

▼ 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	
<p>Otras reacciones adversas inmunomediadas</p> <p>(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</p>	<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 linfohistiocitosis 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

Clasificación por órganos y sistemas Término preferente	Cemiplimab en monoterapia		Cemiplimab en combinación con quimioterapia	
	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 cetoadicidosis 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 1 281 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 1 281 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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

Ver ficha técnica completa.

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

Enero 2024.

Representante Local: sanofi-aventis, S.A. C/ Rosselló i Porcel, 21 - Barcelona - 08016 - España.

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:
LIBTAYO 350 mg concentrado para solución para perfusión – 1 vial de 10 ml (CN: 726298.5). PVP notificado: 5.404,91 €. PVP IVA notificado: 5.621,11 €.

Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud en monoterapia 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 metastásico, en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que expresan PD-L1 (en mayor o igual 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 y en monoterapia 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.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.

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