 1 hos 27 % respektive 73 % och 12 % med historia av hjärnmetastaser. Sjukdomskaraktistika var lokalt avancerade (16 %), metastatiska (84 %), skvamösa (44 %) och icke-skvamösa (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: Effektnesultat från studie 1624 i icke-småcellig lungcancer

Effektmått^a	Cemiplimab 350 mg var tredje vecka n = 356	Kemoterapi n = 354
Total överlevnad (OS)		
Antal dödsfall (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Median i månader (95 % KI) ^b	22, (17,7 NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Risckförhållande (95 % KI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-värde ^c	0,0022	
OS frekvens vid 12 månader (95 % KI) ^b	70 % (64; 75)	56 % (49; 62)
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal händelser (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Median i månader (95 % KI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Risckförhållande (95 % KI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS frekvens vid 12 månader (95 % KI) ^b	38 % (32,44)	7 % (4,11)
Objektiv responsfrekvens (%)^e		
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) ^b	21,0	6,0
Intervall (månader)	(1,9 + - 23,3+)	6,0 (1,3+ - 16,5+)
Patienter med observerat DOR ≥ 6 månader, %	69 %	41 %

+: Pågående respons

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

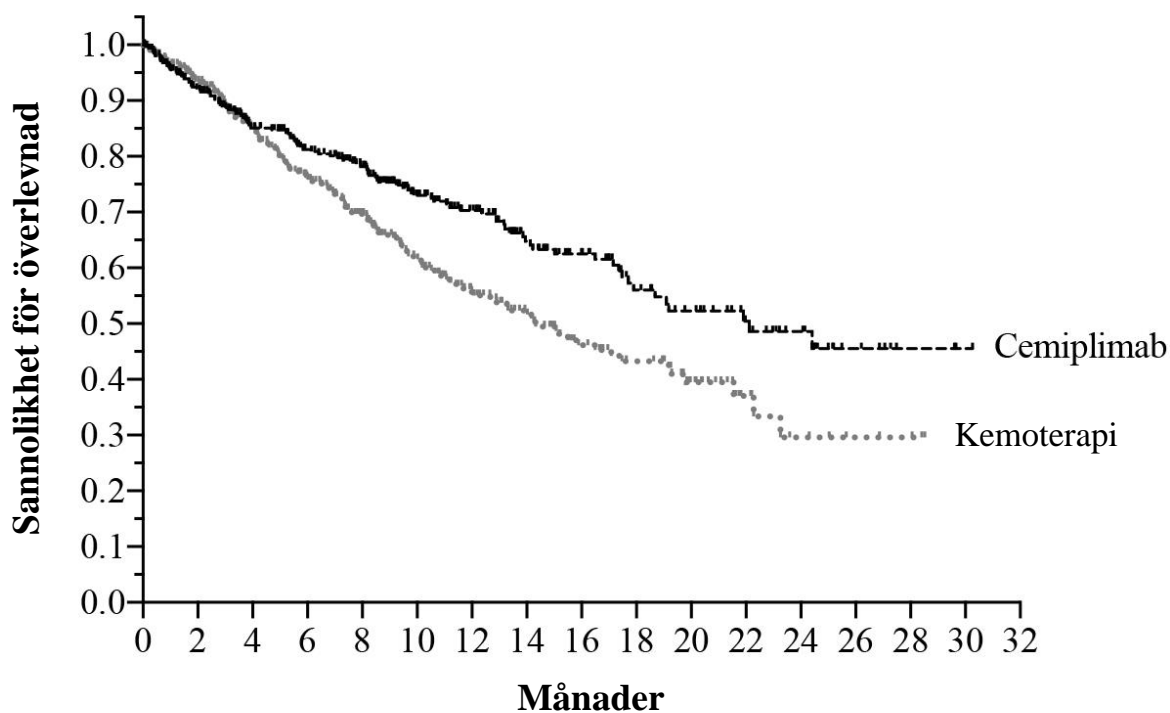
b. Baserat på Kaplan-Meier estimat

c. Baserat på stratifierad proportionell riskmodell

d. Baserat på tvåsidigt p-värde

e. Baserat på Clopper-Pearsons exakta konfidensintervall

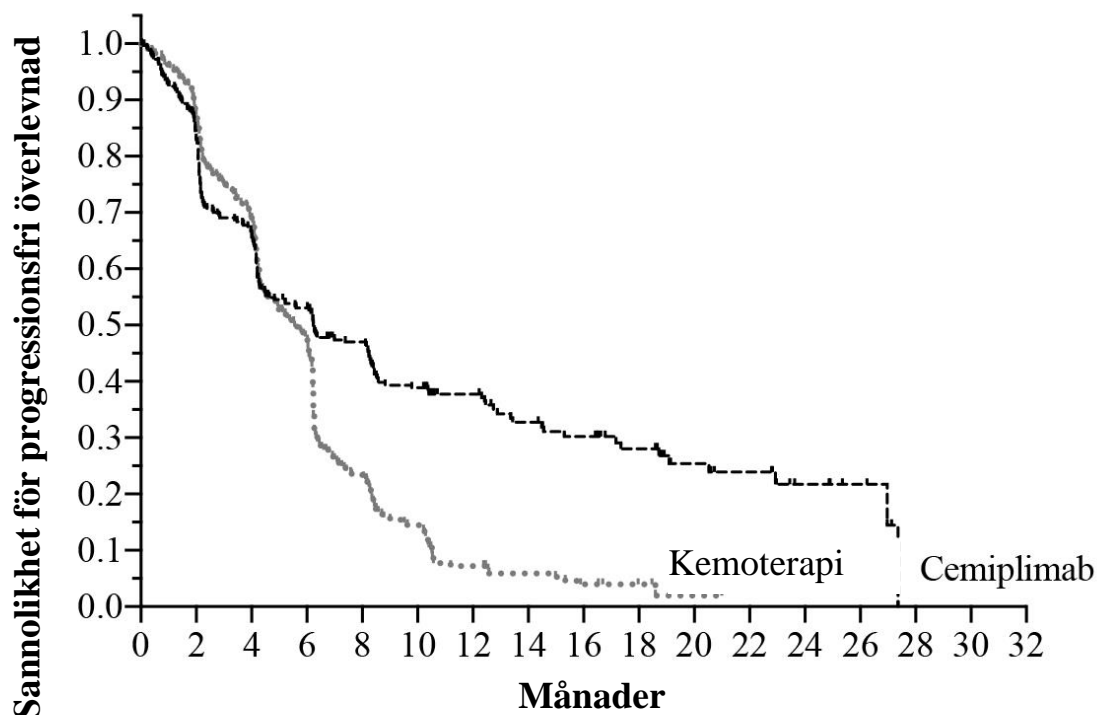
Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för OS



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: Kaplan-Meier-kurva för PFS



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

Äldre

Av de 816 patienterna behandlade med cemiplimab i kliniska studier var 45,8 % (374/816) yngre än 65 år, 31,9 % (260/816) var 65 till yngre än 75 år och 22,3 % (182/816) 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.

Pediatrisk 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).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Det innebär att det förväntas komma in mer uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska ny information som kan komma att bli tillgänglig om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationsdata från 1062 patienter med varierande solida tumörer som fått cemiplimab kombinerades i en farmakokinetisk populationsanalys.

Vid 350 mg var tredje vecka låg den genomsnittliga cemiplimab-koncentrationen vid steady-state inom ett intervall av C_{trough} på 61 mg/l och en koncentration vid slutet av infusion (C_{max}) på 171 mg/l. Steady state utsättning uppnåddes efter cirka 4 månaders behandling

Hos patienter med CSCC, är exponering för cemiplimab vid steady state vid 350 mg var tredje vecka (n=53) och vid 3 mg/kg varannan vecka (n=135) likvärdig.

Absorption

Cemiplimab administreras intravenöst och har därmed fullständig biotillgänglighet.

Distribution

Cemiplimab distribueras huvudsakligen i blodomloppet med en distributionsvolym vid steady state (V_{ss}) på 5,3 l. Median- T_{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 0,29 l/dag. Totalt clearance minskar med ungefär 29 % över tid, vilket ger ett clearance vid steady state (Cl_{ss}) på 0,20 l/dag. Minskningen i clearance anses inte kliniskt relevant. Halveringstid inom doseringsintervallet vid steady state är 20,3 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 (CLCr 60 till 89 ml/min, n= 396), måttligt (CLCr 30 till 59 ml/min, n = 166) eller svårt (CLCr 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 CLCr < 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

Oöppnad 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-pyrogent, 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: 10 maj 2021

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

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 LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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 immunrelaterade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopatier, immunrelaterade hudbiverkningar, nefrit och andra immunrelaterade 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 immunrelaterade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopatier, immunrelaterade hudbiverkningar, nefrit och andra immunrelaterade biverkningar) och infusionsrelaterade reaktioner och vikten av att informera sin behandlande läkare omedelbart om symtom uppstår.
 - Kontaktuppgifterna till deras läkare som har förskrivit LIBTAYO.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännande för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att vidare karakterisera effekt och säkerhet för cemiplimab vid mBCC ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in den primära analysen för mBCC och den slutliga studierapporten från den kliniska studien 1620 som utvärderar objektiv responsfrekvens och responsduration för cemiplimab hos patienter med mBCC som upplevde sjukdomsprogression medan de stått på hämmare av Hedgehog-signalvägen eller som inte tolererade tidigare behandling med hämmare av Hedgehog-signalvägen.	

Beskrivning	Förfalldatum
Inlämning av slutlig klinisk studierapport	30 juni 2024

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta effekten och säkerheten för cemiplimab för behandling av patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer, som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning, ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla interim data för en enarmad studie i samma population [studie 1540 grupp 6]. Innehavaren av godkännandet för försäljning bör undersöka biomarkörer för att bekräfta att PD-L1-uttryck inte är förutsägbart för effekt. Studien ska genomföras enligt ett överenskommet protokoll.	31 mars 2023
För att bekräfta effekten och säkerheten för cemiplimab för behandling av patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer, som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning, ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in den slutliga studierapporten för grupp 1-3 i den fas 2-pivotala studie 1540.	31 oktober 2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS 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 LÄKEMEDLET 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 använder 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).

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
- Problem med njurarna (njurinflammation och njursvikt)
- Problem i centrala nervsystemet (såsom hjärnhinneinflammation)
- Reaktion i samband med infusion
- Problem i andra delar av kroppen (se ”Eventuella biverkningar”).
- Muskelproblem (inflammation i musklerna som kallas myosit)

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, hårfall, 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** såsom ökad aptit och överdriven törst, behov av att kissa oftare, viktnedgång och trötthetskänsla.
- **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 väsende 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):

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

- förstoppning
- övre luftvägsinfektion

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

- andnöd
- magsmärta (buksmärta)
- huvudvärk
- problem i hormonproducerande körtlar (sköldkörteln) (hypertyreos och hypotyreos)
- kräkning
- förhöjt blodtryck
- urinvägsinfektion
- förhöjda leverenzymnivåer i blodet
- 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)
- onormalt njurfunktionsprov
- inflammation i munnen
- inflammation i nerverna som orsakar stickningar, domning, svaghet eller brinnande smärta i armar eller ben.
- inflammation i njurarna
- ledsmärta, svullnad, polyartrit och ledutgjutning

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

- hjärtmuskelinflammation, som kan visa sig som andfåddhet, oregelbundna hjärtslag, trötthetskänsla eller bröstsmärta
- sköldkörtelinflammation
- 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 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 och trötthetskänsla
- ögonsmärta, irritation, klåda eller röda ögon, obehagskänsla, ljuskänslighet
- muskelsmärta eller stelhet (reumatisk polymyalgi)
- inflammation i muskler som kan innefatta muskelsmärta eller svaghet (myosit)
- blåmärken på huden eller blödningar
- tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghetskänsla och förlamning i armar och ben
- ett sjukdomstillstånd där musklerna blir svaga och snabbt trötta

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, polysorbit 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

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
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

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

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

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast:

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN: 2021-10-12.

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.