

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 50 mg de cemiplimab.
Cada vial contiene 350 mg de cemiplimab en 7 ml.

Cemiplimab se produce en cultivo de células en suspensión de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido con un pH de 6,0 y osmolalidad entre 300 y 360 mmol/kg. La solución puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas, en un vial para un solo uso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma cutáneo de células escamosas

LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado (CCCEm o CCCEla) que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.

Carcinoma basocelular

LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico (CBla o CBm) que ha progresado o que no toleran un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (IVH).

Carcinoma pulmonar no microcítico

LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) que expresan PD-L1 (en ≥ 50 % de las células tumorales), sin aberraciones en EGFR, ALK o ROS1, que tienen:

- CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o
- CPNM metastásico.

LIBTAYO en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en ≥ 1 % de las células tumorales) sin aberraciones EGFR, ALK o ROS1, que tienen:

- CPNM localmente avanzado que no son candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o
- CPNM metastásico.

Cáncer de cuello uterino

LIBTAYO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente cuya enfermedad ha progresado durante o después de quimioterapia basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Prueba de PD-L1 para pacientes con CPNM

Se debe evaluar a los pacientes con CPNM para el tratamiento en función de la expresión tumoral de PD-L1 confirmada por una prueba validada (ver sección 5.1).

Posología

Dosis recomendada

La dosis recomendada de cemiplimab es de 350 mg, cada 3 semanas (c3s), administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos.

El tratamiento puede continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

No se recomiendan reducciones de dosis. Puede ser necesario el retraso de la dosis o la interrupción del tratamiento en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. En la Tabla 1 se presentan las modificaciones recomendadas para controlar las reacciones adversas.

En la Tabla 1 se describen las pautas detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas (ver también las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas

Reacción adversa ^a	Gravedad ^b	Modificación de dosis	Intervención adicional
Reacciones adversas inmunomediadas			
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la neumonitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 o grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Colitis	Grado 2 o 3	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la colitis o diarrea mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente	

	Grado 4 o grado 3 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT >3 y ≤5×LSN o bilirrubina total >1,5 y ≤3×LSN	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la hepatitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente o vuelve a los valores iniciales de AST o ALT después de completar la reducción gradual de corticosteroides	
	Grado ≥3 con AST o ALT >5×LSN o bilirrubina total >3×LSN	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Hipotiroidismo	Grado 3 o 4	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar la sustitución de la hormona tiroidea según lo indicado clínicamente
		Reanudar LIBTAYO cuando el hipotiroidismo vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento sintomático
		Reanudar LIBTAYO cuando el hipertiroidismo vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	
Tiroiditis	Grado 3 o 4	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento sintomático
		Reanudar LIBTAYO cuando la tiroiditis vuelva a grado de 0 a 1 o sea clínicamente estable	
Hipofisitis	Grado de 2 a 4	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual y una sustitución hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanudar LIBTAYO si la hipofisitis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente o si es clínicamente estable	
Insuficiencia suprarrenal	Grado de 2 a 4	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual y una sustitución hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanudar LIBTAYO si la insuficiencia suprarrenal mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤10 mg/día de prednisona o equivalente o es clínicamente estable	

Diabetes mellitus tipo I	Grado 3 o 4 (hiperglucemia)	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento con anti-hiperglucemiantes según lo indicado clínicamente
		Reanudar LIBTAYO cuando la diabetes mellitus vuelva a grado de 0 a 1 o esté clínicamente estable	
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 que dura más de 1 semana, grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la reacción de la piel mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 4 o SSJ o TEN confirmado	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Reacciones cutáneas inmunomediadas u otras reacciones adversas inmunomediadas en pacientes con tratamiento previo con idelalisib	Grado 2	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar de inmediato el tratamiento, incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la reacción cutánea u otra reacción adversa inmunomediada mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 (excluyendo endocrinopatías) o grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente	Iniciar de inmediato el tratamiento, incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Nefritis con disfunción renal	Creatinina elevada de grado 2	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la nefritis mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de los corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
	Creatinina elevada de grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual

	Grado 2 o 3 en base al tipo de reacción	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento sintomático incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente según esté clínicamente indicado seguido de una reducción gradual
		Reanudar LIBTAYO si la sintomatología de dichas reacciones adversas inmunomediadas mejora y permanece en grado de 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas (incluyendo, entre otros encefalomiелitis paraneoplásica, meningitis, miositis, rechazo de trasplante de órgano sólido, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Guillain-Barré, inflamación del sistema nervioso central, polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, encefalitis, miastenia grave, neuropatía periférica, miocarditis, pericarditis, trombocitopenia inmunitaria, vasculitis, artralgia, artritis, debilidad muscular, mialgia, polimialgia reumática, síndrome de Sjogren, prurito, queratitis, gastritis inmunomediada, estomatitis y linfocitosis hemofagocítica)	<ul style="list-style-type: none"> - Grado 3 en base al tipo de reacción o grado 4 (excluyendo endocrinopatías) - Toxicidad neurológica de grado 3 o 4 - Miocarditis o pericarditis de grado 3 o 4 - linfocitosis hemofagocítica confirmada - Reacción adversa recurrente inmunomediada de grado 3 - Reacciones adversas inmunomediadas persistentes de grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más (excluyendo endocrinopatías) - Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas 	Interrumpir de forma permanente	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente según esté clínicamente indicado seguido de una reducción gradual
Reacción relacionada con la perfusión^a			
Reacción relacionada con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión	Iniciar tratamiento sintomático
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior normal.

^a Ver también las secciones 4.4 y 4.8

^b El grado de toxicidad se debe establecer con la versión actual del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* para acontecimientos adversos. (NCI CTCAE).

Tarjeta de información para el paciente

Todos los prescriptores de LIBTAYO deben estar familiarizados con los materiales educativos e informar a los pacientes acerca de la tarjeta de información para el paciente, y explicarles qué hacer en caso de que experimenten algún síntoma de reacciones adversas inmunomediadas y reacciones relacionadas con la perfusión. El médico proporcionará esta tarjeta de información a cada paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIBTAYO en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada. La exposición a cemiplimab es similar en todos los grupos de edad (ver las secciones 5.1 y 5.2). Los datos son limitados en pacientes ≥ 75 años en tratamiento con cemiplimab en monoterapia.

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de LIBTAYO para pacientes con insuficiencia renal. Existen datos limitados de LIBTAYO en pacientes con insuficiencia renal grave CLcr de 15 a 29 ml/min (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. LIBTAYO no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No hay datos suficientes en los pacientes con insuficiencia hepática grave para recomendaciones posológicas (ver sección 5.2).

Forma de administración

LIBTAYO se debe administrar por vía intravenosa. Se administra mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirógeno, de baja afinidad proteica, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micras a 5 micras).

No se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones adversas inmunomediadas

Se han observado reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales con cemiplimab (ver las secciones 4.2 y 4.8). Estas reacciones inmunomediadas pueden implicar cualquier sistema de órganos. Las reacciones inmunomediadas se pueden manifestar en cualquier momento durante el tratamiento con cemiplimab; sin embargo, las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir después de la interrupción de cemiplimab.

La guía para las reacciones adversas inmunomediadas aplica a cemiplimab, administrado en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas inmunomediadas que afectan a más de un sistema corporal pueden ocurrir simultáneamente, como miositis y miocarditis o miastenia gravis, en pacientes tratados con cemiplimab u otros inhibidores PD-1/PD-L1.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas inmunomediadas se deben controlar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, terapia hormonal sustitutiva (si está clínicamente indicada) y corticosteroides. En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe evaluar a los pacientes para confirmar que se trata de una reacción adversa inmunomediada y para excluir otras posibles causas, incluida la infección. Según la gravedad de la reacción adversa, cemiplimab se debe retirar o interrumpir de forma permanente (ver sección 4.2).

Neumonitis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado neumonitis inmunomediada, definida como la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis y se deben descartar otras causas distintas a la neumonitis inmunomediada. Según lo indicado en base a la evaluación clínica, se debe evaluar a los pacientes con sospecha de neumonitis con diagnóstico radiológico, y controlarlo con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Colitis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado diarrea o colitis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis, y controlarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, agentes antidiarreicos, y corticosteroides (ver sección 4.2).

Hepatitis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado hepatitis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). Según lo indicado en base a la evaluación clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar resultados anómalos de pruebas hepáticas antes y periódicamente durante el tratamiento, y controlarlo con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Endocrinopatías inmunomediadas

En pacientes que reciben cemiplimab se han observado endocrinopatías inmunomediadas, definidas como endocrinopatías emergentes del tratamiento sin una etiología alternativa clara (ver sección 4.8).

Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis)

En pacientes que reciben cemiplimab se han observado trastornos inmunomediados de la tiroides. La tiroiditis puede presentarse con o sin alteración de las pruebas de función tiroidea. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento según lo indicado en base a la evaluación clínica (ver sección 4.8). Los pacientes se deben tratar con terapia hormonal sustitutiva (si está indicado) y modificaciones en el tratamiento con cemiplimab. El hipertiroidismo se debe manejar de acuerdo con la práctica médica estándar (ver sección 4.2).

Hipofisitis

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado hipofisitis inmunomediada (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y tratarlos con

modificaciones en el tratamiento con cemiplimab, corticosteroides y sustitución hormonal, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado insuficiencia suprarrenal (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento, y controlarlo con modificaciones al tratamiento con cemiplimab, corticosteroides y sustitución hormonal, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Diabetes mellitus tipo I

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado diabetes mellitus tipo I inmunomediada, incluyendo cetoacidosis diabética (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar hiperglucemia y signos y síntomas de diabetes según lo indicado en base a la evaluación clínica, y controlarlo con anti-hiperglucemiantes orales o insulina y modificaciones en el tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.2).

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se han notificado reacciones adversas cutáneas inmunomediadas relacionadas con el tratamiento con cemiplimab, definidas por el uso de corticosteroides sistémicos sin una etiología alternativa clara, incluidas reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (algunos casos mortales), y otras reacciones cutáneas como erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles sospechas de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Se debe controlar a los pacientes con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2). Para los síntomas o signos de SSJ o NET, remita al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento y gestione al paciente con modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2).

Ocurrieron casos de SSJ, NET mortal y estomatitis después de 1 dosis de cemiplimab en pacientes con exposición previa a idelalisib, que estaban participando en un ensayo clínico que evaluó cemiplimab en linfoma no Hodgkin (LNH) y quienes tuvieron una exposición reciente a antibióticos con sulfamidas (ver sección 4.8). Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides, como se describe anteriormente (ver sección 4.2).

Nefritis inmunomediada

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado nefritis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluyendo un caso mortal (ver sección 4.8). Monitorice a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección 4.2).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Se han observado otras reacciones adversas inmunomediadas fatales y con amenaza para la vida en pacientes que reciben cemiplimab, como encefalomiелitis paraneoplásica, meningitis, miositis y miocarditis (ver sección 4.8 para otras reacciones adversas inmunomediadas).

Se ha notificado cistitis no infecciosa con otros inhibidores de PD-1/PD-L1.

Evalúe las sospechas de reacciones adversas inmunomediadas para excluir otras causas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas inmunomediadas y se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2 y sección 4.8).

En el entorno de la poscomercialización, se ha notificado el rechazo de trasplante de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con cemiplimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Se debe considerar en estos pacientes el beneficio del tratamiento con cemiplimab frente al riesgo de posible rechazo de órganos.

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra huésped en el entorno poscomercialización en pacientes tratados con otros inhibidores de PD-1/PD-L1 en asociación con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Se ha notificado linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes que reciben cemiplimab (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas clínicos de LHH. Si se confirma LHH, se debe interrumpir la administración de cemiplimab e iniciar el tratamiento para la LHH (ver sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Cemiplimab puede causar reacciones graves o que pueden ser mortales relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión y controlarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides. Se debe interrumpir o reducir la velocidad de perfusión de cemiplimab para las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión. Se debe interrumpir la perfusión y se debe discontinuar cemiplimab de forma permanente para las reacciones relacionadas con la perfusión graves (grado 3) o que pueden ser mortales (grado 4) (ver sección 4.2).

Pacientes excluidos de estudios clínicos

No se incluyeron pacientes que tenían infecciones activas, que estaban inmunocomprometidos, tenían antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, PS ECOG ≥ 2 o antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. Para obtener una lista completa de los pacientes excluidos de los estudios clínicos, ver la sección 5.1.

En ausencia de datos, se debe usar cemiplimab con precaución en estas poblaciones después de una evaluación cuidadosa del balance riesgo beneficio para el paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos (FC) de interacción medicamento-medicamento con cemiplimab.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar a usar cemiplimab, a excepción de las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente) debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica y la eficacia de cemiplimab. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar a usar cemiplimab para tratar reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis de cemiplimab.

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción en animales con cemiplimab. No hay datos relativos al uso de cemiplimab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunológico del feto en desarrollo, lo que resulta en la muerte fetal (ver sección 5.3).

Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria y cemiplimab es una IgG4; por tanto, cemiplimab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda utilizar cemiplimab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si cemiplimab se excreta en la leche humana. Se sabe que los anticuerpos (incluida la IgG4) se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños durante la lactancia.

Si una mujer decide ser tratada con cemiplimab, se le debe indicar que deje la lactancia mientras recibe tratamiento con cemiplimab y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre los posibles efectos de cemiplimab en la fertilidad. En monos cynomolgus sexualmente maduros, no se observaron efectos en los parámetros de evaluación de la fertilidad o en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en un período de 3 meses de estudio de evaluación de la fertilidad con dosis repetidas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cemiplimab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se ha notificado fatiga después del tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Es posible que con el uso de cemiplimab se produzcan reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de estas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la interrupción de cemiplimab (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”).

Cemiplimab en monoterapia

Se ha evaluado la seguridad de cemiplimab en monoterapia en 1281 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron cemiplimab en monoterapia en 5 estudios clínicos. La mediana de duración de la exposición al cemiplimab fue de 28 semanas (intervalo: de 2 días a 144 semanas).

En un 21 % de los pacientes tratados con cemiplimab en ensayos clínicos se produjeron reacciones adversas inmunomediadas de grado 5 (0,3 %), de grado 4 (0,6 %), de grado 3 (5,7 %) y de grado 2 (11,2 %). Las reacciones adversas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en un 4,6 % de los pacientes. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (6,8 %), hipertiroidismo (3,0 %), neumonitis inmunomediada (2,6 %), hepatitis inmunomediada (2,4 %), colitis inmunomediada (2,0 %) y reacciones adversas cutáneas inmunomediadas (1,9 %) (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” en la sección 4.4 y las modificaciones de tratamiento recomendadas en la sección 4.2).

Los acontecimientos adversos fueron graves en el 32,4 % de los pacientes.

Los acontecimientos adversos provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en el 9,4 % de los pacientes.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en relación con el tratamiento con cemiplimab (ver sección 4.4).

Cemiplimab en combinación con quimioterapia basada en platino

Se evaluó la seguridad de cemiplimab en combinación con quimioterapia basada en platino en un estudio clínico de 465 pacientes con CPNM metastásico o localmente avanzado. La mediana de duración de la exposición fue de 38,5 semanas (de 10 días a 102,6 semanas) en el grupo de cemiplimab y quimioterapia, y de 21,3 semanas (de 4 días a 95 semanas) en el grupo de quimioterapia.

Se produjeron reacciones adversas inmunomediadas en el 18,9 % de los pacientes, incluidos grado 5 (0,3 %), grado 3 (2,6 %) y grado 2 (7,4 %). Las reacciones adversas inmunomediadas llevaron a la suspensión permanente de cemiplimab en el 1,0 % de los pacientes. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,7 %), hipertiroidismo (5,1 %), aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (4,2 %), reacción cutánea inmunomediada (1,9 %), neumonitis inmunomediada (1,9 %), y disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (1,6 %) (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” en la sección 4.4 y las modificaciones de tratamiento recomendadas en la sección 4.2).

Los acontecimientos adversos fueron graves en el 25,3 % de los pacientes.

Los acontecimientos adversos provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en el 5,1 % de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se enumera la incidencia de las reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia y en pacientes tratados con cemiplimab en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que se sabe que ocurren con cemiplimab o con los componentes del tratamiento combinado cuando se administran individualmente, pueden ocurrir durante el tratamiento combinado con estos medicamentos.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas en pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia y cemiplimab en combinación con quimioterapia

	Cemiplimab en monoterapia		Cemiplimab en combinación con quimioterapia	
Clasificación por órganos y sistemas Término preferente	Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)	Cualquier grado, %	Grado 3-5 (%)

Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuente	10,9	0,4			
Infección del tracto urinario ^b	Frecuente	8,4	2,3			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	Muy frecuente	15,0	5,2	Muy frecuente	43,6	9,9
Neutropenia				Muy frecuente	15,4	5,8
Trombocitopenia				Muy frecuente	13,1	2,6
Linfocitosis hemofagocítica	Frecuencia no conocida	-	-			
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacción relacionada con la perfusión	Frecuente	3,3	<0,1	Poco frecuente	0,3	0
Trombocitopenia ^c	Poco frecuente	0,9	0			
Síndrome de Sjogren	Poco frecuente	0,2	0			
Rechazo de trasplante de órganos sólidos ^d	Frecuencia no conocida	-	-			
Trastornos endocrinos						
Hipotiroidismo ^e	Frecuente	6,8	<0,1	Frecuente	7,7	0,3
Hipertiroidismo	Frecuente	3,0	<0,1	Frecuente	5,1	0
Tiroiditis ^f	Poco frecuente	0,6	0	Poco frecuente	0,6	0
Hipofisitis ^g	Poco frecuente	0,5	0,2			
Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	0,5	0,5			
Diabetes mellitus tipo I ^h	Rara	<0,1	<0,1	Poco frecuente	0,3	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	Frecuente	8,0	0,3			
Neuropatía periférica ⁱ	Frecuente	1,3	<0,1	Muy frecuente	21,2	0
Meningitis ^j	Rara	<0,1	<0,1			
Encefalitis	Rara	<0,1	<0,1			
Miastenia gravis	Rara	<0,1	0			
Encefalomiелitis paraneoplásica	Rara	<0,1	<0,1			
Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	Rara	<0,1	0			
Trastornos oculares						
Queratitis	Rara	<0,1	0			
Trastornos cardiacos						
Miocarditis ^k	Poco frecuente	0,5	0,3			
Pericarditis ^l	Poco frecuente	0,3	0,2			
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^m	Frecuente	5,7	2,6			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Apetito disminuido	Muy	13,0	0,6	Muy	17,0	1,0

	frecuente			frecuente		
Hiperglucemia				Muy frecuente	17,6	1,9
Hipoalbuminemia				Muy frecuente	10,3	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ⁿ	Muy frecuente	10,8	0,2			
Disnea ^o	Frecuente	9,7	1,2	Muy frecuente	12,8	2,2
Neumonitis ^p	Frecuente	3,3	1,1	Frecuente	4,2	0,6
Trastornos gastrointestinales						
Naúseas	Muy frecuente	14,7	0,2	Muy frecuente	25,0	0
Diarrea	Muy frecuente	16,3	0,7	Muy frecuente	10,6	1,3
Estreñimiento	Muy frecuente	12,3	0,2	Muy frecuente	13,8	0,3
Dolor abdominal ^q	Muy frecuente	11,5	0,7			
Vómitos	Frecuente	9,9	0,2	Muy frecuente	12,2	0
Colitis ^r	Frecuente	2,0	0,8	Frecuente	1,0	0,3
Estomatitis	Frecuente	1,8	<0,1			
Gastritis ^s	Poco frecuente	0,2	0			
Trastornos hepato biliares						
Hepatitis ^t	Frecuente	2,7	1,8			
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio				Muy frecuente	10,9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción ^u	Muy frecuente	21,4	1,6	Muy frecuente	12,5	1,3
Prurito ^v	Muy frecuente	12,7	0,2	Frecuente	3,5	0
Queratosis actínica	Frecuente	3,7	0			
Alopecia				Muy frecuente	36,9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^w	Muy frecuente	28,3	1,8	Muy frecuente	26,9	1,3
Artritis ^x	Poco frecuente	0,9	0,2	Frecuente	1,0	0
Miositis ^y	Poco frecuente	0,3	<0,1			
Debilidad muscular	Poco frecuente	0,2	0			
Polimialgia reumática	Poco frecuente	0,2	0			
Trastornos renales y urinarios						
Nefritis ^z	Frecuente	1,2	0,2	Frecuente	2,6	0
Cistitis no infecciosa	Frecuencia no conocida	-	-			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga ^{aa}	Muy frecuente	29,9	2,6	Muy frecuente	23,4	3,8
Pirexia ^{bb}	Frecuente	8,7	0,2			
Edema ^{cc}	Frecuente	7,9	0,4			

Exploraciones complementarias						
Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente	4,6	0,5	Muy frecuente	16,3	2,2
Alanina aminotransferasa elevada	Frecuente	4,4	0,7	Muy frecuente	14,7	0,3
Fosfatasa alcalina sérica elevada	Frecuente	1,9	0,2	Frecuente	4,5	0
Creatinina sérica elevada	Frecuente	1,6	0	Frecuente	8,7	0
Tirotropina en sangre elevada	Poco frecuente	0,8	0	Frecuente	4,2	0
Transaminasa elevada	Poco frecuente	0,4	<0,1			
Bilirrubina en sangre elevada	Poco frecuente	0,4	<0,1	Frecuente	1,6	0,3
Tirotropina en sangre disminuida	Rara	<0,1	0	Frecuente	1,6	0
Pérdida de peso				Muy frecuente	11,2	1,3
Gamma glutamiltransferasa elevada				Poco frecuente	0,6	0,3

Para establecer el grado de toxicidad se utilizó la versión v.4.03 del NCI CTCAE.

- a. Infección del tracto respiratorio superior engloba infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección vírica del tracto respiratorio superior, infección vírica del tracto respiratorio, faringitis, laringitis, rinitis viral, sinusitis aguda, tonsilitis, y traqueítis.
- b. Infección del tracto urinario engloba infección del tracto urinario, cistitis, pielonefritis, infección renal, pielonefritis aguda, urosepsis, cistitis bacteriana, infección del tracto urinario por escherichia, pielocistitis, infección bacteriana del tracto urinario, e infección por pseudomonas del tracto urinario.
- c. Trombocitopenia engloba trombocitopenia y trombocitopenia inmunitaria.
- d. Acontecimiento postcomercialización.
- e. Hipotiroidismo engloba hipotiroidismo e hipotiroidismo inmunomediado.
- f. Tiroiditis engloba tiroiditis, tiroiditis autoinmunitaria, y tiroiditis inmunomediada.
- g. Hipofisitis engloba hipofisitis e hipofisitis linfocítica.
- h. La diabetes mellitus tipo I engloba cetoacidosis diabética y diabetes mellitus tipo I.
- i. Neuropatía periférica engloba neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica, parestesia, polineuropatía, neuritis, y neuropatía motora periférica.
- j. Meningitis engloba meningitis aséptica.
- k. Miocarditis engloba miocarditis, miocarditis autoinmunitaria, y miocarditis inmunomediada.
- l. Pericarditis engloba pericarditis autoinmunitaria y pericarditis.
- m. Hipertensión engloba hipertensión y crisis hipertensiva.
- n. Tos engloba tos, tos productiva, y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- o. Disnea engloba disnea y disnea de esfuerzo.
- p. Neumonitis engloba neumonitis, enfermedad pulmonar inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial, y fibrosis pulmonar.
- q. Dolor abdominal engloba dolor abdominal, dolor abdominal superior, distensión abdominal, dolor abdominal bajo, molestia abdominal, y dolor gastrointestinal.
- r. Colitis engloba colitis, colitis autoinmunitaria, enterocolitis, y enterocolitis inmunomediada.
- s. Gastritis engloba gastritis y gastritis inmunomediada.
- t. Hepatitis engloba hepatitis autoinmunitaria, hepatitis inmunomediada, hepatitis, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, daño hepatocelular, insuficiencia hepática, y función hepática anómala.
- u. Erupción engloba erupción, erupción maculopapular, dermatitis, eritema, erupción pruriginosa, urticaria, erupción eritematosa, dermatitis bullosa, dermatitis acneiforme, erupción macular, psoriasis, erupción papular, eczema dishidrótico, penfigoide, dermatitis autoinmunitaria, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción medicamentosa, eritema nodoso, reacción cutánea, toxicidad cutánea, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis psoriasisiforme, eritema multiforme, erupción exfoliativa, dermatitis inmunomediada, liquen plano, y parapsoriasis.
- v. Prurito engloba prurito y prurito alérgico.
- w. Dolor musculoesquelético engloba artralgia, dolor de espalda, dolor en extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor espinal, rigidez musculoesquelética, y molestia musculoesquelética.
- x. Artritis engloba artritis, poliartritis, artritis inmunomediada, y artritis inmunomediada.
- y. Miositis engloba miositis y dermatomiositis.

- z. Nefritis engloba lesión renal aguda, insuficiencia renal, nefritis inmunomediada, nefritis, fallo renal, nefritis tubulointersticial, y nefropatía tóxica.
- aa. Fatiga engloba fatiga, astenia y malestar.
- bb. Pirexia engloba pirexia, hipertermia, e hiperpirexia.
- cc. Edema engloba edema periférico, edema facial, hinchazón periférica, hinchazón facial, edema localizado, edema generalizado, e hinchazón.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las reacciones adversas descritas a continuación se basan en la seguridad de cemiplimab evaluada en 1281 pacientes en estudios clínicos en monoterapia.

Estas reacciones adversas seleccionadas fueron consistentes cuando se administró cemiplimab en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.2 y sección 4.4)

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada se produjo en 33 (2,6 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 4 pacientes (0,3 %) con neumonitis de grado 4, y 8 pacientes (0,6 %) con neumonitis inmunomediada de grado 3. La neumonitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 17 (1,3 %) de los 1281 pacientes. Entre los 33 pacientes con neumonitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,7 meses (intervalo: de 7 días a 22,2 meses) y la mediana de la duración de la neumonitis fue de 1,1 meses (intervalo: de 5 días a 16,9 meses). Veintisiete de los 33 pacientes (81,8 %) recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 15 días (intervalo: de 1 día a 5,9 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la neumonitis en 20 (60,6 %) de los 33 pacientes.

Colitis inmunomediada

La diarrea o la colitis inmunomediada se produjeron en 25 (2,0 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 10 pacientes (0,8 %) con diarrea o colitis inmunomediada de grado 3. La diarrea o la colitis inmunomediada provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 5 (0,4 %) de 1281 pacientes. Entre los 25 pacientes con diarrea o colitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 3,8 meses (intervalo: de 1 día a 16,6 meses) y la mediana de la duración de la diarrea o la colitis inmunomediada fue de 2,1 meses (intervalo: de 4 días a 26,8 meses). Diecinueve de los 25 pacientes (76,0 %) con diarrea o colitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 22 días (intervalo: de 2 días a 5,2 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la diarrea o la colitis inmunomediada en 14 (56,0 %) de los 25 pacientes.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis inmunomediada se produjo en 31 (2,4 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (< 0,1 %) con grado 5, 4 pacientes (0,3 %) con grado 4 y 21 pacientes (1,6 %) con grado 3. La hepatitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 18 (1,4 %) de los 1281 pacientes. Entre los 31 pacientes con hepatitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,8 meses (intervalo: de 7 días a 22,5 meses) y la mediana de la duración de la hepatitis fue de 2,3 meses (intervalo: de 5 días a 8,7 meses). Veintisiete de los 31 pacientes (87,1 %) con hepatitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 24 días (intervalo: de 2 días a 3,8 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la hepatitis en 12 (38,7 %) de los 31 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Se produjo hipotiroidismo en 87 (6,8 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab incluyendo 1 paciente (< 0,1 %) con hipotiroidismo de grado 3. Tres (0,2 %) de los 1281 pacientes interrumpieron cemiplimab debido al hipotiroidismo. Entre los 87 pacientes con hipotiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 4,0 meses (intervalo: de 15 días a 18,9 meses) con una

mediana de duración de 9,2 meses (intervalo: de 1 día a 37,1 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución del hipotiroidismo en 5 (5,7 %) de los 87 pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en 39 (3,0 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 1 (<0,1 %) paciente con grado 3 y 11 pacientes (0,9 %) con hipertiroidismo de grado 2. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido al hipertiroidismo. Entre los 39 pacientes con hipertiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,9 meses (intervalo: de 20 días a 23,8 meses) y la mediana de duración fue de 1,9 meses (intervalo: de 9 días a 32,7 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución del hipertiroidismo en 22 (56,4 %) de los 39 pacientes.

Se produjo tiroiditis en 8 (0,6 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 4 (0,3 %) pacientes con tiroiditis de grado 2. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido a la tiroiditis. En la fecha de corte de los datos la resolución de la tiroiditis se había producido en 1 (12,5%) de los 8 pacientes.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 6 (0,5 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 6 pacientes (0,5 %) con insuficiencia suprarrenal de grado 3. Uno (< 0,1%) de los 1281 pacientes interrumpió cemiplimab debido a la insuficiencia suprarrenal. Entre los 6 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 7,5 meses (intervalo: de 4,2 meses a 18,3 meses) y la mediana de duración fue de 2,9 meses (intervalo: de 22 días a 6,1 meses). Dos de los 6 pacientes (33,3 %) recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la insuficiencia suprarrenal en 1 (16,7%) de los 6 pacientes.

Se produjo hipofisitis inmunomediada en 7 (0,5 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 3 (0,2 %) pacientes con hipofisitis inmunomediada de grado 3. Uno (< 0,1 %) de los 1281 pacientes interrumpió cemiplimab debido a la hipofisitis. Entre los 7 pacientes con hipofisitis, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 7,4 meses (intervalo: de 2,5 meses a 10,4 meses) y la mediana de duración fue de 2,7 meses (intervalo: de 9 días a 34,9 meses). Tres de los 7 pacientes (42,9 %) recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la hipofisitis en 1 (14,3 %) de los 7 pacientes.

Se produjo diabetes mellitus tipo I sin etiología alternativa en 1 (< 0,1 %) de los 1281 pacientes (grado 4).

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se produjeron reacciones adversas cutáneas inmunomediadas en 24 (1,9 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 11 pacientes (0,9 %) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas de grado 3. Las reacciones adversas cutáneas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 3 (0,2 %) de los 1281 pacientes. Entre los 24 pacientes con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,0 meses (intervalo: de 2 días a 17,0 meses) y la mediana de la duración fue de 2,9 meses (intervalo: de 8 días a 38,8 meses). Diecisiete de los 24 pacientes (70,8 %) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 10 días (intervalo: de 1 día a 2,9 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la reacción cutánea en 17 (70,8 %) de los 24 pacientes.

Nefritis inmunomediada

La nefritis inmunomediada se produjo en 9 (0,7 %) de los 1281 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (< 0,1 %) con nefritis inmunomediada de grado 5 y 1 paciente (< 0,1 %) con nefritis inmunomediada de grado 3. La nefritis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 2 (0,2 %) de los 1281 pacientes. Entre los 9 pacientes con nefritis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,1 meses (intervalo: de 14 días a 12,5 meses) y la mediana de la duración de la nefritis fue de 1,5 meses (intervalo: de 9 días a 5,5 meses). Seis de los 9 pacientes (66,7 %) con nefritis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides

durante una mediana de duración de 18 días (intervalo: de 3 días a 1,3 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la nefritis en 7 (77,8 %) de los 9 pacientes.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas de importancia clínica que figuran a continuación se produjeron con una incidencia inferior al 1 % (a menos que se indique lo contrario) de los 1281 pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia. Estos acontecimientos fueron de Grado 3 o inferior a menos que se indique lo contrario:

Trastornos del sistema nervioso: meningitis aséptica^a, encefalomiелitis paraneoplásica (grado 5), polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, encefalitis, miastenia gravis, neuropatía periférica^a

Trastornos cardiacos: miocarditis^b (grado 5), pericarditis^c

Trastornos del sistema inmunológico: trombocitopenia inmunitaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia (1,2 %), artritis^d, debilidad muscular, mialgia, miositis^e (grado 4), polimialgia reumática, síndrome de Sjogren

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos oculares: queratitis

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, gastritis inmunomediada

^{a.} incluye neuritis, neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, y polineuropatía

^{b.} incluye miocarditis autoinmune, miocarditis inmunomediada, y miocarditis

^{c.} incluye pericarditis autoinmunitaria y pericarditis

^{d.} incluye artritis, artritis inmunomediada, y poliartritis

^{e.} incluye miositis y dermatomiositis

Se observaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas adicionales en pacientes que recibieron tratamiento combinado en ensayos clínicos: vasculitis, síndrome de Guillain-Barré, inflamación del sistema nervioso central, y meningitis (grado 4), cada una de ellas con la frecuencia de raras.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 94 (7,3 %) de los 1281 pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia, incluido 2 pacientes (0,2 %) con reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4. Las reacciones relacionadas con la perfusión provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 1 paciente (0,1 %). Los síntomas frecuentes de las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen náuseas, pirexia, y vómitos. En la fecha de corte de los datos, noventa y tres de 94 (98,9 %) pacientes se recuperaron de las reacciones relacionadas con la perfusión.

Inmunogenicidad

Al igual que puede ocurrir en todos los tratamientos con proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad con cemiplimab. En estudios clínicos con 1029 pacientes tratados con cemiplimab, el 2,1 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos emergentes al tratamiento, con aproximadamente el 0,3 % que presentaron respuestas persistentes de anticuerpos. No se han observado anticuerpos neutralizantes. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético o de seguridad alterado con el desarrollo de anticuerpos anti-cemiplimab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá realizar una monitorización rigurosa de los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, y para administrarles el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores PD-1/PD-L1 (proteína de muerte celular programada 1/ligando 1 de muerte), código ATC: L01FF06

Mecanismo de acción

Cemiplimab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La unión de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan mediante células presentadoras de antígeno y pueden expresarse mediante células tumorales y/u otras células en el microentorno del tumor, da como resultado la inhibición de la función de las células T como la proliferación, secreción de citocinas y actividad citotóxica. Cemiplimab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Eficacia clínica y seguridad

CCCE

La eficacia y la seguridad de cemiplimab en pacientes con CCCEm (ganglionar o a distancia) o CCCEla para los que no estaba indicada la cirugía curativa o radiación curativa se estudiaron en el ensayo clínico R2810-ONC-1540 (estudio 1540). El estudio 1540 fue un estudio en fase II, sin enmascaramiento y multicéntrico en el que se reclutaron 193 pacientes con CCCEm o CCCEla avanzado en los grupos 1 a 3 con una mediana combinada de tiempo de seguimiento de 15,7 meses en total. La mediana de la duración del seguimiento fue de 18,5 meses para el grupo CCCEm 3 mg/kg cada 2 semanas (c2s) (grupo 1), 15,5 meses para el grupo CCCEla 3 mg/kg c2s (grupo 2) y 17,3 meses para el grupo CCCEm 350 mg c3s (grupo 3). En una cohorte adicional de 165 pacientes con CCCE (CCCEm y CCCEla) dosificados con 350 mg c3s, la mediana de la duración del seguimiento fue de 8,7 meses (grupo 6).

Se excluyeron los pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones: enfermedad autoinmunitaria que requirió tratamiento sistémico con agentes inmunosupresores en los últimos 5 años; antecedentes de trasplante de órgano sólido; antecedentes de neumonitis en los últimos 5 años; tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1 u otro tratamiento de los denominados *immunocheck-point inhibitors*; infección activa que requiere tratamiento, incluyendo infección conocida con el virus de la inmunodeficiencia humana, o una infección activa con el virus de la hepatitis B o la hepatitis C; leucemia linfocítica crónica (LLC); metástasis cerebrales o puntuación funcional (PS) ≥ 2 para la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

En el estudio 1540, los pacientes recibieron cemiplimab por vía intravenosa (i.v.) hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta la finalización del tratamiento programado [3 mg/kg c2s durante 96 semanas (grupos 1 y 2) o 350 mg c3s durante 54 semanas (grupo 3)]. Si los pacientes con enfermedad localmente avanzada mostraron una respuesta adecuada al tratamiento, se permitió cirugía curativa. Las evaluaciones de la respuesta del tumor se realizaron cada 8 o 9 semanas (para los pacientes que recibieron 3 mg/kg c2s o 350 mg c3s, respectivamente). La variable primaria de eficacia del estudio 1540 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, evaluada mediante una revisión central independiente (RCI). Para los pacientes con CCCEm sin lesiones diana externamente visibles, la TRO se determinó según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para los pacientes con lesiones diana externas visibles (CCCEla y CSCEm), la TRO se determinó según una variable compuesta que integró las evaluaciones de la RCI de los datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografía médica digital (criterios de la OMS). La variable secundaria clave fue la duración de la respuesta (DR) por la RCI. Otra variable secundaria incluyó la TRO y la DR por la evaluación del investigador (EI), la supervivencia libre de progresión (SLP) por la RCI y la EI, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta completa (RC) por la RCI, y el cambio en las puntuaciones de los resultados notificados por el paciente en el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

En el análisis de eficacia en 193 pacientes con CCCC avanzado del Estudio 1540 de los grupos 1 a 3, 115 tenían CCCEm y 78 tenían CCCEla. La mediana de edad fue de 72 años (intervalo: 38 a 96): setenta y ocho (40,4 %) pacientes tenían 75 años o más, 66 pacientes (34,2 %) tenían de 65 a menos de 75 años y 49 pacientes (25,4 %) tenían menos de 65 años. Un total de 161 (83,4 %) pacientes eran hombres, y 187 (96,9 %) pacientes eran blancos; la PS ECOG fue 0 (44,6 %) y 1 (55,4 %). El treinta tres y 7/10 por ciento (33,7 %) de los pacientes habían recibido al menos 1 tratamiento sistémico previo contra el cáncer, el 81,3 % de los pacientes habían recibido cirugía previa relacionada con el cáncer y el 67,9 % de los pacientes habían recibido radioterapia previa. Entre los pacientes con CCCEm, el 76,5 % tenía metástasis a distancia y el 22,6 % solo tenía metástasis ganglionares.

En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia basados en el análisis final del estudio 1540 de los grupos 1 a 3.

Tabla 3: Variables de eficacia - Estudio 1540 - CCCE metastásico por grupo de posología, CCCE localmente avanzado

VARIABLES DE EFICACIA	CCCEm cemiplimab: 3 m/kg cada 2 semanas (Grupo 1) (N=59)	CCCEla cemiplimab: 3 m/kg cada 2 semanas (Grupo 2) (N=78)	CCCEm cemiplimab: 350 mg cada 3 semanas (Grupo 3) (N=56)
	RCI	RCI	RCI
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^a confirmada			
TRO	58,8 %	44,9 %	46,4 %
IC del 95 % para TRO	(37,5 64,1)	(36,6 56,6)	(30,0 60,3)
Respuesta completa (RC) ^b	20,3 %	12,8 %	19,6 %
Respuesta parcial (RP)	30,5 %	32,1 %	26,8 %
Enfermedad estable (EE)	15,3 %	34,6 %	14,3 %
Enfermedad progresiva (EP)	16,9 %	12,8 %	25,0 %
Duración de la respuesta (DR)			
Mediana ^c (meses) (IC del 95 %)	NA (20,7 NE)	41,9 (20,5, 54,6)	41,3 (40,8, 46,3)
Intervalo (meses)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Pacientes con TRO ≥6 meses, %	93,3%	88,6%	96,2%
Tiempo hasta la respuesta (TR)			
Mediana (meses) Intervalo (mín:máx)	1,9 (1,7: 21,8)	2,1 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 22,8)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^{a,c}			
6 meses (IC del 95 %)	66,4 % (52,5, 77,1)	72,4 % (60,1, 81,5)	60,7 % (46,7, 72,1)
12 meses (IC del 95 %)	53,8 % (40,0, 65,8)	60,8 % (47,8, 71,5)	53,4 % (39,5, 65,4)
Supervivencia global (SG)^{a,c}			
12 meses (IC del 95 %)	81,3 % (68,7 89,2)	91,8 % (82,6 96,2)	72,5 % (58,6 82,5)

IC: intervalo de confianza; RCI: revisión central independiente; NA: no alcanzado; NE: no evaluable;

^a. En los grupos 1, 2 y 3, las medianas de duraciones del seguimiento fueron 18,5, 15,5 y 17,3 meses, respectivamente.

^b. Solo se incluye a los pacientes con curación completa de la afectación cutánea previa; los pacientes con CCCEla del estudio 1540 tuvieron que someterse a una biopsia para confirmar la RC.

^c. Basándose en las estimaciones de Kaplan Meier.

Eficacia y estado de PD-L1

Se observó actividad clínica independientemente del estado de expresión de PD-L1 del tumor.

CB

En el estudio 1620, un estudio abierto, multicéntrico y no aleatorizado, se evaluó la eficacia y la seguridad de cemiplimab en pacientes con CBlA o CBm que habían progresado en tratamiento con IVH, eran intolerantes a un tratamiento previo con IVH o no presentaban más mejoría que EE después de 9 meses de tratamiento con IVH (sin incluir interrupciones del tratamiento). El estudio excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron tratamiento sistémico con inmunodepresores en los 5 años previos; antecedentes de trasplante de órgano sólido; tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1 u otro tratamiento inhibidor de puntos de control inmunitario; infección por el VIH, hepatitis B o hepatitis C; o puntuación funcional ECOG (PS) ≥ 2 .

Los pacientes recibieron cemiplimab 350 mg por vía intravenosa (i.v.) cada 3 semanas durante 5 ciclos de 9 semanas seguidos de 4 ciclos de 12 semanas hasta las 93 semanas de tratamiento. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la finalización del tratamiento previsto. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 9 semanas durante los ciclos 1 a 5 y cada 12 semanas durante los ciclos 6 a 9. Las variables de eficacia principales fueron la TRO y la DR confirmadas según lo evaluado por la RCI. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la TRO y la DR por la EI, la SLP, la SG, la RC por la RCI y el tiempo hasta la respuesta. Para los pacientes con CBm sin lesiones diana externamente visibles, la TRO se determinó mediante RECIST 1.1. Para los pacientes con lesiones diana externas visibles (CBlA y CBm), la TRO se determinó según una variable compuesta que integró las evaluaciones de la RCI de los datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografía médica digital (criterios de la OMS).

En el análisis de eficacia del estudio 1620 se incluyó un total de 138 pacientes con CB avanzado, 84 pacientes con CBlA y 54 pacientes con CBm.

En el grupo de CBlA, la mediana de edad fue de 70,0 años (intervalo: de 42 a 89): 31 (37 %) pacientes tenían <65 años y 53 (63 %) tenían 65 años o más. Un total de 56 (67 %) eran hombres y 57 (68 %) eran blancos; la PS ECOG fue 0 (61 %) y 1 (39 %); el ochenta y tres por ciento (83 %) de los pacientes se habían sometido al menos a 1 intervención quirúrgica previa relacionada con el cáncer y el 35 % de los pacientes se habían sometido a >3 intervenciones quirúrgicas previas relacionadas con el cáncer (mediana: 3,0 intervenciones quirúrgicas, intervalo: de 1 a 43); el 50 % de los pacientes había recibido al menos 1 tratamiento de radioterapia (RT) previo contra el cáncer (mediana: 1,0 RT, intervalo: de 1 a 6).

En el grupo de CBm, la mediana de edad fue de 63,5 años (intervalo: de 38 a 90): 27 (50 %) pacientes eran <65 años y 27 (50 %) tenían 65 años o más. Un total de 38 (70 %) eran hombres y 47 (87 %) eran blancos; la PS ECOG fue 0 (67 %) y 1 (33%); el ochenta y cinco por ciento (85 %) de los pacientes se habían sometido al menos a 1 intervención quirúrgica previa relacionada con el cáncer y el 28 % de los pacientes se habían sometido a >3 intervenciones quirúrgicas previas relacionadas con el cáncer (mediana: 2,0 intervenciones quirúrgicas, intervalo: de 1 a 8); el 59 % de los pacientes habían recibido al menos 1 tratamiento de radioterapia (RT) previo contra el cáncer (mediana: 1,0 RT, intervalo: de 1 a 4).

Los 138 pacientes fueron tratados previamente con un IVH, y el 12 % (16/138) de los pacientes fueron tratados previamente con vismodegib y sonidegib (como líneas de tratamiento independientes). De los 84 pacientes con CBlA, el 71 % (60/84) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a la progresión de la enfermedad, el 38 % (32/84) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a intolerancia y el 2 % (2/84) lo interrumpieron únicamente debido a falta de respuesta. De los 54 pacientes con CBm, el 76 % (41/54) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a la progresión de la enfermedad, el 33 % (18/54) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con IVH debido a intolerancia y el 6 % (3/54) lo interrumpieron únicamente debido a la falta de respuesta. Los investigadores podían seleccionar más de una razón para la interrupción del tratamiento previo con IVH para cada paciente.

Las variables de eficacia se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Variables de eficacia del estudio 1620 en carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico

Variables de eficacia	CBla cemiplimab 350 mg cada 3 semanas	CBm cemiplimab 350 mg cada 3 semanas
	N=84	N=54
	RCI	RCI
Mejor respuesta global (MRG)^{a, b, c}		
Tasa de respuesta objetiva (TRO: RC+ RP) (IC del 95 %)	27 (32,1 %) (22,4, 43,2)	13 (24,1 %) (13,5, 37,6)
Tasa de respuesta completa (RC) ^d (IC del 95 %)	6 (7,1 %) (2,7, 14,9)	1 (1,9 %) (0,0, 9,9)
Tasa de respuesta parcial (RP)	21 (25,0 %)	12 (22,2 %)
Tasa de enfermedad progresiva (EP)	9 (10,7 %)	16 (29,6 %)
Duración de la respuesta (DR)	N = 27 responden al tratamiento	N = 13 responden al tratamiento
Mediana ^e (meses) (IC del 95 %)	NA (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Intervalo (observado) (meses)	2,1 – 36,8+	4,8 – 25,8+
Pacientes con DR ≥6 meses, % ^e (IC del 95 %)	88,5 % (68,4, 96,1)	100,0 % (NE, NE)
Tiempo hasta la respuesta (TR)	N = 27 responden al tratamiento	N = 13 responden al tratamiento
Mediana (meses) (Intervalo)	4,3 (2,1 - 21,4)	4,0 (2,0 – 10,5)

IC: intervalo de confianza; +: indica en curso en la última evaluación; RCI: revisión central independiente; NA: no alcanzado; NE: no evaluable

a. Mediana de la duración del seguimiento: CBla: 15,9 meses, CBm: 8,4 meses

b. Incluye 2 pacientes con CBla que cumplieron los criterios de inclusión únicamente basándose en "No mejor que enfermedad estable (EE) después de 9 meses de tratamiento con IVH". Los resultados de MRG por la RCI fueron EE para 1 paciente y NE para 1 paciente.

c. Incluye 3 pacientes con CBm que cumplieron los criterios de inclusión únicamente basándose en "No mejor que EE después de 9 meses de tratamiento con IVH". Los resultados de MRG por la RCI fueron RP para 1 paciente y EE para 2 pacientes.

d. Los pacientes con CB localmente avanzado del estudio 1620 requirieron una biopsia para confirmar la respuesta completa.

e. Basado en estimaciones de Kaplan Meier.

Eficacia y estado de PD-L1

Se observó actividad clínica independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1.

CPNM

Tratamiento de primera línea del CPNM con cemiplimab en monoterapia

Se evaluó la eficacia y la seguridad de cemiplimab en el estudio 1624, un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, en comparación con la quimioterapia doble con platino en pacientes con CPNM localmente avanzado que no eran candidatos a recibir quimiorradiación definitiva, o con CPNM metastásico que presentaban expresión tumoral de PD-L1 ≥50 % utilizando el ensayo PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Se inscribió a un total de 710 pacientes.

El estudio excluyó a pacientes con aberraciones tumorales genómicas en EGFR, ALK o ROS1, puntuación funcional ECOG (PS) ≥2, afecciones que requerían inmunodepresión sistémica, infección no controlada con hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, que nunca fueron fumadores o que

padecieron una enfermedad autoinmunitaria que requirió tratamiento sistémico en los 2 años previos al tratamiento. Se permitió el tratamiento de las metástasis cerebrales y se podía inscribir a los pacientes si habían sido tratados adecuadamente y habían vuelto a los valores iniciales neurológicamente durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. No se requirió confirmación radiológica de estabilidad o respuesta.

La aleatorización se estratificó por histología (no escamoso frente a escamoso) y región geográfica (Europa, Asia o resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir cemiplimab 350 mg por vía intravenosa (i.v.) cada 3 semanas durante un máximo de 108 semanas o a elección del investigador de las siguientes pautas posológicas de quimioterapia con doble platino durante de 4 a 6 ciclos: paclitaxel + cisplatino o carboplatino; gemcitabina + cisplatino o carboplatino; o pemetrexed + cisplatino o carboplatino seguido de mantenimiento opcional con pemetrexed (esta pauta no se recomendó para pacientes con CPNM escamoso).

El tratamiento con cemiplimab continuó hasta la enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta las 108 semanas. A los pacientes que presentaron enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1 según la evaluación del comité de revisión independiente (CRI) en tratamiento con cemiplimab se les permitió continuar con el tratamiento con cemiplimab con una adición de 4 ciclos de quimioterapia específica para histología hasta que se observó una progresión posterior. A los pacientes que presentaron enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1 según la evaluación del CRI durante el tratamiento con quimioterapia se les permitió recibir tratamiento con cemiplimab hasta una progresión posterior, toxicidad inaceptable o hasta las 108 semanas. De los 203 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia que presentaban progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 según la evaluación del CRI, 150 (73,9 %) pacientes pasaron al tratamiento con cemiplimab. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas. Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del CRI desconocedor de la asignación mediante RECIST 1.1. Una variable secundaria principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO).

Entre los 710 pacientes, las características basales fueron: mediana de edad de 63 años (un 45 % tenían 65 años o más), 85 % hombres, 86 % blancos, una puntuación funcional ECOG de 0 y 1 en un 27 % y un 73 % respectivamente, y 12 % con antecedentes de metástasis cerebral. Las características de la enfermedad fueron localmente avanzada (16 %), metastásica (84 %), escamosa (44 %) y no escamosa (56 %).

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes asignados al azar a cemiplimab en comparación con la quimioterapia.

Las variables de eficacia se presentan en la Tabla 5, Figura 1 y Figura 2.

Tabla 5: Variables de eficacia del estudio 1624 en carcinoma pulmonar no microcítico

Variabes de eficacia ^a	Cemiplimab 350 mg cada 3 semanas N=356	Quimioterapia N=354
Supervivencia global (SG)		
Muertes, n° (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i> , HR) (IC del 95 %) ^c	0,68 (0,53, 0,87)	
Valor de p ^d	0,0022	
Tasa de SG a los 12 meses (IC del 95 %) ^b	70 % (64, 75)	56 % (49, 62)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Acontecimientos, n° (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i> o,	0,59 (0,49, 0,72)	

HR) (IC del 95 %)°		
Tasa de SLP a los 12 meses (IC del 95 %)°	38 % (32,44)	7 % (4,11)
Tasa de respuesta objetiva (%)°		
TRO (IC del 95 %)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Tasa de respuesta completa (RC)	3,1	0,8
Tasa de respuesta parcial (RP)	33,4	19,8
Duración de la respuesta	N = 130 responden al tratamiento	N = 73 responden al tratamiento
Mediana (meses)°	21,0	6,0
Intervalo (meses)	(1,9 +, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Pacientes con DR observada ≥6 meses, %	69 %	41 %

IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; +: Respuesta en curso

a. Mediana de la duración del seguimiento: cemiplimab: 13,1 meses; quimioterapia: 13,1 meses

b. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier

c. Basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales

d. Basado en un valor de p bilateral

e. Basado en el intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson

Figura 1: SG en el estudio 1624 en CPNM

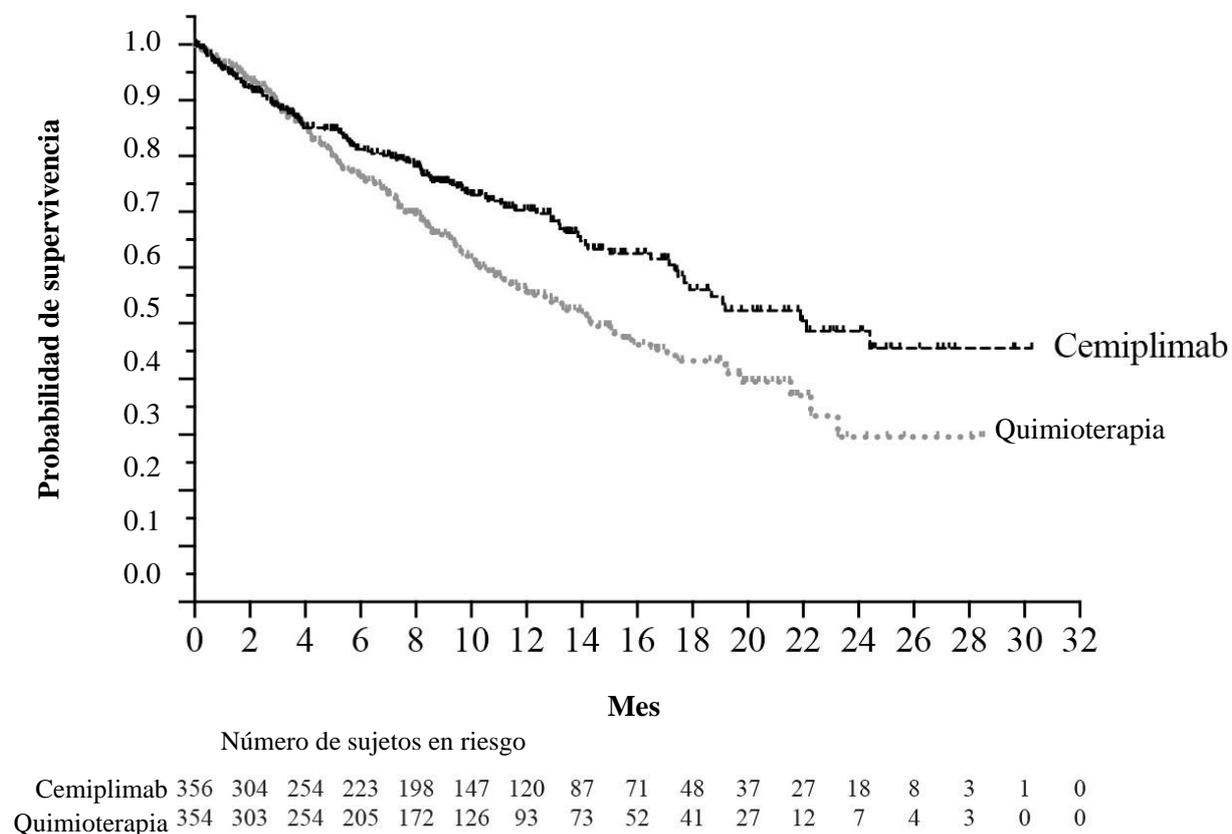
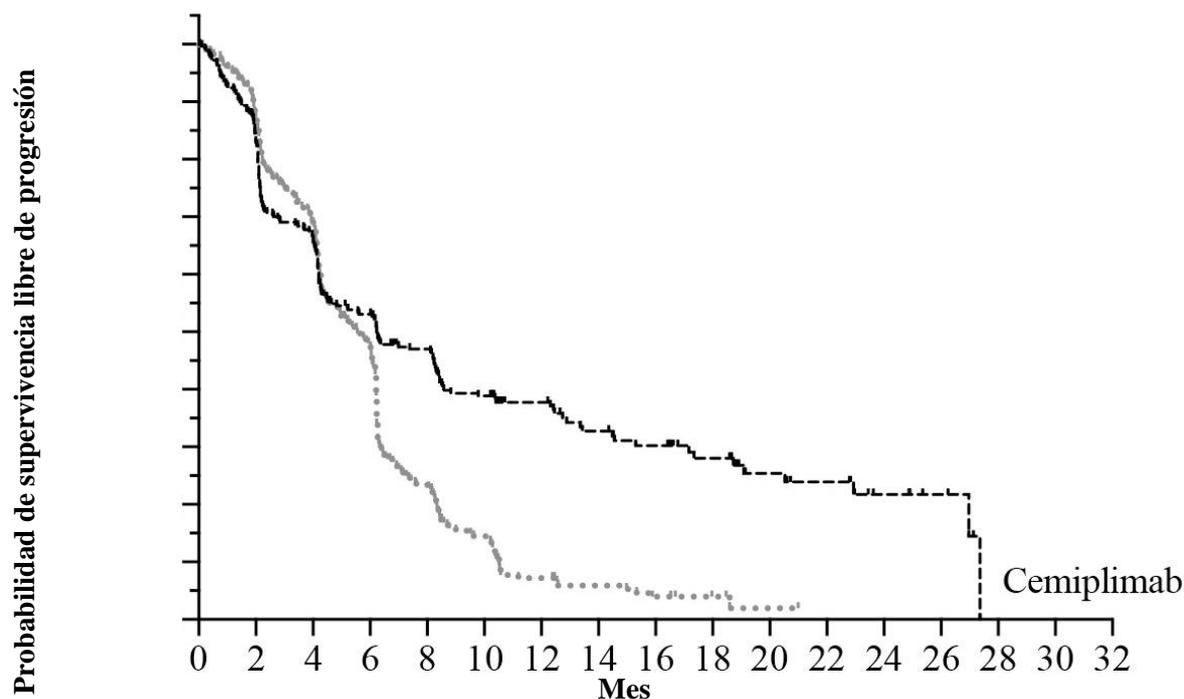


Figura 2: SLP en el estudio 1624 en CPNM



Número de sujetos en riesgo

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

Tratamiento en primera línea del CPNM con cemiplimab en combinación con quimioterapia basada en platino

En el estudio 16113 se evaluaron la eficacia y seguridad de cemiplimab en combinación con quimioterapia basada en platino, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo en 466 pacientes con CPNM localmente avanzado que no eran candidatos para quimiorradiación definitiva, o con CPNM metastásico, independientemente del estado de expresión de PD-L1 en el tumor y que no hubieran recibido previamente tratamiento sistémico para CPNM metastásico. Las pruebas de aberraciones tumorales genómicas distintas de EGFR, ALK o ROS1 no fueron obligatorias para el reclutamiento en el estudio 16113.

Pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR, ALK o ROS1; una afección médica que requirió inmunosupresión sistémica; la infección activa con hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC), la enfermedad de inmunodeficiencia humana (VIH) no controlada o una enfermedad autoinmunitaria en curso o reciente que requiriera terapia sistémica no fueron elegibles. Los pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales eran elegibles si habían recibido un tratamiento adecuado y habían regresado neurológicamente al nivel inicial durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. No se requirió confirmación radiológica de estabilidad o respuesta.

La aleatorización se estratificó por histología (no escamosa frente a escamosa) y expresión de PD-L1 (<1 % frente a 1 % a 49 % frente a ≥ 50 %) según el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir cemiplimab 350 mg por vía intravenosa (IV) cada 3 semanas durante 108 semanas más quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos o placebo por vía intravenosa (IV) cada 3 semanas durante 108 semanas más quimioterapia basada en platino de cada 3 semanas durante 4 ciclos.

El tratamiento con cemiplimab o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad, enfermedad progresiva definida por RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta las 108 semanas. Se administró tratamiento con quimioterapia durante 4 ciclos seguido de mantenimiento con pemetrexed según indicación clínica o hasta progresión de la enfermedad definida por RECIST 1.1 o toxicidad

inaceptable. La quimioterapia en el estudio 16113 consistió en carboplatino o cisplatino combinado con paclitaxel o pemetrexed con mantenimiento obligatorio para los regímenes de pemetrexed. La evaluación del estado del tumor se realizó cada 9 semanas a partir de la semana 9 durante el año 1 y cada 12 semanas a partir de la semana 55 durante el año 2. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). Los criterios de valoración secundarios clave evaluados por el CRI desconocedor de la asignación mediante RECIST 1.1 fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO).

Entre los 466 pacientes, 327 (70 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 (en ≥ 1 % de las células tumorales). De estos, 217 pacientes estaban en el grupo de cemiplimab y quimioterapia y 110 pacientes en el grupo de placebo y quimioterapia. Las características iniciales de los 327 pacientes con tumores que expresaban PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales fueron: mediana de edad 62 años (un 38 % tenía 65 años o más), 83 % hombres, 87 % blancos, una puntuación funcional ECOG de 0 y 1 en el 16 % y 83 % respectivamente, y el 6 % con antecedente de metástasis cerebral; el 51 % de los pacientes eran fumadores actuales, el 34 % eran exfumadores y el 15 % nunca había fumado (menos de 100 cigarrillos en la vida). Las características de la enfermedad fueron localmente avanzada (14 %), metastásica (86 %), histología escamosa (45 %) e histología no escamosa (55 %).

En el análisis principal en población general con una mediana de tiempo de seguimiento de 16,4 meses, el estudio mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados a cemiplimab en combinación con quimioterapia en comparación con placebo en combinación con quimioterapia.

Los resultados de eficacia en pacientes cuyos tumores expresaron PD-L1 ≥ 1 % se presentan en la Tabla 6, Figura 3 y Figura 4.

Tabla 6: Variables de eficacia del estudio 16 113 en carcinoma pulmonar no microcítico (pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 %)^a

Variabla^a	Cemiplimab y quimioterapia N=217	Placebo y quimioterapia N=110
Supervivencia global (SG)		
Muertes, n° (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i> , HR) (IC del 95 %) ^c	0,55 (0,39, 0,78)	
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Acontecimientos, n° (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i> o, HR) (IC del 95%) ^c	0,48 (0,36, 0,63)	
Tasa de respuesta objetiva (TRO) (%)^e		
TRO (IC del 95 %) ^d	47,9 (41,1, 54,8)	22,7 (15,3, 31,7)
Tasa de respuesta completa (RC)	2,8	0
Tasa de respuesta parcial (RP)	45,2	22,7
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana en meses ^b (intervalo)	15,6 (1,7, 18,7+)	4,9 (1,9, 18,8+)

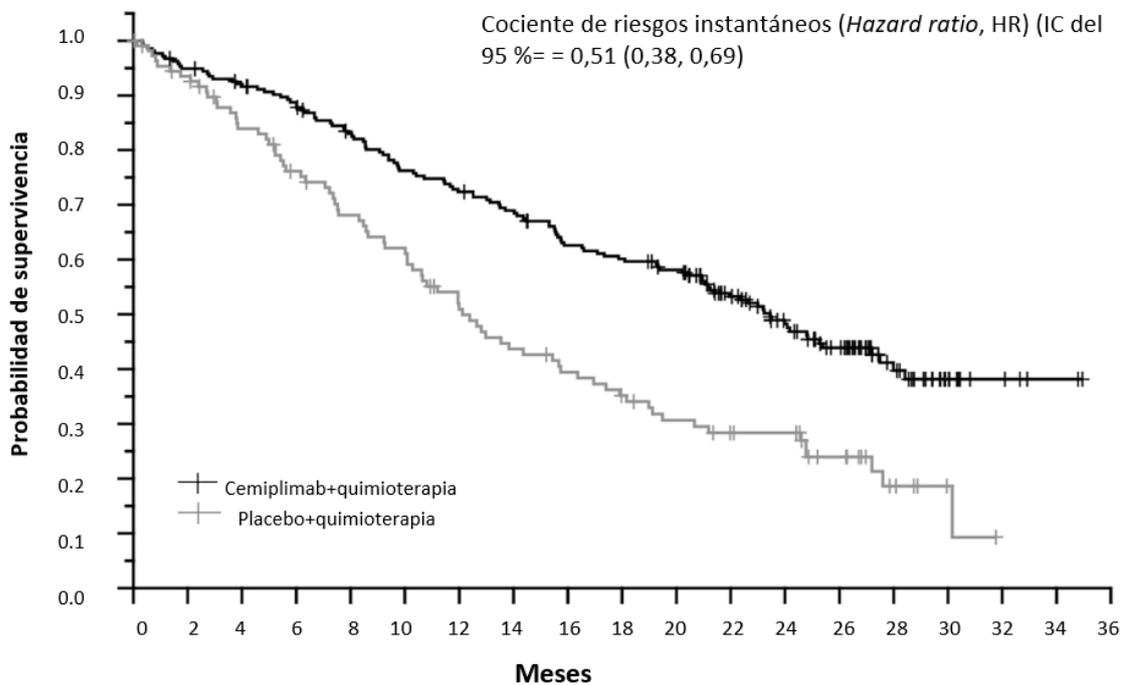
IC: intervalo de confianza; NE: no evaluable; +: Respuesta en curso (Fecha de corte: 14 junio 2021)

- a. Mediana de la duración del seguimiento: cemiplimab y quimioterapia: 15,9 meses; placebo y quimioterapia: 16,1 meses
- b. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier
- c. Basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales
- d. Basado en el intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson

En el momento del análisis final preespecificado, los pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 ≥ 1 % aleatorizados a cemiplimab en combinación con quimioterapia, con una mediana de seguimiento de

27,9 meses, seguían mostrando un beneficio clínicamente significativo de supervivencia libre de progresión en comparación con quimioterapia sola.

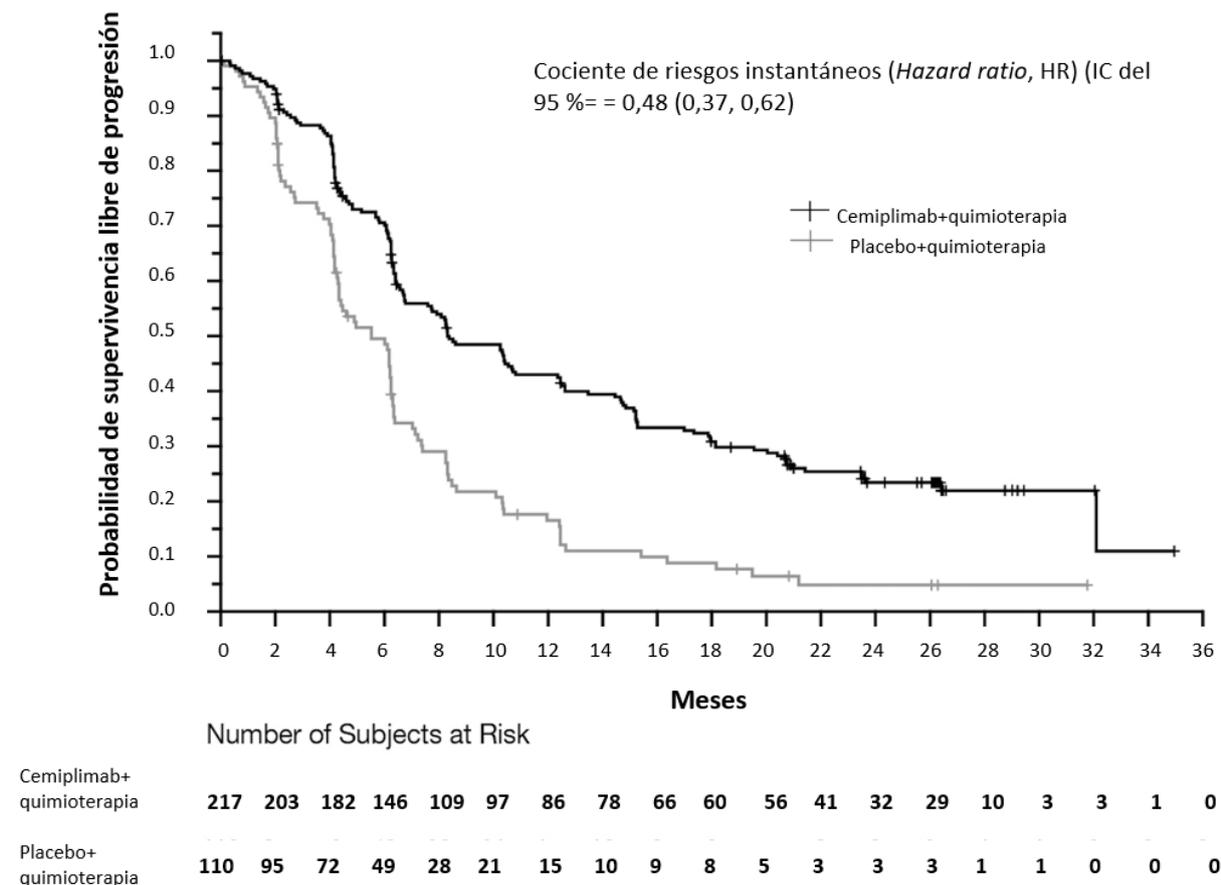
Figura 3: SG en el estudio 16 113 en CPNM (pacientes con expresión PD-L1 \geq 1 %) - (Análisis final)^a



	Número de sujetos en riesgo																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Cemiplimab+ quimioterapia	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Placebo+ quimioterapia	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

^aBasado en el análisis final de SG (Fecha de corte 14 junio 2022)

Figura 4: SLP en el estudio 16 113 en CPNM (pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 %) - (Análisis final)^a



^aBasado en el análisis final de SG (Fecha de corte 14 junio 2022)

Cáncer de cuello uterino

La eficacia y seguridad de cemiplimab en pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente cuyos tumores progresaron durante o después de la quimioterapia basada en platino, con o sin bevacizumab, se evaluaron en el estudio 1676, un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico. Las pacientes se reclutaron independientemente del estado de expresión tumoral de PD-L1. El estudio excluyó a las pacientes con enfermedad autoinmunitaria que requirieron terapia sistémica con agentes inmunosupresores dentro de los 5 años y tratamiento previo con terapia anti-PD-1/PD-L1.

Los factores de estratificación para el análisis de eficacia fueron la región geográfica (América del Norte, Asia, resto del mundo) y la histología [histología escamosa (CCE), adenocarcinoma/histologías adenoescamosas (AC)]. La aleatorización también se estratificó según si las pacientes habían recibido o no un tratamiento previo con bevacizumab y su estado funcional ECOG. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para recibir cemiplimab 350 mg por vía intravenosa cada 3 semanas o la elección del investigador de quimioterapia intravenosa entre pemetrexed, topotecán, irinotecán, gemcitabina o vinorelbina, durante un máximo de 96 semanas.

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o finalización del tratamiento previsto. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas a partir de entonces. La variable primaria de eficacia fue la SG en CCE seguida de la población total. Las variables secundarias incluyeron SLP, TRO según RECIST 1.1, y DR de acuerdo a la evaluación del investigador.

La mediana de edad fue de 51 años (22 a 87 años); 63 % eran blancas, 29 % asiáticas, 3,5 % negras; el 49 % recibió tratamiento previo con bevacizumab, el 47 % tenía PS ECOG 0 y el 53 % tenía PS

ECOG 1; el 78 % tenía CCE y el 22 % tenía AC, el 94 % tenía enfermedad metastásica; el 57 % tenía 1 línea previa de tratamiento en el entorno recurrente o metastásico y el 43 % tenía > 1 línea previa de tratamiento en el entorno recurrente o metastásico. La mediana de duración del seguimiento para el análisis principal en la población total fue de 18,2 meses.

Cemiplimab mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG tanto en CCE como en la población total en comparación con la quimioterapia.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7, Figura 5 y Figura 6.

Tabla 7: Resultado de eficacia para el estudio 1676 en cáncer de cuello uterino

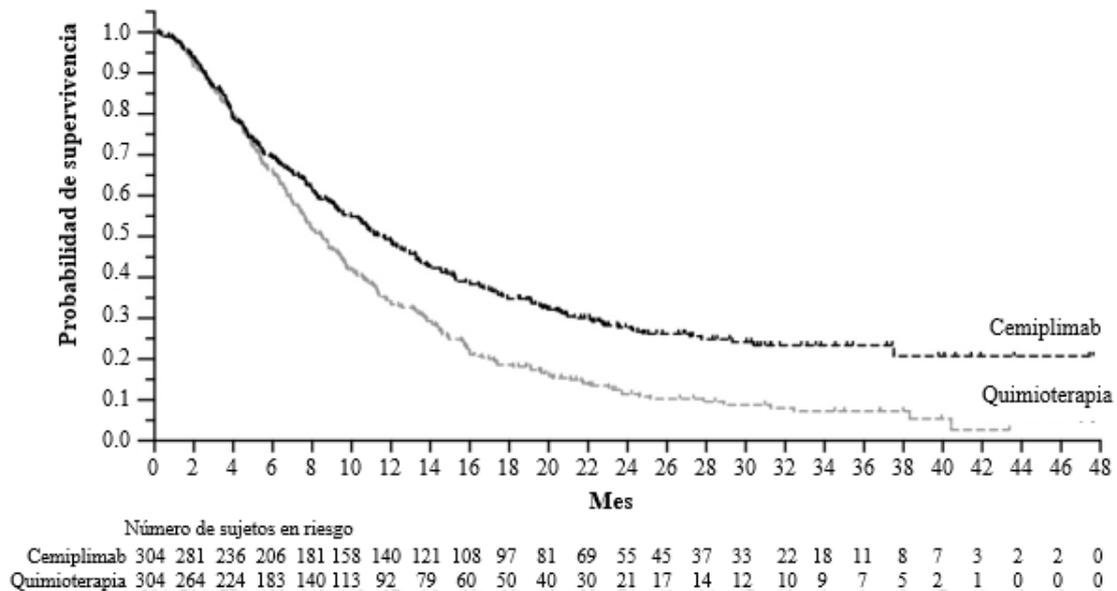
Variables de eficacia	Histología escamosa (CCE) (N=477)		Población total (N=608)	
	cemiplimab 350 mg cada 3 semanas (n=239)	quimioterapia (n=238)	cemiplimab 350 mg cada 3 semanas (n=304)	quimioterapia (n=304)
Supervivencia global (SG) ^a				
Muertes, n° (%)	143 (59,8 %)	161 (67,6 %)	184 (60,5 %)	211 (69,4 %)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	11,1 (9,2, 13,4)	8,8 (7,6, 9,8)	12,0 (10,3, 13,5)	8,5 (7,5, 9,6)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i> o, HR) (IC del 95 %) ^c	0,73 (0,58, 0,91)		0,69 (0,56, 0,84)	
Valor de p ^d	0,00306		0,00011	
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^a				
Acontecimientos, n° (%)	197 (82,4 %)	214 (89,9 %)	253 (83,2 %)	269 (88,5 %)
Mediana en meses (IC del 95 %) ^b	2,8 (2,6, 4,0)	2,9 (2,7, 3,9)	2,8 (2,6, 3,9)	2,9 (2,7, 3,4)
Cociente de riesgos instantáneos (<i>Hazard ratio</i> o, HR) (IC del 95 %) ^c	0,71 (0,58, 0,86)		0,75 (0,62, 0,89)	
Valor de p ^d	0,00026		0,00048	
Tasa de respuesta objetiva (%) ^a				
TRO (IC del 95 %) ^c	17,6 (13,0, 23,0)	6,7 (3,9, 10,7)	16,4 (12,5,21,1)	6,3 (3,8, 9,6)
Duración de la respuesta (DR) ^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Mediana (meses) ^b (IC del 95 %)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (4,2, 7,7)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (5,1, 7,7)

^a. Mediana de seguimiento: 18,2 meses. (Fecha de corte de los datos: 04 ene 2021)

- b. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
- c. Basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales por histología y región geográfica.
- d. Valor de p unidireccional basado en el modelo estratificado de riesgos proporcionales (cemiplimab vs. quimioterapia).
- e. Basado en el intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson.

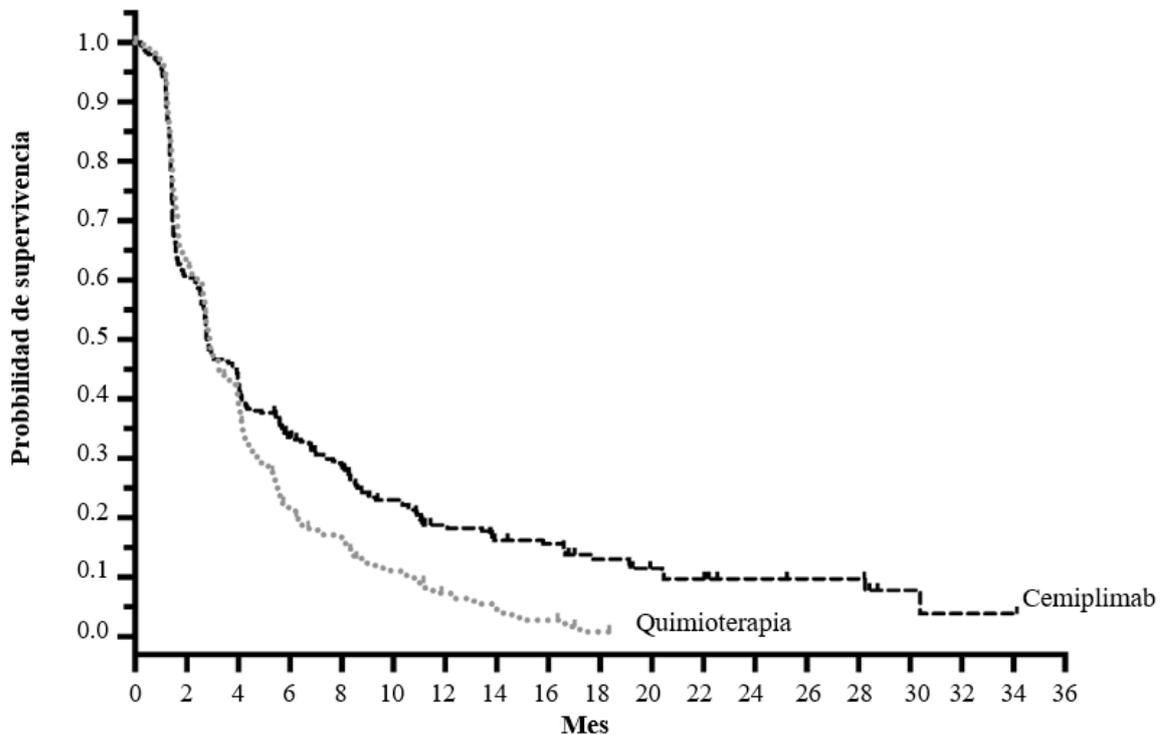
En un análisis de SG actualizado (fecha de corte de los datos, 04 de enero de 2022), con una mediana de duración del seguimiento de 30,2 meses, cemiplimab mostró un beneficio de supervivencia continuo en comparación con la quimioterapia (cociente de riesgos instantáneos [Hazard Ratio, HR]): 0,66, IC del 95 % [0,55, 0,79]) (ver Figura 4).

Figura 5: SG en el estudio 1676 en cáncer de cuello uterino – Población total (análisis actualizado)



^aBasado en los resultados de un análisis de SG actualizado que se realizó un año después del análisis principal.

Figura 6: SLP en el estudio 1676 en cáncer de cuello uterino – Población total (análisis principal)



Número de sujetos en riesgo

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

Análisis de subgrupos:

En un análisis de subgrupos de supervivencia general por histología basado en el análisis de SG exploratorio actualizado, el HR para el grupo CCE fue 0,69 (IC del 95 %: 0,56, 0,85) y el HR para el grupo AC fue 0,55 (IC del 95 %: 0,36, 0,81).

Se realizó un análisis exploratorio de subgrupos sobre la supervivencia según el estado de expresión de las células tumorales (CT) de PD-L1 tumoral utilizando un ensayo clínico (ensayo VENTANA PD-L1 SP263). De los 608 pacientes reclutadas, el 42 % de las pacientes tenían muestras que fueron analizadas para PD-L1. En el análisis de SG exploratorio actualizado, con una mediana de duración del seguimiento de 30,2 meses, el HR para el grupo PD-L1 ≥ 1 % fue de 0,70 (IC del 95 %: 0,48, 1,01) y el HR para el grupo PD-L1 < 1 % de grupo fue 0,85 (IC 95%: 0,53, 1,36).

Pacientes de edad avanzada

Monoterapia

De los 1281 pacientes tratados con cemiplimab en monoterapia en estudios clínicos, un 52,2 % (669/1 281) eran menores de 65 años, un 25,9 % (332/1 281) tenían entre 65 y menos de 75 años, y un 21,9 % (280/1 281) tenían 75 años o más.

No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de acontecimientos adversos graves e interrupciones debido a acontecimientos adversos en pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años tratados con cemiplimab en monoterapia.

Tratamiento combinado

De los 312 pacientes tratados con cemiplimab en combinación con quimioterapia, el 59 % (184/312) tenía menos de 65 años, el 35,3 % (110/312) tenía entre 65 y menos de 75 años y el 5,8 % (18/312) tenía 75 años. Años o más.

No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes tratados con cemiplimab en combinación con quimioterapia basada en platino.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cemiplimab en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de todas las enfermedades incluidas en la categoría de neoplasias malignas, excepto las del tejido hematopoyético y el tejido linfoide (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos de concentración de 1063 pacientes con varios tumores sólidos que recibieron cemiplimab por vía intravenosa se combinaron en un análisis FC de la población.

A 350 mg c3s, las concentraciones medias de cemiplimab en estado estacionario oscilaron entre una C_{\min} de 59 mg/l y una concentración al final de la perfusión (C_{\max}) de 171 mg/l. La exposición en estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 4 meses de tratamiento.

En pacientes con CCCE, la exposición al cemiplimab en estado estacionario es similar a 350 mg c3s (N =53) y a 3 mg/kg c2s (N = 135). En pacientes con tumores sólidos, la exposición al cemiplimab en estado estacionario es similar a 350 mg c3s y a 3 mg/kg c2s.

Absorción

Cemiplimab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, es completamente biodisponible.

Distribución

Cemiplimab se distribuye principalmente por el sistema circulatorio con un volumen de distribución en estado estacionario (V_{deq}) de 5,9 litros. La mediana de la T_{\max} se produce al final de la perfusión de 30 minutos.

Biotransformación

Dado que cemiplimab es una proteína, no se han llevado a cabo estudios específicos sobre el metabolismo. Lo previsible es que cemiplimab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

El aclaramiento de cemiplimab es lineal en las dosis de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas. El aclaramiento de cemiplimab después de la primera dosis es de aproximadamente 0,25 l/día. El aclaramiento total disminuye aproximadamente un 11 % con el paso del tiempo, lo que da lugar a un aclaramiento en estado estacionario (Cl_{eq}) de 0,22 l/día; no se consideró que la disminución en el CL resultara clínicamente significativa. La semivida en el intervalo de administración de la dosis en situación de equilibrio es de 22 días.

Linealidad/No linealidad

Con las pautas de administración de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas, la farmacocinética de cemiplimab fue lineal y proporcional a la dosis, lo que indicó la saturación de la vía sistémica de aclaramiento mediada por la diana.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético (FC) de la población mostró que los siguientes factores no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la exposición de cemiplimab: edad, sexo, peso corporal, raza, tipo de cáncer, nivel de albúmina, insuficiencia renal e insuficiencia hepática de leve a moderada.

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal en la exposición de cemiplimab mediante un análisis FC de la población en pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr de 60 ml/min a 89 ml/min; n = 396), moderada (CLCr de 30 ml/min a 59 ml/min; n = 166) o grave (CLCr de 15 a 29 ml/min; n = 7). No se observaron diferencias significativas en la exposición de cemiplimab entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con un funcionamiento renal normal. No se ha estudiado cemiplimab en pacientes con CLCr <21 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la exposición de cemiplimab mediante un análisis FC de la población en pacientes con insuficiencia hepática leve (n = 22) (bilirrubina total [BT] superior a entre 1,0 y 1,5 veces el límite superior normal [LSN] y cualquier aspartato transaminasa [AST]) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (n = 3) (bilirrubina total >1,5 veces el LSN hasta 3,0 veces el LSN) y cualquier AST; no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición de cemiplimab en comparación con los pacientes con una función hepática normal. Cemiplimab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave como para realizar recomendaciones de administración de dosis (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar la posible carcinogenicidad o genotoxicidad de cemiplimab. No se han realizado estudios de reproducción en animales con cemiplimab (ver sección 4.6). Como se notificado en las publicaciones, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 desempeña un papel en el mantenimiento del embarazo al mantener la tolerancia inmunológica y los estudios han demostrado que el bloqueo del receptor PD-1 produce una interrupción temprana del embarazo. Se ha demostrado en ratones y monos el aumento del aborto espontáneo y/o la reabsorción en animales con expresión restringida de PD-L1 (*knock-out* o anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1). Estas especies animales tienen una interfaz materno-fetal similar a la de los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato
Sacarosa
L-prolina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años.

Después de abrir

Una vez abierto, el medicamento se debe diluir y perfundir inmediatamente (ver sección 6.6 para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración).

Después de la preparación de la perfusión

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si la solución diluida no se administra inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

- Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso: a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión.
O
- refrigerado entre 2 °C y 8 °C durante no más de 10 días desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión. Deje que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

LIBTAYO se presenta en un vial de 10 ml de vidrio transparente de Tipo 1, con un tapón de clorobutilo gris con recubrimiento FluroTec y una cápsula de cierre con lengüeta flip-off.

Cada caja contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y administración

- Inspeccione visualmente el medicamento antes de la administración para detectar partículas y decoloración. LIBTAYO es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido, que puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas.
- Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas que no sean unas pocas partículas de translúcidas a blancas.
- No agite el vial.
- Extraiga 7 ml (350 mg) del vial de LIBTAYO y transfíralo a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable o glucosa 50 mg/ml (5 %) solución inyectable. Mezclar la solución diluida por inversión suave. No agite la solución. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg/ml y 20 mg/ml.
- LIBTAYO se administra por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja afinidad proteica, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micras a 5 micras).
- No administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

LIBTAYO es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublín 2, D02 HH27
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1376/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/junio/2019

Fecha de la última renovación: 01/julio/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Estados Unidos

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de LIBTAYO en cada estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El TAC se asegurará de que en cada estado miembro donde se comercializa LIBTAYO, todos los profesionales sanitarios y los pacientes/cuidadores que deben prescribir y usar LIBTAYO tienen acceso al siguiente paquete educativo:

- **Una guía para el paciente**

- **Una tarjeta de información para el paciente**

- **La guía para el paciente** deberá contener los siguientes mensajes clave
 - descripción de los principales signos o síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas (neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, reacciones adversas en la piel inmunomediadas, nefritis y otras reacciones adversas) y las reacciones relacionadas con la perfusión, y la importancia de notificar de inmediato a su médico si ocurrieran síntomas.
 - la importancia de no intentar auto tratar ningún síntoma sin consultar previamente a su profesional sanitario.
 - la importancia de llevar la tarjeta de información para paciente en todo momento y mostrarla en todas las visitas médicas a profesionales sanitarios que no sean el prescriptor (por ejemplo, profesionales de atención médica de urgencias).
 - un recordatorio de que todas las reacciones adversas a medicamentos conocidas o sospechosas también se pueden notificar a las autoridades regulatorias locales.
 - **La tarjeta de información para el paciente** deberá contener los siguientes mensajes clave:
 - un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que están tratando al paciente en cualquier momento, incluso en situaciones de emergencia, de que el paciente está siendo tratado con LIBTAYO.
 - descripción de los principales signos o síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas (neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, reacciones adversas en la piel inmunomediadas, nefritis y otras reacciones adversas) y las reacciones relacionadas con la perfusión, y la importancia de notificar de inmediato a su médico si ocurrieran síntomas.
- Los datos de contacto de su prescriptor de LIBTAYO.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión
cemiplimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 50 mg de cemiplimab.
Cada vial contiene 350 mg de cemiplimab en 7 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-prolina, polisorbato 80, sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

concentrado para solución para perfusión
350 mg/7 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublín 2, D02 HH27, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1376/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

LIBTAYO 350 mg concentrado estéril
cemiplimab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

350 mg/7 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión cemiplimab

- ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que lleve consigo durante el tratamiento la tarjeta de información para el paciente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es LIBTAYO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren LIBTAYO
3. Cómo usar LIBTAYO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LIBTAYO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LIBTAYO y para qué se utiliza

LIBTAYO es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo cemiplimab, que es un anticuerpo monoclonal.

LIBTAYO se utiliza en adultos para tratar:

- un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) avanzado
- un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular (CB) avanzado para el que ha recibido tratamiento con un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog y este tratamiento no funcionó bien o no fue bien tolerado.
- un tipo de cáncer de pulmón llamado carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM).
- un tipo de cáncer llamado cáncer de cuello de útero que ha empeorado durante o después de la quimioterapia.

LIBTAYO se puede administrar en combinación con quimioterapia para el CPNM. Es importante que lea también los prospectos de la quimioterapia específica que pueda estar recibiendo. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, consulte a su médico.

LIBTAYO funciona ayudando a su sistema inmunológico a combatir el cáncer.

2. Qué necesita saber antes de que le administren LIBTAYO

No use LIBTAYO si:

- es alérgico a cemiplimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cree que puede ser alérgico o si no está seguro, hable con su médico antes de recibir LIBTAYO.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar LIBTAYO si:

- tiene una enfermedad autoinmunitaria (una afección en la que el cuerpo ataca sus propias células)
- ha sido sometido a un trasplante de órgano, o ha recibido o planea recibir un trasplante de médula ósea utilizando médula de otra persona (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas)
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene problemas de hígado
- tiene problemas con sus riñones
- tiene diabetes
- padece cualquier otra enfermedad.

Si alguna de las situaciones anteriores le afecta, o si no está seguro, consulte con su médico o enfermera antes de recibir LIBTAYO.

Preste atención a los efectos adversos

LIBTAYO puede causar algunos efectos adversos graves de los que debe informar inmediatamente a su médico. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de que su tratamiento haya finalizado. Puede tener más de un efecto adverso al mismo tiempo.

Estos efectos adversos graves incluyen:

- problemas en la piel
- problemas pulmonares (neumonitis)
- problemas intestinales (colitis)
- problemas hepáticos (hepatitis)
- problemas con las glándulas hormonales - especialmente la tiroides, la pituitaria, las glándulas suprarrenales y el páncreas
- diabetes tipo I, incluyendo cetoacidosis diabética (ácido en la sangre producido por la diabetes)
- problemas renales (nefritis e insuficiencia renal)
- problemas del sistema nervioso central (como meningitis)
- reacciones relacionadas con la perfusión
- problemas musculares (inflamación de los músculos denominada miositis)
- inflamación del músculo cardíaco (miocarditis)
- una enfermedad en la que el sistema inmunológico produce demasiadas células normales que luchan contra las infecciones, llamadas histiocitos y linfocitos, que pueden causar varios síntomas (linfocitosis hemofagocítica) (consulte la lista de signos y síntomas en "Posibles efectos adversos").
- problemas en otras partes del cuerpo (ver "Posibles efectos adversos").

Preste atención a estos efectos adversos mientras esté recibiendo LIBTAYO. Consulte la sección 4 "Posibles efectos adversos". Si presenta alguno de estos efectos, consulte inmediatamente con su médico.

Es posible que su médico le administre otros medicamentos para detener las reacciones más graves y reducir sus síntomas. Su médico también puede retrasar su próxima dosis de LIBTAYO o suspender su tratamiento.

Niños y adolescentes

LIBTAYO no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y LIBTAYO

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando o ha tomado alguno de los siguientes medicamentos:

- un medicamento para el cáncer denominado idelalisib
- medicamentos que debilitan su sistema inmunológico; por ejemplo, los corticosteroides, como la prednisona. Estos medicamentos pueden interferir con el efecto de LIBTAYO. Sin embargo, una vez que reciba tratamiento con LIBTAYO, su médico puede administrarle corticosteroides para reducir los efectos adversos que pueda tener con LIBTAYO.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- LIBTAYO puede dañar al feto.
- Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada mientras recibe tratamiento con LIBTAYO.
- Si puede quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada:
 - mientras está siendo tratada con LIBTAYO y
 - durante al menos 4 meses después de la última dosis.
- Consulte con su médico acerca de los métodos anticonceptivos que debe utilizar durante este tiempo.

Lactancia

- Si está dando el pecho o planea hacerlo, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.
- No dé el pecho cuando esté en tratamiento con LIBTAYO y durante al menos 4 meses después de la última dosis.
- Se desconoce si LIBTAYO pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de LIBTAYO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Si se siente cansado, no conduzca ni use máquinas hasta que se sienta mejor.

3. Cómo usar LIBTAYO

- Se le administrará LIBTAYO en un hospital o clínica - supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.
- LIBTAYO se administra en vena por goteo (perfusión intravenosa).
- La perfusión durará unos 30 minutos.
- LIBTAYO generalmente se administra cada 3 semanas.

Qué cantidad recibirá

La dosis recomendada de LIBTAYO es de 350 mg.

Su médico decidirá la cantidad de LIBTAYO que recibirá y la cantidad de tratamientos que necesitará.

Su médico le hará análisis de sangre para detectar ciertos efectos adversos durante su tratamiento.

Si ha olvidado su cita

Llame a su médico tan pronto como le sea posible para concertar otra cita. Es muy importante que no olvide una dosis de este medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con LIBTAYO

No interrumpa el tratamiento con LIBTAYO a menos que lo haya hablado con su médico. Esto se debe a que la interrupción de su tratamiento puede detener el efecto del medicamento.

Tarjeta de información para el paciente

La información de este prospecto se puede encontrar en la tarjeta de información para el paciente que le entregó su médico. Es importante que conserve esta tarjeta de información para el paciente y se la muestre a su pareja o a sus cuidadores.

Si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico hablará con usted y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

LIBTAYO actúa sobre su sistema inmunológico y puede causar inflamación en algunas partes de su cuerpo (consulte las condiciones que se detallan en la sección 2, "Preste atención a los efectos adversos"). La inflamación le puede causar daños graves y puede que precise tratamiento o deba interrumpir el tratamiento con LIBTAYO. Algunas afecciones inflamatorias también podrían producir la muerte.

Busque urgentemente atención médica si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas, o si empeoran:

- **Problemas en la piel** como erupción o picor, ampollas en la piel o úlceras en la boca u otras membranas mucosas.
- **Problemas pulmonares (neumonitis)** como tos de nueva aparición o empeoramiento de ésta, falta de aliento o dolor en el pecho.
- **Problemas intestinales (colitis)** como diarrea frecuente, a menudo con sangre o mucosidad, más deposiciones de lo normal, heces negras o alquitranadas y dolor o sensibilidad graves en el estómago (abdomen).
- **Problemas del hígado (hepatitis)** como coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho del estómago (abdomen), sensación de sueño, orina oscura (color té), sangrado o moratones que aparecen con más facilidad de lo normal, y disminución de las ganas de comer.
- **Problemas con las glándulas hormonales** como dolor de cabeza que no desaparece o dolores de cabeza inusuales, latidos del corazón acelerados, aumento de la sudoración, sensación de más frío o calor de lo habitual, cansancio intenso, mareos o desmayos, aumento o pérdida de peso, sensación de más hambre o sed de lo habitual, pérdida de cabello, estreñimiento, voz que se hace más profunda, presión arterial muy baja, necesitar orinar con más frecuencia de lo habitual, náuseas o vómitos, dolor de estómago (abdomen), cambios en el estado de ánimo o comportamiento (como disminución del deseo sexual, irritabilidad u olvidos frecuentes).
- **Síntomas de diabetes tipo I o cetoacidosis diabética** como sentirse más hambriento o sediento de lo habitual, necesitar orinar con más frecuencia, perder peso, sentirse cansado o náuseas, dolor de estómago, respiración rápida y profunda, confusión, cansancio inusual, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca, o un olor diferente de la orina o el sudor.
- **Problemas renales (nefritis e insuficiencia renal)** como orinar con menos frecuencia de lo habitual, sangre en orina, hinchazón de tobillos y sensación de menos hambre de lo habitual.
- **Reacciones relacionadas con la perfusión (a veces pueden ser graves o mortales)** como escalofríos, temblores o fiebre, picor o erupción, enrojecimiento o hinchazón de la cara, falta de aliento o sibilancias, sensación de mareo o sensación de desmayo, y dolor de espalda o cuello, náuseas, vómitos o dolor abdominal.
- **Problemas en otras partes del cuerpo** como:
 - **Problemas en el sistema nervioso** como dolor de cabeza o rigidez en el cuello, fiebre, cansancio o debilidad, frío, vómitos, confusión, problemas de memoria o somnolencia,

convulsiones (ataques), ver o escuchar cosas que realmente no existen (alucinaciones), debilidad muscular grave, hormigueo, entumecimiento, debilidad o dolor ardiente en brazos o piernas, parálisis en las extremidades

- **Problemas musculares y en las articulaciones** como dolor o hinchazón de las articulaciones, dolor muscular, debilidad o rigidez
- **Problemas en los ojos** como cambios en la visión, dolor ocular o enrojecimiento, sensibilidad a la luz
- **Problemas de corazón y circulatorios** como cambios en los latidos del corazón, latidos rápidos del corazón, sensación de saltarse latidos o de palpitaciones, dolor de pecho, dificultad para respirar
- **Otros:** sequedad en muchas partes del cuerpo desde la boca hasta los ojos, la nariz, la garganta y las capas superiores de la piel, moratones en la piel o sangrado, hígado y/o bazo aumentados, aumento del tamaño de ganglios linfáticos.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos de pacientes tratados solo con cemiplimab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de cansancio
- dolor muscular o de huesos
- erupción
- diarrea (deposiciones blandas)
- disminución del número de glóbulos rojos
- náuseas
- tener menos hambre
- picor
- estreñimiento
- tos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- infección del tracto respiratorio superior.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- vómitos
- dificultad para respirar
- fiebre
- infección del tracto urinario
- dolor de cabeza
- hinchazón (edema)
- problemas de la glándula tiroides (hipertiroidismo e hipotiroidismo)
- tensión arterial alta
- aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- áreas ásperas en la piel, escamosas o con costras (queratosis actínica)
- tos, inflamación de los pulmones
- reacciones relacionadas con la perfusión
- inflamación del hígado
- inflamación de los intestinos (diarrea, más evacuaciones de lo habitual, heces negras o alquitranadas, dolor de estómago intenso (abdomen) o dolor con la palpación)
- inflamación en la boca
- pruebas de función renal anómalas
- inflamación de los nervios que causa hormigueo, entumecimiento, debilidad o quemazón en brazos o piernas
- inflamación de los riñones.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor de articulaciones, hinchazón, poliartritis y derrame articular

- moratones en la piel o sangrado
- inflamación de la tiroides
- inflamación del músculo cardíaco, que puede presentarse como dificultad para respirar, ritmo cardíaco irregular, cansancio o dolor en el pecho
- disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales
- debilidad muscular
- inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro
- inflamación de la cubierta del corazón
- sequedad en muchas partes del cuerpo, desde la boca hasta los ojos, la nariz, la garganta y las capas superiores de la piel
- inflamación de los músculos que puede incluir dolor o debilidad muscular (miositis) y que se puede asociar con una erupción (dermatomiositis)
- inflamación de la capa interna del estómago
- dolor muscular o rigidez (polimialgia reumática).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- inflamación de las membranas del cerebro y la médula espinal, generalmente causada por una infección
- diabetes tipo I que puede incluir tener más hambre o sed de lo normal, tener que orinar con más frecuencia, pérdida de peso y sensación de cansancio, o cetoacidosis diabética
- dolor en los ojos, irritación, picazón o enrojecimiento; incomodidad por sensibilidad a la luz
- una inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades
- una afección en la cual los músculos se debilitan y se cansan fácilmente, dolor muscular.

Otros efectos adversos notificados (frecuencia no conocida):

- rechazo de trasplante de órganos
- inflamación de la vejiga. Los signos y síntomas pueden incluir micción (necesidad de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen
- linfohistiocitosis hemofagocítica. Una enfermedad en la que su sistema inmunológico produce demasiadas células normales que combaten las infecciones, llamadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden incluir hígado y/o bazo agrandados, sarpullido en la piel, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, moretones que salen con facilidad, problemas renales y cardíacos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos de pacientes tratados con cemiplimab en combinación con quimioterapia:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de glóbulos rojos
- pérdida de cabello
- dolor muscular o de huesos
- náuseas
- sensación de cansancio
- inflamación de los nervios que causa hormigueo, entumecimiento, debilidad o quemazón en brazos o piernas
- nivel alto de azúcar en la sangre
- tener menos hambre
- aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- disminución del número de glóbulos blancos (neutrófilos)
- estreñimiento
- disminución en el número de plaquetas
- dificultad para respirar
- erupción

- vómitos
- pérdida de peso
- problemas para dormir
- diarrea (deposiciones blandas)
- niveles bajos en la sangre de una proteína denominada “albúmina”.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- pruebas de función renal anómalas
- problemas de la glándula tiroides (hipertiroidismo e hipotiroidismo)
- tos, inflamación de los pulmones
- picor
- inflamación de los riñones
- inflamación de los intestinos (diarrea, más evacuaciones de lo habitual, heces negras o alquitranadas, dolor de estómago intenso (abdomen) o dolor con la palpación)
- dolor de articulaciones, hinchazón, poliartritis y derrame articular.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- inflamación de la tiroides
- reacciones relacionadas con la perfusión
- diabetes tipo I que puede incluir tener más hambre o sed de lo normal, tener que orinar con más frecuencia, pérdida de peso y sensación de cansancio.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de LIBTAYO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico la solución para perfusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si la solución diluida no se administra inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso:

- a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión.
-
- refrigerado entre 2 °C y 8 °C durante no más de 10 días desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión. Deje que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

No almacene ninguna porción no utilizada de la solución para perfusión para su reutilización. Cualquier porción no utilizada de la solución para perfusión no se debe reutilizar y se debe desechar de acuerdo con los requisitos locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de LIBTAYO

El principio activo es cemiplimab:

- un ml de concentrado contiene 50 mg de cemiplimab.
- cada vial contiene 350 mg de cemiplimab en 7 ml de concentrado.

Los demás componentes son L-Histidina, monohidrocloruro de L-Histidina monohidrato, L-prolina, sacarosa, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

LIBTAYO concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) se suministra como una solución estéril de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido que puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas.

Cada envase contiene 1 vial de vidrio con 7 ml de concentrado.

Titular de la autorización de comercialización

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place,
Dublín 2, D02 HH27
Irlanda

Responsable de la fabricación

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 8002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 800 050 148

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: 06-809-93029

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 080065169

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: 0900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 354 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 0800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 371 8000 5874

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: 0800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 386 800 83155

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

United Kingdom (Northern Ireland)

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0 800 917 7120

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso

Preparación

- Antes de la administración inspeccione visualmente el medicamento para detectar partículas y decoloración. LIBTAYO es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido que puede contener trazas de partículas de translúcidas a blancas.
- Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas que no sean trazas de partículas de translúcidas a blancas.
- No agite el vial.
- Extraiga 7 ml (350 mg) del vial de LIBTAYO y transféralo a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). Mezclar la solución diluida por inversión suave. No agite la solución. La concentración final de la solución diluida debe estar entre 1 mg/ml y 20 mg/ml.
- LIBTAYO es para un solo uso. Deseche cualquier medicamento no utilizado o material de desecho de acuerdo con la normativa local.

Almacenamiento de la solución diluida

LIBTAYO no contiene conservantes.

Desde el punto de vista microbiológico la solución para perfusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si la solución diluida no se administra inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso:

- a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión.
- O
- refrigerado entre 2 °C y 8 °C durante no más de 10 días desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión. Deje que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

No congelar.

Administración

- LIBTAYO se administra por vía intravenosa. Se administra por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja afinidad proteica en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micras a 5 micras).
- No administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.