

LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Jeden ml koncentratu zawiera 50 mg cemiplimabu. Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml. Cemiplimab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w hodowli zawiesiny komórek jajnika chomika chińskiego (CHO - *Chinese Hamster Ovary*). Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego roztwór o pH 6,0 i osmolalności w zakresie od 300 do 360 mmol/kg. Roztwór może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek w fiolce jednorazowego użycia.

Wskazania do stosowania: Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry: Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. mCSCC - *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma* lub laCSCC - *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii. Rak podstawnokomórkowy skóry: Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. laBCC – *locally advanced basal cell carcinoma* lub mBCC – *metastatic basal cell carcinoma*), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. *hedgehog pathway inhibitor*). Niedrobnokomórkowy rak płuca: Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje: miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NSCLC. Rak szyjki macicy: Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych. Badanie PD-L1 w przypadku pacjentów z NSCLC: W przypadku leczenia cemiplimabem w monoterapii, pacjentów należy dobierać na podstawie ekspresji PD-L1 w obrębie guza z wykorzystaniem zwalidowanego testu. **Dawkowanie:** Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Modyfikacje dawkowania: Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu poradzenia sobie z działaniami niepożądanymi przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w tabeli poniżej.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia

Działanie niepożądane ^a	Nasilenie ^b	Modyfikacja dawkowania	Dodatkowa interwencja
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym			
Zapalenie płuc	Stopnia 2	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia płuc i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu	

		- prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3 lub 4 lub nawrotowe stopnia 2	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 2 do 4 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie okrężnicy	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia okrężnicy lub biegunki i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 4 lub nawrotowe stopnia 3	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie wątroby	Stopnia 2 ze zwiększeniem AspAT lub AlAT >3 i $\leq 5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina całkowita $>1,5$ i $\leq 3 \times \text{GGN}$	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się nasilenia zapalenia wątroby i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku, lub wartości AspAT lub AlAT powrócą do poziomu wyjściowego po zakończeniu stopniowej redukcji dawki kortykosteroidu	
	Stopnia ≥ 3 ze zwiększeniem AspAT lub AlAT $>5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina całkowita $>3 \times \text{GGN}$	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Niedoczynność tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Zastosowanie leczenia zastępczego hormonami tarczycy według wskazań klinicznych

		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli niedoczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Nadczynność tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Zastosowanie leczenia objawowego
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy nadczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli nadczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Zapalenie tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Zastosowanie leczenia objawowego
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy zapalenia tarczycy do stopnia 0 lub 1 lub jeśli zapalenie tarczycy zostanie uznane za stabilne klinicznie	
Zapalenie przysadki mózgowej	Stopnia od 2 do 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki, a ponadto zastosowanie zastępczego leczenia hormonalnego według wskazań klinicznych
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia przysadki mózgowej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku lub jeśli zapalenie przysadki pozostanie stabilne klinicznie	
Niewydolność nadnerczy	Stopnia od 2 do 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki i terapia hormonalna, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niewydolności nadnerczy i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę lub równoważnej dawki innego leku, lub jeśli niewydolność nadnerczy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Cukrzyca typu 1	Stopnia 3 lub 4 (hiperglikemia)	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Zastosowanie leczenia lekami hipoglikemizującymi według wskazań klinicznych

		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy cukrzycy do stopnia 0 lub 1 lub jeśli zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Skórne działania niepożądane	Stopnia 2, jeśli utrzymuje się przez więcej niż jeden tydzień, stopnia 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. <i>SJS-Stevens-Johnson syndrome</i>) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. <i>TEN-toxic epidermal necrolysis</i>)	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Reakcje skórne o podłożu immunologicznym lub inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, u pacjentów leczonych wcześniej idelalizybem	Stopnia 2	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej lub innego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3 lub 4 (z wyłączeniem endokrynopatii) lub nawrotowe reakcje lub działania niepożądane stopnia 2	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek	Stopnia 2 podwyższone stężenie kreatyniny	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki

		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia objawów zapalenia nerek i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3 lub 4 podwyższone stężenie kreatyniny	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (obejmujące między innymi paronowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni, odrzucenie przeszczepu narządów mięsaszowych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła zapalna	Stopnia 2 lub 3 w zależności od rodzaju reakcji	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO	Zastosowanie leczenia objawowego, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	

poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, małopłytkowość immunologiczna, zapalenie naczyń, bóle stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, bóle mięśni, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena, świąd, zapalenie rogówki, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym i zapalenie jamy ustnej)	– Stopnia 3 w zależności od rodzaju reakcji lub stopnia 4 (z wyjątkiem endokrynopatii) – Toksyczność neurologiczna stopnia 3 lub 4 – Zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia stopnia 3 lub 4 – Nawrotowe działanie niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3 – Utrzymujące się działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3, trwające 12 tygodni lub dłużej (z wyjątkiem endokrynopatii) – Brak możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu - prednizonu do 10 mg lub mniej, lub równoważnej dawki innego leku na dobę w ciągu 12 tygodni	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki
Reakcje związane z wlewem dożylnym^a			
Reakcja związana z wlewem dożylnym	Stopnia 1 lub 2	Przerwanie wlewu lub zwolnienie tempa jego podawania	Zastosowanie leczenia objawowego
	Stopnia 3 lub 4	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	

ALAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

^a. Patrz także poniżej: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz Działania niepożądane.

^b. Toksyczność należy oceniać w stopniach według aktualnej wersji wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). **Karta Ostrzegawcza Pacjenta:** Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy LIBTAYO powinni znać treść materiałów edukacyjnych i powinni poinformować pacjentów o „Karcie Ostrzegawczej Pacjenta” zawierającej informacje, co robić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym. Lekarz ma obowiązek przekazania „Karty Ostrzegawczej Pacjenta” każdemu pacjentowi. **Szczególne grupy pacjentów:** *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LIBTAYO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ekspozycja na cemiplimab jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania cemiplimabu w monoterapii u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie jest zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, CLcr od 15 do 29 ml/min. *Zaburzenia czynności wątroby:*

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawkowania. **Sposób podawania:** Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów). Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym:** Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Reakcje o podłożu immunologicznym mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia cemiplimabem; mogą również wystąpić po odstawieniu tego leku. U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić. **Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:** U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie płuc wymagające stosowania kortykosteroidów bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc oraz należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. Pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc należy poddać ocenie radiologicznej odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. **Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym:** U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano biegunkę lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako przypadki wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych biegunki lub zapalenia okrężnicy i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, leki przeciwbiegunkowe oraz kortykosteroidy. **Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:** U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie wątroby wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. **Endokrynopatie o podłożu immunologicznym:** U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako endokrynopatie pojawiające się w trakcie leczenia, bez wyraźnej alternatywnej etiologii. **Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność tarczycy/nadczynność tarczycy/zapalenie tarczycy):** U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zaburzenia czynności tarczycy o podłożu

immunologicznym. Zapalenie tarczycy może występować ze zmianami lub bez zmian w badaniach czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może nastąpić po nadczynności tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej. U pacjentów należy zastosować hormonalną terapię zastępczą (w przypadku wskazań klinicznych) i zmodyfikować leczenie cemiplimabem. Nadczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania terapeutycznego. *Zapalenie przysadki mózgowej:* U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. *Niewydolność nadnerczy:* U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano niewydolność nadnerczy. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności nadnerczy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. *Cukrzyca typu 1:* U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym, w tym cukrzycową kwasicę ketonową. Pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u nich zastosować doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę oraz modyfikacje leczenia cemiplimabem. *Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym:* W związku z leczeniem cemiplimabem obserwowano występowanie skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdefiniowanych jako wymagające stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) (w tym przypadki śmiertelne), a także innych reakcji skórnych, takich jak wysypka, rumień wielopostaciowy, pemfigoid. Pacjentów należy monitorować pod kątem podejrzenia wystąpienia objawów ciężkich reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny takich reakcji. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych SJS lub TEN, pacjenta należy skierować pod specjalistyczną opiekę w celu oceny i leczenia oraz zastosować modyfikacje leczenia. Przypadki SJS, śmiertelnej TEN i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej występowały po 1 dawce cemiplimabu u pacjentów stosujących w przeszłości idelalizyb, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym oceniającym stosowanie cemiplimabu w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. NHL – *Non-Hodgkin Lymphoma*), a także u pacjentów stosujących w przeszłości antybiotyki sulfonamidowe. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie z powyższym opisem. *Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:* U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie nerek wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności nerek. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. *Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym:* U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni oraz zapalenie mięśnia sercowego. Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1. Należy ocenić podejrzwane działania niepożądane o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów mięsaszowych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1.

Leczenie cemiplimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów mięsaszowych u biorców przeszczepu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzucenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych. Reakcje związane z wlewem dożylnym: Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3) lub zagrażających życiu (stopnia 4) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab. Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych: Pacjenci z czynnymi zakażeniami, z obniżoną odpornością, z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, PS ≥ 2 według ECOG oraz chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie nie zostali włączeni. Ze względu na brak odpowiednich danych, cemiplimab należy stosować ostrożnie u pacjentów z tych grup, po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**: Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu. Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 1281 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 28 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 4 (0,6%), stopnia 3 (5,7%) i stopnia 2 (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (6,8%), nadczynność tarczycy (3,0%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,6%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,0%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,9%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 32,4% pacjentów. Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,4% pacjentów. W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN). Zestawienie działań niepożądanych: Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych cemiplimabu stosowanego w monoterapii (N=1281) lub zgłaszane po wprowadzeniu cemiplimabu do obrotu wymieniono poniżej. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii (N=1281)**. Przy działaniach niepożądanych, które występują w stopniu 3-5 podano w nawiasie odsetek ich wystąpienia. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Bardzo często*: Zakażenie górnych dróg oddechowych^a (0,4%), *Często*: Zakażenie układu moczowego^b (2,3%). Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Bardzo często*: Niedokrwistość (5,2%). Zaburzenia układu immunologicznego: *Często*: Reakcja związana z wlewem dożylnym ($< 0,1\%$). *Niezbyt często*: Małopłytkowość^c, Zespół Sjögrena. *Nieznana*: Odrzucenie przeszczepu narządów mięsaszowych^d. Zaburzenia endokrynologiczne: *Często*: Niedoczynność tarczycy^e ($< 0,1\%$), nadczynność tarczycy ($< 0,1\%$). *Niezbyt często*: Zapalenie tarczycy^f, Zapalenie przysadki mózgowej^g (0,2%), niewydolność nadnerczy (0,5%). *Rzadko*: Cukrzyca typu 1^h ($< 0,1\%$). Zaburzenia układu nerwowego: *Często*: Ból głowy (0,3%), neuropatia obwodowaⁱ ($< 0,1\%$). *Rzadko*: Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych^j ($< 0,1\%$), zapalenie mózgu ($< 0,1\%$), miastenia, paranowotworowe zapalenie

mózgu i rdzenia kręgowego (<0,1%), przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna. Zaburzenia oka: *Rzadko*: Zapalenie rogówki. Zaburzenia serca: *Niezbyt często*: Zapalenie mięśnia sercowego^k (0,3%), zapalenie osierdzia^l (0,2%). Zaburzenia naczyń: *Często*: Nadciśnienie tętnicze^m (2,6%). Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często*: Zmniejszone łaknienie (0,6%). Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często*: Kaszelⁿ (0,2%). *Często*: Dusznosc^o (1,2%), zapalenie płucⁿ (1,1%). Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często*: Biegunka (0,7%), nudności (0,2%), zaparcia (0,2%), ból brzucha^a (0,7%). *Często*: Wymioty (0,2%), zapalenie okrężnicy^r (0,8%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (<0,1%). *Niezbyt często*: Zapalenie błony śluzowej żołądka^s. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często*: Zapalenie wątroby^t (1,8%). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często*: Wysypka^u (1,6%), świąd^v (0,2%). *Często*: rogowacenie słoneczne. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często*: Bóle mięśniowo-szkieletowe^w (1,8%). *Niezbyt często*: Zapalenie stawów^x (0,2%), zapalenie mięśni^y (<0,1%), osłabienie mięśni. *Niezbyt często*: Polimialgia reumatyczna. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Często*: Zapalenie nerek^z (0,2%). *Nieznana*: Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często*: Zmęczenie^{aa} (2,6%). *Często*: Gorączka^{bb} (0,2%), obrzęk^{cc} (0,4%). Badania diagnostyczne: *Często*: Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (0,5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (0,7%), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (0,2%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi. *Niezbyt często*: Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększone stężenie transaminaz (<0,1%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (<0,1%). *Rzadko*: Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi. Stopień nasilenia toksyczności oceniano wg wersji 4.03 kryteriów NCI CTC AE. ^a. Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok, zakażenie dróg oddechowych, nieżyt nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie krtani, wirusowy nieżyt nosa, ostre zapalenie zatok, zapalenie migdałków oraz zapalenie tchawicy. ^b. Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznice moczową, bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie układu moczowego bakteriami *Escherichia*, odmiedniczkowe zapalenie pęcherza, bakteryjne zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie układu moczowego bakteriami *Pseudomonas*. ^c. Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i małopłytkowość immunologiczną. ^d. Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu. ^e. Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym. ^f. Zapalenie tarczycy obejmuje zapalenie tarczycy oraz autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. ^g. Zapalenie przysadki obejmuje zapalenie przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki. ^h. Cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową i cukrzycę typu 1. ⁱ. Neuropatia obwodowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową, neuropatię obwodową, parastezje, polineuropatie, zapalenie nerwów, oraz obwodową neuropatię ruchową. ^j. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. ^k. Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje zapalenie mięśnia sercowego, autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym. ^l. Zapalenie osierdzia obejmuje autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia. ^m. Nadciśnienie tętnicze obejmuje nadciśnienie tętnicze i przełom nadciśnieniowy. ⁿ. Kaszel obejmuje kaszel, kaszel produktywny oraz zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych. ^o. Dusznosc obejmuje dusznosc oraz dusznosc wysiłkową. ^p. Zapalenie płuc obejmuje zapalenie płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, chorobę śródmiąższową płuc oraz zwłóknienie płuc. ^q. Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, wzdęcie brzucha, ból podbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej oraz ból żołądkowo-jelitowy. ^r. Zapalenie okrężnicy obejmuje zapalenie okrężnicy, autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy o podłożu immunologicznym. ^s. Zapalenie błony śluzowej żołądka obejmuje zapalenie błony śluzowej żołądka oraz zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym. ^t. Zapalenie wątroby obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zapalenie

wątroby, hepatotoksyczność, hiperbilirubinemię, uraz wątrobowokomórkowy, niewydolność wątroby oraz zaburzenia czynności wątroby. ^u Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie skóry, rumień, wysypkę ze świądem, pokrzywkę, wysypkę rumieniową, pęcherzowe zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypkę plamistą, łuszczycę, wysypkę grudkową, wyprysk potnicowy, pemfigoid, autoimmunologiczne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, osutkę polekową, rumień guzkowaty, reakcję skórą, toksyczność skórą, złuszcżające zapalenie skóry, uogólnione złuszcżające zapalenie skóry, łuszczycowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypkę złuszcżającą, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, liszaj płaski oraz przyłuszczycę. ^v Świąd obejmuje świąd i świąd alergiczny. ^w Bóle mięśniowo-szkieletowe obejmują artralgię, ból pleców, ból kończyn, bóle mięśni, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w obrębie klatki piersiowej, ból kości, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletową oraz dyskomfort mięśniowo-szkieletowy. ^x Zapalenie stawów obejmuje zapalenie stawów, zapalenie wielostawowe i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym. ^y Zapalenie mięśni obejmuje zapalenie mięśni oraz zapalenie skórno-mięśniowe. ^z Zapalenie nerek obejmuje ostre uszkodzenie nerek, zapalenie nerek, niewydolność nerek oraz nefropatię toksyczną. ^{aa} Zmęczenie obejmuje zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie. ^{bb} Gorączka obejmuje gorączkę, hipertermię oraz hiperpyreksję. ^{cc} Obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, opuchliznę obwodową, opuchliznę twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk uogólniony oraz opuchliznę. Opis wybranych działań niepożądanych: Opisane poniżej wybrane działania niepożądane są wynikiem oceny bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu u 1281 pacjentów w badaniach klinicznych w monoterapii. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym: *Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:* Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało u 33 (2,6%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4, u 8 (0,6%) pacjentów było stopnia 3. Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 17 (1,3%) z 1281 pacjentów. Wśród 33 pacjentów z immunologicznym zapaleniem płuc mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,2 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia płuc wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 5 dni do 16,9 miesiąca). Dwudziestu siedmiu z 33 pacjentów (81,8%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 15 dni (zakres: od 1 dnia do 5,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie płuc ustąpiło u 20 (60,6%) z 33 pacjentów. *Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym:* Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym wystąpiły u 25 (2,0%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 10 (0,8%) z nich były stopnia 3. Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym doprowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5 (0,4%) z 1281 pacjentów. Wśród 25 pacjentów z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 16,6 miesiąca), a mediana czasu trwania tych powikłań wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 4 dni do 26,8 miesiąca). Dziewiętnastu z 25 pacjentów (76,0%) z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 22 dni (zakres: od 2 dni do 5,2 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym ustąpiły u 14 (56,0%) z 25 pacjentów. *Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:* Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym występowało u 31 (2,4%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5, u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4 i u 21 (1,6%) pacjentów było stopnia 3. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 18 (1,4%) z 1281 pacjentów. Wśród 31 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia wątroby wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 5 dni do 8,7 miesiąca). Dwudziestu siedmiu (87,1%) z 31 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 24 dni (zakres: od 2 dni do 3,8 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie wątroby ustąpiło u 12 (38,7%) z 31 pacjentów. *Endokrynopatie o podłożu immunologicznym:* Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 87

(6,8%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (< 0,1%) pacjenta była stopnia 3. Trzech (0,2%) z 1281 pacjentów przerwało leczenie cemiplimabem z powodu niedoczynności tarczycy. Wśród 87 pacjentów z niedoczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 4,0 miesiąca (zakres: od 15 dni do 18,9 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 37,1 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych niedoczynność tarczycy ustąpiła u 5 (5,7%) z 87 pacjentów. Nadczynność tarczycy wystąpiła u 39 (3,0%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta była stopnia 3 oraz u 11 (0,9%) pacjentów była stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu nadczynności tarczycy. Wśród 39 pacjentów z nadczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 20 dni do 23,8 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 9 dni do 32,7 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych nadczynność tarczycy ustąpiła u 22 (56,4%) z 39 pacjentów. Zapalenie tarczycy wystąpiło u 8 (0,6%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu zapalenia tarczycy. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie tarczycy ustąpiło u 1 (12,5%) z 8 pacjentów. Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 6 (0,5%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 6 (0,5%) pacjentów była stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1281 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu niewydolności nadnerczy. Wśród 6 pacjentów z niewydolnością nadnerczy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 7,5 miesiąca (zakres: od 4,2 miesiąca do 18,3 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 2,9 miesięcy (zakres: od 22 dni do 6,1 miesiąca). Dwóch z 6 pacjentów (33,3%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych niewydolność nadnerczy ustąpiła u 1 (16,7%) z 6 pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiło u 7 (0,5%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 3 (0,2%) pacjentów było stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1281 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu zapalenia przysadki mózgowej. Wśród 7 pacjentów z zapaleniem przysadki mózgowej mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 7,4 miesiąca (zakres: od 2,5 miesiąca do 10,4 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: od 9 dni do 34,9 miesiąca). Trzech z 7 pacjentów (42,9%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 1 (14,3%) z 7 pacjentów. Cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii wystąpiła u 1 (<0,1%) z 1281 pacjentów (stopnia 4). *Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym:* Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 24 (1,9%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 11 (0,9%) pacjentów były to skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 3 (0,2%) z 1281 pacjentów. Wśród 24 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,0 miesiące (zakres: od 2 dni do 17,0 miesięcy), a mediana czasu ich trwania wynosiła 2,9 miesiąca (zakres: od 8 dni do 38,8 miesiąca). Siedemnastu (70,8%) z 24 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 10 dni (zakres: od 1 dnia do 2,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych skórne działania niepożądane ustąpiły u 17 (70,8%) z 24 pacjentów. *Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:* Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,7%) z 1281 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5, a u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 3. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 2 (0,2%) z 1281 pacjentów. Wśród 9 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 14 dni do 12,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia nerek wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: od 9 dni do 5,5 miesiąca). Sześciu (66,7%) z 9 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 18 dni (zakres: od 3 dni do 1,3 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie nerek ustąpiło u 7 (77,8%) z 9 pacjentów. *Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym:* Wymienione poniżej istotne klinicznie działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały z częstością poniżej 1% (jeśli nie zaznaczono inaczej) wśród 1281

pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii. Zdarzenia te były stopnia 3 lub niższego, o ile nie podano inaczej: **Zaburzenia układu nerwowego:** aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (stopnia 5), przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa^a. **Zaburzenia serca:** zapalenie mięśnia sercowego^b (stopnia 5), zapalenie osierdzia^c. **Zaburzenia układu immunologicznego:** immunologiczna małopłytkowość. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** bóle stawów (1,2%), zapalenie stawów^d, osłabienie mięśni, ból mięśni, zapalenie mięśni^e (stopnia 4), polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** świąd. **Zaburzenia oka:** zapalenie rogówki. **Zaburzenia żołądka i jelit:** zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym. ^a w tym zapalenie nerwów, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa i polineuropatia. ^b w tym autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i zapalenie mięśnia sercowego. ^c w tym autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia. ^d w tym zapalenie stawów, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym i zapalenie wielostawowe. ^e w tym zapalenie mięśni oraz zapalenie skórno-mięśniowe. Wymienione poniżej dodatkowe działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu: zapalenie naczyń krwionośnych, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie ośrodkowego układu nerwowego oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stopnia 4), przy czym każde z nich występowało z rzadką częstością. Reakcje związane z wlewem dożylnym: Reakcje związane z wlewem dożylnym występowały u 94 (7,3%) z 1281 pacjentów leczonych cemiplimabem, w tym u 2 (0,2%) pacjentów były stopnia 3 lub 4. Reakcja związana z wlewem dożylnym prowadziła do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1 pacjenta (< 0,1%). Częste objawy reakcji związanych z wlewem dożylnym obejmowały nudności, gorączkę i wymioty. Do zakończenia okresu zbierania danych u dziewięćdziesięciu trzech z 94 (98,9%) pacjentów reakcja związana z wlewem dożylnym całkowicie ustąpiła. Immunogenność: Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, cemiplimab może cechować się immunogennością. W badaniach klinicznych z udziałem 1029 pacjentów leczonych cemiplimabem, u 2,1% pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się przeciwciała, w tym u około 0,3% odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał utrzymywała się. Nie obserwowano wytwarzania przeciwciał neutralizujących. Nie uzyskano danych wskazujących na zmianę profilu farmakokinetycznego lub profilu bezpieczeństwa związaną z pojawieniem się przeciwciał przeciwko cemiplimabowi.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 11/2022.

Rpż – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irlandia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/19/1376/001. Informacji w Polsce udziela: Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. (22) 2800000.