

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml des Konzentrats enthält 50 mg Cemiplimab.

Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Cemiplimab in 7 ml Lösung.

Cemiplimab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0 und einer Osmolalität zwischen 300 und 360 mmol/kg. Die Lösung in einer Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung kann Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen verfügen.

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung			
Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Pneumonitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich Kolitis oder Diarrhö verbessern und bei Grad 0 bis 1 verbleiben, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder erneut auftretender Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3 und $\leq 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,5$ und $\leq 3 \times$ ULN	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hyperthyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend symptomatische

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
	(Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2		Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich jedoch nicht begrenzt auf: Meningitis, paraneoplastische Enzephalomyelitis, Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikulo-neuropathie, Entzündung des Zentralnervensystems, Autoimmun-myokarditis, immunthrombozytopenische Purpura, Myalgie, Sjögren-Syndrom, Vaskulitis, Myasthenia gravis) ^b	Grad 3 klinische Anzeichen oder Symptome einer oben nicht aufgeführten immunvermittelten Nebenwirkung	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	– Grad 4 Nebenwirkung (Endokrinopathien ausgenommen) – Wiederauftretende schwere immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3 – Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) – Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten

Tabelle 1: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*).

^a Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.

^b Beobachtet bei LIBTAYO oder anderen monoklonalen Anti-PD-1-/PD-L1-Antikörpern.

Patientenpass

Alle Ärzte, die LIBTAYO verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIBTAYO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten wird nicht empfohlen. Die Exposition gegenüber Cemiplimab ist in allen Altersgruppen ähnlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichend Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu verabreichen.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sind der Name und die Chargenbezeichnung des angewendeten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Die meisten immunvermittelten Reaktionen treten bereits während der Behandlung mit Cemiplimab auf; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zur Bestätigung einer immunvermittelten Nebenwirkung und zum Ausschluss anderer Ursachen entsprechend zu untersuchen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarrhö oder Kolitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Hypophysitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer oder lebensbedrohlicher (Grad ≥ 3) Hyperglykämie ist die Anwendung von Cemiplimab zu unterbrechen und Antidiabetika oder Insulin zu verabreichen. Die Anwendung von Cemiplimab kann fortgesetzt werden, wenn unter der Insulin-Ersatztherapie oder Antidiabetika der Stoffwechsel unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut (einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis und Meningitis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 zu anderen immunvermittelte Nebenwirkungen).

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden

Patienten mit aktiven Infektionen oder immunsupprimierte Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1.

Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische Dosen systemischer Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Cemiplimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Cemiplimab als IgG4-Antikörper von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Die Anwendung von Cemiplimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cemiplimab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper (einschließlich IgG4) bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Wenn sich eine Frau für die Behandlung mit Cemiplimab entscheidet, muss sie aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen darf.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Cemiplimab auf die Fertilität verfügbar. In einer 3-monatigen Studie mit wiederholter Gabe, in der an geschlechtsreifen Javaneraffen die Auswirkung auf die Fertilität untersucht wurde, waren keine Auswirkungen auf die Bewertungsparameter der Fertilität oder die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane zu beobachten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter der Behandlung mit Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Cemiplimab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten).

Die Sicherheit von Cemiplimab wurde bei 591 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen untersucht, einschließlich 219 Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cSCC), die in 2 klinischen Studien (R2810-ONC-1423 und R2810-ONC-1540) mit Cemiplimab als Monotherapie behandelt wurden. Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich Grad 5 (0,7 %), Grad 4 (1,2 %) und Grad 3 (6,1 %), traten bei 20,1 % der mit Cemiplimab in klinischen Studien behandelten Patienten auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen führten bei 4,4 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (7,1 %), Pneumonitis (3,7 %), immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut (2,0 %), Hyperthyreose (1,9 %) und Hepatitis (1,9 %) (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ weiter unten, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ in Abschnitt 4.4 und „Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung“ in Abschnitt 4.2). Bei 8,6 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die bei 5,8 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab führten.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), wurden im Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 werden Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei mit Cemiplimab behandelten Patienten			
Systemorganklassen Preferred Term	Grad I–V (Häufigkeitskategorie)	Grad I–V (%)	Grad III–V (%)
Erkrankungen des Immunsystems			
Infusionsbedingte Reaktion	Häufig	4,1	0
Sjögren-Syndrom	Gelegentlich	0,5	0
Immunthrombozytopenische Purpura	Gelegentlich	0,2	0
Vaskulitis	Gelegentlich	0,2	0
Endokrine Erkrankungen			
Hypothyreose	Häufig	9,6	0
Hyperthyreose	Häufig	2,7	0
Diabetes mellitus Typ 1 ^a	Gelegentlich	0,7	0,7
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	0,5	0,5
Hypophysitis	Gelegentlich	0,5	0,5
Thyreoiditis	Gelegentlich	0,2	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Paraneoplastische Enzephalomyelitis	Gelegentlich	0,2	0,2
chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	Gelegentlich	0,5	0
Enzephalitis	Gelegentlich	0,5	0,5
Meningitis ^b	Gelegentlich	0,5	0,5
Guillain-Barré-Syndrom	Gelegentlich	0,2	0,2
Entzündung des Zentralnervensystems	Gelegentlich	0,2	0
periphere Neuropathie ^c	Gelegentlich	0,5	0
Myasthenia gravis	Gelegentlich	0,2	0
Augenerkrankungen			
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Herzerkrankungen			
Myokarditis ^d	Gelegentlich	0,5	0,5
Perikarditis	Gelegentlich	0,5	0,5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Pneumonitis	Häufig	5,9	2,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö ^e	Sehr häufig	13,2	0,5
Stomatitis	Häufig	2,4	0
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatitis ^f	Häufig	1,4	1,4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei mit Cemiplimab behandelten Patienten			
Systemorganklassen Preferred Term	Grad I–V (Häufigkeitskategorie)	Grad I–V (%)	Grad III–V (%)
Ausschlag ^g	Sehr häufig	23,3	1,4
Pruritus ^h	Sehr häufig	12,3	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Arthralgie	Häufig	5,0	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ⁱ	Häufig	4,1	0,5
Arthritis ^j	Häufig	1,4	0,5
Muskelschwäche	Gelegentlich	0,9	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Nephritis	Gelegentlich	0,5	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue ^k	Sehr häufig	21,5	0,9
Untersuchungen			
Alaninaminotransferase erhöht	Häufig	5,5	0,5
Aspartataminotransferase erhöht	Häufig	5,0	0,9
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	2,7	0
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	1,8	0

Version 4.03 der NCI CTCAE wurde benutzt, um den Toxizitätsgrad einzustufen.

^a Diabetes mellitus Typ 1 ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose und Diabetes mellitus Typ 1.

^b Meningitis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Meningitis und aseptische Meningitis.

^c Periphere Neuropathie ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet periphere Neuropathie und Neuritis.

^d Myokarditis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Autoimmunmyokarditis und Myokarditis.

^e Diarrhö ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Diarrhö und Kolitis.

^f Hepatitis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Hepatitis und autoimmune Hepatitis.

^g Ausschlag ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet makulo-papulösen Ausschlag, Ausschlag, Dermatitis, generalisierten Ausschlag, bullöse Dermatitis, Medikamentenausschlag, Erythem, Pemphigoid, Psoriasis, erythematösen Hautausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und Hautreaktion.

^h Pruritus ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Pruritus und allergischen Pruritus.

ⁱ Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Rückenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen und Schmerz in einer Extremität.

^j Arthritis ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Arthritis und Polyarthrit

^k Fatigue ist ein übergeordneter Begriff und beinhaltet Ermüdung und Asthenie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachfolgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen basiert auf der Sicherheit von Cemiplimab bei 591 Patienten in nicht-kontrollierten klinischen Studien.

Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei 22 (3,7 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Pneumonitis, einschließlich einer Grad 5 Pneumonitis bei 2 (0,3 %) Patienten, Grad 4 Pneumonitis bei 2 (0,3 %) Patienten und Grad 3 Pneumonitis bei 6 (1,0 %) Patienten. Die immunvermittelte Pneumonitis führte bei 11 (1,9 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 22 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 3,8 Monate (Spanne: 7 Tage bis 18 Monate) und die mediane Dauer der Pneumonitis 21,5 Tage (Spanne: 5 Tage bis 6,5 Monate). Achtzehn Patienten (3,0 %) erhielten hochdosierte Kortikosteroide

über einen medianen Zeitraum von 8,5 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 5,9 Monate). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Pneumonitis bei 14 (63,6 %) der 22 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Kolitis

Bei 7 (1,2 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis, einschließlich einer immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 bei 2 (0,3 %) Patienten. Die immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis führte bei 1 (0,2 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 7 Patienten mit immunvermittelter Diarrhö oder Kolitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 3,8 Monate (Spanne: 15 Tage bis 6,0 Monate) und die mediane Dauer der immunvermittelten Diarrhö oder Kolitis 30 Tage (Spanne: 4 Tage bis 8,6 Monate). Vier Patienten (0,7 %) mit immunvermittelter Diarrhö oder Kolitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 29 Tagen (Spanne: 19 Tage bis 2,0 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis bei 4 (57,1 %) der 7 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Hepatitis

Bei 11 (1,9 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Hepatitis, einschließlich einer Grad 5 immunvermittelten Hepatitis bei 1 (0,2 %) Patienten, Grad 4 immunvermittelten Hepatitis bei 1 (0,2 %) Patienten und Grad 3 immunvermittelten Hepatitis bei 9 (1,5 %) Patienten. Die immunvermittelte Hepatitis führte bei 5 (0,8 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 11 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,0 Monate (Spanne: 7 Tage bis 4,2 Monate) und die mediane Dauer der Hepatitis 15 Tage (Spanne: 8 Tage bis 2,7 Monate). Zehn (1,7 %) Patienten mit immunvermittelter Hepatitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 10,5 Tagen (Spanne: 2 Tage bis 1,9 Monate). Bis zum Ende der Datenerhebung war die Hepatitis bei 8 (72,7 %) der 11 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei 42 (7,1 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Hypothyreose, einschließlich einer Hypothyreose vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Die Hypothyreose führte bei keinem Patient zu einem Absetzen von Cemiplimab. Bei den 42 Patienten mit Hypothyreose betrug die mediane Zeit bis zum Einsetzen 4,2 Monate (Spanne: 15 Tage bis 18,9 Monate).

Bei 11 (1,9 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Hyperthyreose, einschließlich einer Hyperthyreose vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Die Hyperthyreose führte bei keinem Patient zu einem Absetzen von Cemiplimab. Bei den 11 Patienten mit Hyperthyreose betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,9 Monate (Spanne: 28 Tage bis 14,8 Monate).

Bei 3 (0,5 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer Nebenniereninsuffizienz, einschließlich einer Nebenniereninsuffizienz vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Kein Patient brach die Behandlung mit Cemiplimab auf Grund einer Nebenniereninsuffizienz ab. Bei den 3 Patienten mit Nebenniereninsuffizienz betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 11,5 Monate (Spanne: 10,4 Monate bis 12,3 Monate). Einer der 3 Patienten wurde mit systemischen Kortikosteroiden behandelt.

Bei 1 (0,2 %) von 591 Patienten, die Cemiplimab erhielten, kam es zu einer immunvermittelten Hypophysitis. Das Ereignis war eine Hypophysitis vom Grad 3.

Diabetes mellitus Typ 1 ohne andere Ätiologie trat bei 4 (0,7 %) von 591 Patienten auf, einschließlich eines Diabetes mellitus Typ 1 vom Grad 4 bei 3 (0,5 %) Patienten und einem Diabetes mellitus Typ 1 vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Der Diabetes mellitus Typ 1 führte bei 1 (0,2 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 4 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 2,3 Monate (Spanne: 28 Tage bis 6,2 Monate).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut traten bei 12 (2,0 %) von 591 Patienten auf, die Cemiplimab erhielten, einschließlich immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut vom Grad 3 bei 6 (1,0 %) Patienten. Die immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut führten bei 2 (0,3 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 12 Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,5 Monate (Spanne: 2 Tage bis 10,9 Monate) und die mediane Dauer 4,4 Monate (Spanne: 14 Tage bis 9,6 Monate). Neun (1,5 %) Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 16 Tagen (Spanne: 7 Tage bis 2,6 Monate). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die Beschwerden bei 6 (50 %) der 12 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Nephritis

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 3 (0,5 %) von 591 Patienten auf, die Cemiplimab erhielten, einschließlich einer immunvermittelten Nephritis vom Grad 3 bei 2 (0,3 %) Patienten. Die immunvermittelte Nephritis führte bei 1 (0,2 %) von 591 Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Bei den 3 Patienten mit immunvermittelter Nephritis betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 1,8 Monate (Spanne: 29 Tage bis 4,1 Monate) und die mediane Dauer der Nephritis 18 Tage (Spanne: 9 Tage bis 29 Tage). Zwei (0,3 %) Patienten mit immunvermittelter Nephritis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über einen medianen Zeitraum von 1,5 Monaten (Spanne: 16 Tage bis 2,6 Monate). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Nephritis bei allen Patienten abgeklungen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Die folgenden klinisch signifikanten, immunvermittelten Nebenwirkungen traten bei 591 mit Cemiplimab behandelten Patienten mit einer Inzidenz von unter 1 % auf. Sofern nicht anders angegeben, entsprachen die Ereignisse Grad 3 oder darunter:

Erkrankungen des Nervensystems: Meningitis^a (Grad 4), paraneoplastische Enzephalomyelitis (Grad 5), Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis^b, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie
Herzkrankungen: Myokarditis^c, Perikarditis

Erkrankungen des Immunsystems: Immunthrombozytopenische Purpura

Gefäßkrankungen: Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie, Arthritis^d, Sjögren-Syndrom

Augenerkrankungen: Keratitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis

^a einschließlich Meningitis und aseptischer Meningitis

^b einschließlich Enzephalitis und nicht-infektiöse Enzephalitis

^c einschließlich Autoimmunmyokarditis und Myokarditis

^d einschließlich Arthritis und Polyarthrit

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 54 (9,1 %) von 591 der mit Cemiplimab behandelten Patienten auf, einschließlich einer infusionsbedingten Reaktion vom Grad 3 bei 1 (0,2 %) Patienten. Infusionsbedingte Reaktionen führten bei 2 (0,3 %) Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Übelkeit, Fieber, Erbrechen, Abdominalschmerz, Schüttelfrost und Hitzegefühl. Bei allen Patienten klang die infusionsbedingte Reaktion wieder ab.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Cemiplimab das Potenzial für eine Immunogenität. Fünf (1,3 %) von 398 Patienten, die Cemiplimab erhielten, entwickelten unter der Therapie Antikörper, wobei 1 (0,3 %) von 398 Patienten eine anhaltende Antikörper-Antwort zeigte. Es wurden keine neutralisierenden Antikörper beobachtet. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Entwicklung von Antikörpern gegen Cemiplimab zu einer Änderung des Pharmakokinetik- oder Sicherheitsprofils führt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Cemiplimab ist ein humaner Immunglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den *programmed cell death-1*-(PD-1-)Rezeptor bindet und dessen Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 blockiert. Die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf antigenpräsentierenden Zellen, aber auch auf Tumorzellen und/oder anderen Zellen in der Tumor-Mikroumgebung exprimiert werden können, führt zu einer Unterbindung der T-Zell-Funktionen wie z. B. Proliferation, Zytokinausschüttung und zytotoxische Aktivität. Cemiplimab verstärkt die T-Zell-Antwort, einschließlich der Anti-Tumor-Antwort, indem es die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab wurden bei Patienten mit metastasiertem (nodal oder fernmetastasiert) kutanen Plattenepithelkarzinom (*metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*, mcSCC) oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (*locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, lacSCC), die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kamen, in einer klinischen Studie (R2810-ONC-1540 (Studie 1540)) untersucht. Studie 1540 war eine offene, multizentrische Phase-II-Studie, die insgesamt 193 Patienten mit mcSCC oder lacSCC mit einer kombinierten medianen Nachbeobachtung von 9,4 Monaten eingeschlossen hatte. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 16,5 Monate für die Gruppe mcSCC 3 mg/kg alle 2 Wochen, 9,3 Monate für die Gruppe lacSCC 3 mg/kg alle 2 Wochen und 8,1 Monate für die Gruppe mcSCC 350 mg alle 3 Wochen.

Patienten durften nicht an Studien teilnehmen, wenn Folgendes auf sie zutraf: Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderte, innerhalb der vergangenen 5 Jahre; organtransplantierte Patienten; Pneumonitis innerhalb der vergangenen 5 Jahre; frühere Behandlung mit Anti-PD-1/-PD-L1- oder anderen Immun-Checkpoint-Inhibitoren; aktive Infektionen, die behandelt werden müssen, einschließlich bekannter Infektionen des humanen Immundefizienz-Virus oder aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektionen; chronische lymphatische Leukämie (CLL); Hirnmetastasen; ein ECOG-(*Eastern Cooperative Oncology Group*-)Performance-Status ≥ 2 .

In Studie 1540 erhielten Patienten so lange Cemiplimab, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht mehr akzeptable Toxizität vorlagen oder bis zum geplanten Behandlungsende (3 mg/kg alle 2 Wochen über 96 Wochen oder 350 mg alle 3 Wochen über 54 Wochen). Zeigten Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung ein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung, konnte eine kurative Operation erwogen werden. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte alle 8 bzw. 9 Wochen (bei Patienten, die 3 mg/kg alle 2 Wochen bzw. 350 mg alle 3 Wochen erhielten). Der primäre Endpunkt von Studie 1540 war die bestätigte objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR),

beurteilt durch eine unabhängige zentrale Prüfung (*independent central review*, ICR). Bei Patienten mit metastasiertem cSCC ohne äußerlich sichtbare Zielläsionen wurde die ORR anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1) bestimmt. Bei Patienten mit äußerlich sichtbaren Zielläsionen (lokal fortgeschrittenes cSCC und metastasiertes cSCC) wurde die ORR anhand eines kombinierten Endpunkts bestimmt, der ICR-Beurteilungen radiologischer Daten (RECIST 1.1) und digitale medizinische Bildgebung (WHO-Kriterien) kombinierte. Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR) durch ICR und durch Beurteilung des Prüfers (*investigator assessment*, IA), ORR durch IA, progressionsfreies Überleben (PFS) durch ICR und durch IA, Gesamtüberleben (OS), vollständige Ansprechrate (CRR) durch ICR und Änderung der Scores der durch Patienten berichteten Ergebnisse des von der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung (EORTC) erstellten Fragebogens zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).

Die Ergebnisse stammen von 193 Patienten der Studie 1540. Von diesen 193 Patienten hatten 115 ein metastasiertes cSCC und 78 ein lokal fortgeschrittenes cSCC. Das mediane Alter lag bei 72 Jahren (Spanne: 38 bis 96 Jahre). 78 (40,4 %) Patienten waren mindestens 75 Jahre alt, 66 Patienten (34,2 %) waren zwischen 65 und 75 Jahre alt und 49 Patienten (25,4 %) waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 161 (83,4 %) Patienten männlich, und 187 (96,9 %) Patienten waren kaukasischer Abstammung. Der ECOG-Performance-Status betrug 0 (44,6 %) oder 1 (55,4 %). 33,7 % der Patienten hatten bereits mindestens eine systemische Krebstherapie erhalten, 90,2 % der Patienten waren aufgrund eines Krebsleidens bereits operiert worden und 67,9 % der Patienten hatten sich bereits einer Strahlentherapie unterzogen. Von den Patienten mit metastasiertem cSCC wiesen 76,5 % Fernmetastasen auf, während 22,6 % lediglich nodale Metastasen aufwiesen.

Wirksamkeitsergebnisse der Studie 1540 sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (Studie 1540) - metastasiertes cSCC nach Dosierregime, lokal fortgeschrittenes cSCC			
	mcSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Gruppe 1) (n = 59)	lacSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Gruppe 2) (n = 78)	mcSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Gruppe 3) (n = 56)
	ICR	ICR	ICR
Bestätigte Objektive Ansprechrate (ORR)^a			
ORR	49,2 %	43,6 %	39,3 %
95 % KI für ORR	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(26,5; 53,2)
Komplettes Ansprechen (CR) ^b	16,9 %	12,8 %	3,6 %
Partielles Ansprechen (PR)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Stabile Erkrankung (SD)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Fortschreitende Erkrankung (PD)	16,9 %	11,5 %	26,8 %
Ansprechdauer (DOR)^{a,b}			
Median (Spanne) (Monate)	NE (2,8 – 21,6+)	NE (1,9 – 24,2+)	NE (2,1 – 11,1+)
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate, %	93,1 %	67,6 %	63,6 %
Zeit bis zum Ansprechen			

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (Studie 1540) - metastasiertes cSCC nach Dosierregime, lokal fortgeschrittenes cSCC			
	mcSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Gruppe 1) (n = 59)	lacSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Gruppe 2) (n = 78)	mcSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Gruppe 3) (n = 56)
	ICR	ICR	ICR
Median (Monate)	1,9	1,9	2,1
Spanne (min:max)	(1,7;9,1)	(1,8;8,8)	(2,0;8,3)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^{a, c}			
6 Monate	66,0 % (52,0; 76,8)	71,5 % (58,9; 80,9)	59,3 % (45,0; 71,0)
12 Monate	53,1 % (39,1; 65,2)	58,1 % (43,7; 70,0)	44,6 % (26,5; 61,3)
Gesamtüberleben (OS)^{a, c, d}			
12 Monate	81,3 % (68,7; 89,2)	93,2 % (84,4; 97,1)	76,1 % (56,9; 87,6)

Zeitpunkt des Datenschnittes war der 20. September 2018 für die Gruppen 1 und 3 und der 10. Oktober 2018 für Gruppe 2.

KI: Konfidenzintervall; ICR: unabhängige zentrale Prüfung (*Independent Central Review*); NE: nicht erreicht, +: kennzeichnet, dass das Ansprechen bei der letzten Prüfung noch anhält.

- ^{a.} Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gruppen 1, 2, und 3 betrug 16,5, 9,3, bzw. 8,1 Monate.
- ^{b.} Beinhaltet nur Patienten mit vollständiger Abheilung vorheriger kutaner Beteiligung; In der Studie 1540 musste ein komplettes Ansprechen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem cSCC durch eine Biopsie bestätigt werden.
- ^{c.} Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.
- ^{d.} Gesamtüberleben erfordert keine zentrale Prüfung.

Wirksamkeit und PD-L1-Status

Die klinische Wirkung wurde unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus des Tumors beobachtet. Der Zusammenhang zwischen PD-L1-Status und Wirksamkeit wurde nachträglich bei Patienten analysiert, von denen Gewebeproben zur Verfügung standen. Insgesamt lagen für 75 Patienten aus den Studien 1423 und 1540 Ergebnisse aus der immunhistochemischen PD-L1-Bestimmung vor. Bei 22 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und PD-L1 < 1 % betrug die ORR beurteilt durch eine unabhängige zentrale Prüfung 40,9 % (9/22). Bei 53 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und PD-L1 ≥ 1 % betrug die ORR 54,7 % (29/53). Bei 21 Patienten mit mcSCC, betrug die ORR 60 % (3/5) bei Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 % und 56,3 % (9/16) bei Patienten mit PD-L1 ≥ 1 %. Bei 54 Patienten mit lacSCC, betrug die ORR 35,3 % (6/17) bei Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 % und 54,1 % (20/37) bei Patienten mit PD-L1 ≥ 1 %.

Ältere Patienten

Von den 219 Patienten mit metastasiertem cSCC und lokal fortgeschrittenem cSCC, die mit Cemiplimab behandelt wurden, waren 25,1 % (55/219) jünger als 65 Jahre, 34,2 % (75/219) zwischen 65 und 75 Jahren und 40,6 % (89/219) mindestens 75 Jahre alt. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Bei den 193 Patienten, die in der Wirksamkeitsanalyse ausgewertet wurden, betrug die objektive Ansprechrate gemäß ICR (95 % KI) 40,8 % (27,0 %; 55,8 %) bei Patienten unter 65 Jahren, 48,5 % (36,0 %; 61,1 %) bei Patienten zwischen 65 und 75 Jahren und 42,3 % (31,2 %; 54,0 %) bei Patienten, die mindestens 75 Jahre alt waren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cemiplimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung aller Erkrankungen, die in die Kategorie der malignen Neoplasien fallen (mit Ausnahme der Hämatopoese und im Lymphgewebe), gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Von 548 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren, darunter 178 Patienten mit cSCC, die Cemiplimab erhielten, wurden Daten zur Konzentration, gesammelt. Bei Dosierungsschemata von 1 mg/kg bis 10 mg/kg alle 2 Wochen und 350 mg alle 3 Wochen wurde eine lineare und dosisproportionale Kinetik für Cemiplimab beobachtet, was auf eine Sättigung des zielvermittelten Signalwegs über die Dosisspanne hindeutet. Ähnliche Expositionen gegenüber Cemiplimab werden bei Dosen von 350 mg alle 3 Wochen bzw. 3 mg/kg alle 2 Wochen erreicht. Bei 350 mg alle 3 Wochen lag die mittlere Steady-State-Konzentration von Cemiplimab zwischen einer C_{max} von 168 mg/l und einer C_{trough} von 61 mg/l. Die Steady-State-Exposition wird nach etwa 4-monatiger Behandlung erreicht.

Resorption

Cemiplimab wird intravenös verabreicht und ist daher vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Cemiplimab wird überwiegend im Gefäßsystem verteilt, mit einem Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) von 5,2 l.

Biotransformation

Da es sich bei Cemiplimab um ein Protein handelt, wurden keine besonderen Studien zur Verstoffwechslung durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass Cemiplimab zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Bei Dosen von 1 mg/kg bis 10 mg/kg alle zwei Wochen weist Cemiplimab eine lineare Ausscheidung auf. Nach der ersten Dosis liegt die Clearance von Cemiplimab bei ungefähr 0,33 l/Tag. Die Gesamt-Clearance scheint mit der Zeit um circa 35 % abzunehmen, was zu einer Steady-State-Clearance (CL_{ss}) von 0,21 l/Tag führt. Die Abnahme der Clearance wird nicht als klinisch relevant angesehen. Die Halbwertszeit zwischen den Dosisgaben beträgt im Steady State 19,4 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosierungsschemata von 1 mg/kg bis 10 mg/kg alle 2 Wochen zeigte sich, dass die Kinetik von Cemiplimab linear und dosisproportional war, was auf eine Sättigung des zielvermittelten Signalwegs hindeutet.

Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass die folgenden Faktoren keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab haben: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Herkunft, Krebsform, Albuminspiegel, leichte Leberfunktionsstörung und Nierenfunktionsstörung.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leichter (CLCr 60 bis < 89 ml/min; n = 197), mittelschwerer (CLCr 30 bis < 60 ml/min; n = 90) oder schwerer (CLCr < 30 ml/min; n = 4) Nierenfunktionsstörung beurteilt. Zwischen Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Exposition gegenüber Cemiplimab offensichtlich. Cemiplimab wurde bei Patienten mit einer CLCr < 25 ml/min nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Cemiplimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse beurteilt. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (n = 5) (Gesamtbilirubin mehr als 1,0- bis 1,5-fach oberhalb der oberen Normalwerte [*Upper Limit of Normal*, ULN] und jegliche Aspartataminotransferase [AST]) wurden im Vergleich mit Patienten mit normaler Leberfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Exposition gegenüber Cemiplimab offensichtlich. Cemiplimab wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosierungsempfehlungen zu geben (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Untersuchung des kanzerogenen oder genotoxischen Potenzials von Cemiplimab durchgeführt.

Tierstudien zur Reproduktion wurden mit Cemiplimab nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.6). Wie in der Literatur beschrieben, spielt der PD-1-/PD-L1-Signalweg eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, indem er die Immuntoleranz aufrechterhält. Studien haben gezeigt, dass die PD-1-Rezeptorblockade zu einem frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch führen kann. Sowohl in Mäusen als auch in Affen wurde vermehrt spontaner Abort und/oder Schwangerschaftsresorption festgestellt, wenn die Tiere eine eingeschränkte PD-L1-Expression hatten (durch Knock-out oder Anti-PD-1/-PD-L1 monoklonale Antikörper). Diese Tierarten haben eine ähnliche Mutter-Fötus-Verbindung wie Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Sucrose
Prolin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Nach dem Öffnen

Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung der Infusion

Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung sofort angewendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:

- bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung. Dies beinhaltet die Aufbewahrung der Infusionslösung im Infusionsbehälter bei Raumtemperatur und die Anwendungsdauer der Infusion.
oder
- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LIBTAYO ist erhältlich in einer durchsichtigen 10-ml-Typ-1-Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem grauen Chlorbutylstopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Siegelkappe mit Flip-off-Deckel.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

- Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.
- Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthält.
- Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen.
- LIBTAYO ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu infundieren.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

LIBTAYO ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Regeneron Ireland U.C.
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1376/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Regeneron Ireland Unlimited Company
Raheen Business Park
Limerick
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Libtayo in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format der Schulungsmaterialien, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und sonstiger Aspekte, geeinigt haben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Libtayo vermarktet wird, alle Ärzte sowie Patienten/Pflegepersonen, die Libtayo voraussichtlich verordnen und anwenden werden, folgendes Informationspaket erhalten, bzw. Zugang dazu haben:

- **Informationsbroschüre für Patienten**

- **Patientenpass**

- **Die Informationsbroschüre für Patienten** wird die folgenden Kernaussagen enthalten:
 - Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) sowie infusionsbedingten Reaktionen und ein Hinweis bezüglich der Wichtigkeit unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten.
 - Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, von einem Versuch der Selbstbehandlung jeglicher Symptome abzusehen, ohne vorher Rat von ihrem Arzt eingeholt zu haben.
 - Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, den Patientenpass jederzeit mit sich zu führen und ihn bei allen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorzuzeigen (z. B. in Notfallsituationen)
 - Erinnerung, dass alle bekannten und vermuteten Nebenwirkungen auch den nationalen Behörden gemeldet werden können.
- **Der Patientenpass** wird die folgenden Kernaussagen enthalten:
 - Einen Warnhinweis für alle Ärzte, die den Patienten behandeln (auch in Notfallsituationen), dass der Patient mit Libtayo behandelt wird.
 - Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) sowie infusionsbedingten Reaktionen und ein Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten.
 - Kontaktdaten des Arztes, der Libtayo verordnet.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Interimsergebnisse einer einarmigen Studie in derselben	31. März 2023

Beschreibung	Fällig am
<p>Patientenpopulation vorlegen (Studie 1540, Gruppe 6). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat Biomarker zu untersuchen, um zu bestätigen, dass die PD-L1-Expression keine Vorhersage der Wirksamkeit erlaubt.</p> <p>Die Studie hat gemäß einem abgestimmten Protokoll zu erfolgen.</p>	
<p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den finalen Studienbericht für die Gruppen 1-3 der zulassungstragenden Phase-II-Studie (Studie 1540) einreichen.</p>	<p>31. Oktober 2022</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cemiplimab

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 50 mg Cemiplimab.
Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Cemiplimab in 7 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Prolin, Polysorbat 80, Sucrose und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
350 mg/7 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Regeneron Ireland U.C.
Europa House, Harcourt Centre
Harcourt Street, Dublin 2, Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1376/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

LIBTAYO 350 mg steriles Konzentrat
Cemiplimab
i. v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

350 mg/7 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cemiplimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Patientenpass während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist LIBTAYO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIBTAYO beachten?
3. Wie ist LIBTAYO anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LIBTAYO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist LIBTAYO und wofür wird es angewendet?

LIBTAYO ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs, das den Wirkstoff Cemiplimab, einen monoklonalen Antikörper, enthält.

LIBTAYO wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer Form von Hautkrebs, namens fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom oder cSCC, angewendet.

LIBTAYO wirkt, indem es Ihr Immunsystem beim Kampf gegen den Krebs unterstützt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LIBTAYO beachten?

LIBTAYO darf nicht bei Ihnen angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Cemiplimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie vermuten allergisch zu sein oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von LIBTAYO mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor LIBTAYO bei Ihnen angewendet wird,

- wenn Sie an einer Autoimmunerkrankung (eine Erkrankung, bei welcher der Körper die eigenen Zellen angreift) leiden
- wenn Sie eine Organtransplantation hatten
- wenn Sie Lungen- oder Atembeschwerden haben
- wenn Sie Leberprobleme haben

- wenn Sie Diabetiker sind
- wenn bei Ihnen andere Erkrankungen vorliegen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von LIBTAYO mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Achten Sie auf Nebenwirkungen

LIBTAYO kann zu einigen schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, über die Sie Ihren Arzt sofort informieren müssen. Es können zeitgleich mehrere Nebenwirkungen auftreten. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören:

- Hautprobleme
- Lungenbeschwerden (Pneumonitis)
- Darmbeschwerden (Kolitis)
- Leberprobleme (Hepatitis)
- Hormondrüsenprobleme - betroffen sind vor allem Schilddrüse, Hirnanhangsdrüse, Nebennieren und Bauchspeicheldrüse
- Nierenprobleme (Nephritis und Nierenversagen)
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Probleme des zentralen Nervensystems (wie z. B. Meningitis)
- Probleme in anderen Körperregionen.

Achten Sie auf diese Nebenwirkungen, während LIBTAYO bei Ihnen angewendet wird. Siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken.

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel geben, um schwere Reaktionen zu verhindern und Ihre Beschwerden zu lindern. Ihr Arzt kann Ihre nächste Dosis LIBTAYO auch verschieben oder Ihre Behandlung ganz beenden.

Kinder und Jugendliche

LIBTAYO darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von LIBTAYO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder schon einmal eingenommen haben:

- ein Krebsmedikament namens Idelalisib
- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem schwächen, beispielsweise Kortikosteroide wie Prednison. Diese Arzneimittel können die Wirkung von LIBTAYO beeinträchtigen. Sobald Ihre Behandlung mit LIBTAYO jedoch begonnen hat, kann Ihr Arzt Ihnen Kortikosteroide geben, um möglicherweise durch LIBTAYO verursachte Nebenwirkungen zu verringern.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

- LIBTAYO kann Ihr ungeborenes Kind schädigen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit LIBTAYO schwanger werden.
- Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden:
 - während der Behandlung mit LIBTAYO und
 - mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Verhütungsmethoden, die Sie während dieser Zeit anwenden müssen.

Stillzeit

- Wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.
- Sie dürfen während der Behandlung mit LIBTAYO und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.
- Es ist nicht bekannt, ob LIBTAYO in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LIBTAYO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich müde fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

3. Wie ist LIBTAYO anzuwenden?

- LIBTAYO wird Ihnen in einem Krankenhaus oder in einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines in der Behandlung von Krebserkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht.
- LIBTAYO wird als Tropfinfusion in eine Vene verabreicht (intravenöse Infusion).
- Die Infusion dauert etwa 30 Minuten.
- LIBTAYO wird in der Regel alle 3 Wochen angewendet.

Wie viel LIBTAYO werden Sie erhalten?

Die empfohlene Dosis LIBTAYO beträgt 350 mg.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel LIBTAYO Sie erhalten werden und wie viele Behandlungen erforderlich sein werden.

Während der Behandlung wird Ihr Arzt Ihr Blut auf bestimmte Nebenwirkungen hin untersuchen.

Wenn Sie einen Termin verpassen

Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung, um einen neuen Termin zu vereinbaren. Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels verpassen.

Wenn Sie die Anwendung von LIBTAYO abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit LIBTAYO nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Der Grund dafür ist, dass ein Abbruch Ihrer Behandlung die Wirkung des Arzneimittels aufheben kann.

Patientenpass

Informationen dieser Packungsbeilage sind auch im Patientenpass zu finden, den Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie den Patientenpass behalten und ihn Ihrem Partner/Ihrer Partnerin oder Pflegeperson zeigen.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Ihr Arzt wird darüber mit Ihnen sprechen und Ihnen die Risiken und den Nutzen Ihrer Behandlung erklären.

LIBTAYO wirkt auf Ihr Immunsystem und kann in Teilen Ihres Körpers Entzündungen hervorrufen (die Beschwerden sind unter „Achten Sie auf Nebenwirkungen“ in Abschnitt 2 zu finden). Die Entzündungen können Ihren Körper ernsthaft schädigen. Einige entzündliche Erkrankungen können

auch zum Tod führen und müssen behandelt werden oder die Behandlung mit LIBTAYO muss abgesetzt werden.

Nehmen Sie dringend ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn folgende Anzeichen oder Symptome bei Ihnen auftreten oder wenn sich diese verschlimmern:

- **Hautprobleme** wie Ausschlag oder Juckreiz, Blasen auf der Haut und Geschwüre im Mund oder in anderen Schleimhäuten.
- **Lungenbeschwerden (Pneumonitis)** wie neu auftretender oder sich verschlimmernder Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust.
- **Darmbeschwerden (Kolitis)** wie häufiger Durchfall (oft mit Blut oder Schleim), häufigerer Stuhlgang als sonst, schwarzer oder teerartiger Stuhl sowie starke Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im Bauch (Abdomen).
- **Leberprobleme (Hepatitis)** wie Gelbfärbung Ihrer Haut oder des Augenweißes, starke Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen in der rechten Bauchseite (Abdomen), Schläfrigkeit, dunkler Urin (teefarben), häufigere Blutungen oder Blutergüsse als üblich sowie geringeres Hungergefühl als sonst.
- **Hormondrüsenprobleme** wie anhaltende Kopfschmerzen oder ungewöhnliche Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, vermehrtes Schwitzen, Kältegefühl, starke Müdigkeit, Schwindel oder Bewusstlosigkeit, Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust, stärkeres Hunger- oder Durstgefühl als sonst, Haarausfall, Verstopfung, tiefere Stimmlage, sehr niedriger Blutdruck, häufigeres Wasserlassen als sonst, Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen im Bauch (Abdomen), Änderung der Stimmung oder des Verhaltens (wie etwa verringerter Sexualtrieb, Gereiztheit oder Vergesslichkeit).
- **Typ-1-Diabetes** mit stärkerem Hunger- oder Durstgefühl als sonst, häufigerem Wasserlassen als sonst, Gewichtsverlust, und Müdigkeitsgefühl.
- **Nierenprobleme (Nephritis und Nierenversagen)** wie selteneres Wasserlassen als üblich, Blut im Urin, geschwollene Fußknöchel und geringeres Hungergefühl als üblich.
- **Infusionsbedingte Reaktionen (die manchmal schwer oder lebensbedrohlich sein können)** wie Schüttelfrost, Zittern oder Fieber, Juckreiz oder Ausschlag, Hautrötung oder geschwollenes Gesicht, Kurzatmigkeit oder pfeifende Atemgeräusche, Schwindelgefühl oder Ohnmachtsgefühl sowie Rücken- oder Nackenschmerzen.
- **Probleme in anderen Körperbereichen** wie Kopfschmerzen oder steifer Nacken, Fieber, Gefühl der Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrtheit, Gedächtnisprobleme oder Schläfrigkeit, Krampfanfälle, Dinge sehen oder hören, die nicht real sind (Halluzinationen), Änderung des Sehvermögens, schmerzende oder gerötete Augen, schwere Muskelschwäche, Änderung des Herzschlags wie etwa schneller oder aussetzender Herzschlag oder Herzklopfen sowie Blutergüsse auf der Haut oder Blutungen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Patienten mit cSCC berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Müdigkeitsgefühl
- Ausschlag, Jucken
- Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Leberenzyme im Blut, anormale Nierenfunktionswerte
- Schilddrüsenprobleme
- Husten, Lungenentzündung
- schmerzende Gelenke, Schwellung, Polyarthritits und Gelenkerguss
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Entzündungen im Mundbereich
- Leberentzündung
- Muskelschmerzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Entzündung des Herzmuskels, was sich als Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Müdigkeitsgefühl oder Schmerzen in der Brust bemerkbar machen kann
- Entzündung des Herzbeutels
- Entzündung der Nieren
- Entzündung der Hirnanhangsdrüse, die sich an der Unterseite des Gehirns befindet; verringerte Absonderung von in den Nebennieren hergestellten Hormonen; Entzündung der Schilddrüse
- Typ-1-Diabetes, welcher einhergehen kann mit stärkerem Hunger- oder Durstgefühl als sonst, häufigerem Wasserlassen, Gewichtsverlust und Müdigkeitsgefühl
- vorübergehende Entzündung der Nerven, was zu Schmerzen, Schwäche und Lähmung der Gliedmaßen führt; dies ist ein Zustand, bei dem die Muskeln schwach werden und schnell ermüden
- Entzündung des Gehirns und der Rückenmarkshäute, was normalerweise auf eine Infektion zurückzuführen ist
- Austrocknung vieler Körperstellen, wie etwa Mund, Augen, Nase, Rachen und obere Hautschichten
- Augenschmerzen, Reizung, Jucken oder Rötung; unangenehme Empfindlichkeit gegenüber Licht
- Entzündung der Nerven, was zu einem Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schwäche oder brennendem Schmerz in Armen oder Beinen führt
- Blutergüsse auf der Haut oder Blutungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LIBTAYO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ab dem Zeitpunkt der Zubereitung durch Verdünnung in einem Infusionsbeutel kann LIBTAYO vor der Anwendung bis zu 8 Stunden bei Temperaturen von bis zu 25 °C oder bis zu 24 Stunden in einem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden. Nach der Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Nicht verwendete Reste der Infusionslösung dürfen nicht für einen weiteren Gebrauch aufbewahrt werden. Nicht verwendete Reste der Infusionslösung dürfen nicht weiter verwendet werden, sondern sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LIBTAYO enthält

Der Wirkstoff ist Cemiplimab:

- 1 ml des Konzentrats enthält 50 mg Cemiplimab.
- Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Cemiplimab in 7 ml Konzentrat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Prolin, Sucrose, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie LIBTAYO aussieht und Inhalt der Packung

LIBTAYO Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe, sterile Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.

Jeder Umkarton enthält eine Glas-Durchstechflasche mit 7 ml Konzentrat.

Pharmazeutischer Unternehmer

Regeneron Ireland Unlimited Company
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
Irland

Hersteller

Regeneron Ireland Unlimited Company
Raheen Business Park
Limerick
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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 Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anwendungshinweise

Zubereitung

- Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.
- Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthält.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen.
- LIBTAYO ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Aufbewahrung der verdünnten Lösung

LIBTAYO enthält kein Konservierungsmittel.

Nach der Zubereitung ist die verdünnte Lösung sofort anzuwenden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:

- bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung. Dies beinhaltet die Aufbewahrung der Infusionslösung im Infusionsbehälter bei Raumtemperatur und die Anwendungsdauer der Infusion.

Oder

- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

Nicht einfrieren.

Anwendung

- LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu infundieren.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.