



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000670-20-0

VISTO el EX-1-0047-2002-000670-20-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal de origen biológico de nombre comercial LIBTAYO e Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) CEMIMPLIMAB, a los fines de su comercialización en la República Argentina.

Que conforme a lo establecido por la Ley 16.463 es requerido para la comercialización y uso de medicamentos que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que, asimismo, por las características que presenta el producto LIBTAYO/ CEMIMPLIMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por Disposiciones ANMAT Nros 7075/11 y 4622/12

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, previo dictamen de la Comisión de Registros Especiales concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable

balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que en tal sentido la Comisión de Registros Especiales dictamino que conforme a las indicaciones declaradas corresponde autorizar el producto bajo condiciones especiales

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y a su vez considerando que es necesario que SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A actualice la información relacionada con la eficacia y seguridad del mismo conforme a los estudios clínicos en curso una vez que se disponga de dicha actualización, se considera que resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición en el marco de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que, asimismo la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que finalmente, atento a la información científica disponible y a los antecedentes presentados evaluados por la Comisión de Registros Especiales y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos se puede concluir que el producto LIBTAYO presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que corresponde su inscripción en el REM “Bajo Condiciones Especiales”.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial LIBTAYO y nombre genérico CEMIPMAB, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A., de acuerdo a los datos indetificatorios característicos incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 1 (UN) año a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízase los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2023-15534881-APN-DECBR#ANMAT; IF-2023-15536729-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-15538696-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6°.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7°.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) aprobados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTICULO 9°.- Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 10.- En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTÍCULO 11°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 12°.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 14°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 15°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N°1-0047-2002-000670-20-0

ml

LIBTAYO®
Cemiplimab 50mg/ml
Solución concentrada para infusión –vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

FÓRMULA

LIBTAYO®

Un vial de LIBTAYO® contiene 350 mg de cemiplimab en un volumen de 7 ml de solución (50 mg/ml).

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloreuro de L-histidina monohidrato, Sacarosa, L-prolina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC33

INDICACIONES

LIBTAYO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Dosis recomendada

La dosis recomendada de cemiplimab es de 350 mg, cada 3 semanas, 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 dosificación 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.

Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de dosis	Intervención adicional
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 $\leq 5 \times$ LSN o bilirrubina total $>1,5$ y $\leq 3 \times$ 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 $>5 \times$ LSN o bilirrubina total $>3 \times$ 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	
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
		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	
	Grado 2 que dura más de 1 semana, grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o	Interrumpir LIBTAYO	Dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual

Reacciones adversas cutáneas	necrólisis tóxica epidérmica (TEN)	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 SJS 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 tratamiento sintomático, 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 sintomático, incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina 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	
	Aumento de creatinina 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
	Reacción adversa de grado 2 o 3 basado en	Interrumpir LIBTAYO	Iniciar tratamiento sintomático

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Página 4 de 18

<p>Otras reacciones adversas inmunomediadas</p> <p>(incluyendo, entre otros meningitis, encefalomiелitis paraneoplásica, artritis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, inflamación del sistema nervioso central, miocarditis autoinmune, y púrpura trombocitopénica inmune, mialgia, síndrome de Sjogren, vasculitis, miastenia gravis)^b</p>	el tipo de reacción		incluyendo una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una reducción gradual
	<ul style="list-style-type: none"> - Reacción adversa de grado 3 basada en el tipo de reacción o de grado 4 (excluyendo endocrinopatías) - Toxicidad neurológica de grado 3 o 4 - Miocarditis o pericarditis de grado 3 o 4 - Reacción adversa grave 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 	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	Interrumpir de forma permanente
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 **El grado de toxicidad se debe establecer con la versión actual del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* para acontecimientos adversos. (NCI CTCAE).**

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Página 5 de 18

^b Observado con LIBTAYO o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1.

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 hay datos disponibles.

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 secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

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 <30 ml/min (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

LIBTAYO® es para administración por vía intravenosa. Se debe administrar por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea 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 se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

Consulte la sección de instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas inmunomediadas

Se han observado reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales con cemiplimab (ver Sección Reacciones adversas). Estas reacciones pueden implicar cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones inmunomediadas se manifiestan inicialmente durante el tratamiento con cemiplimab; sin embargo, las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir después de la interrupción de cemiplimab.

Reacciones adversas inmunomediadas que afecten más de un sistema de órganos pueden ocurrir simultáneamente, como miositis y miocarditis o miastenia gravis, en pacientes tratados con cemiplimab u otros inhibidores de PD1/PDL1,

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. Según la gravedad de la reacción adversa, cemiplimab se debe retirar o interrumpir de forma permanente (ver sección Posología y forma de administración).

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Página 6 de 18

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 Reacciones adversas). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. 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 Posología y forma de administración).

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 Reacciones adversas). 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 Posología y forma de administración).

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 Reacciones adversas). 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 Posología y forma de administración).

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 Reacciones adversas).

Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

En pacientes que reciben cemiplimab se han observado trastornos de la tiroides inmunomediadas. 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 Reacciones adversas). 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 Posología y forma de administración).

Hipofisitis

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado hipofisitis inmunomediada (ver sección Reacciones adversas). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y tratarlos con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides de acuerdo a lo indicado clínicamente (ver sección Posología y forma de administración).

Insuficiencia suprarrenal

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado insuficiencia suprarrenal (ver sección Reacciones adversas). 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 y corticosteroides de acuerdo a lo indicado clínicamente (ver sección Posología y forma de administración).

Diabetes mellitus tipo I

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado diabetes mellitus tipo I inmunomediada, incluyendo cetoacidosis diabética (ver sección Reacciones Adversas). 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 Posología y forma de administración).

Se debe retirar cemiplimab y administrar anti-hiperglucemiantes o insulina en pacientes con

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

hiperglucemia grave o que pueden ser mortales (grado ≥ 3). Se debe reanudar cemiplimab cuando se logre el control metabólico con el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes (ver sección Posología y forma de administración).

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 (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (TEN) (algunos casos mortales), y otras reacciones cutáneas como erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide (ver sección Reacciones adversas).

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 Posología y forma de administración).

Ocurrieron casos de SJS, TEN 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 (LHN) y quienes tuvieron una exposición reciente a antibióticos sulfa (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides, como se describe anteriormente (ver sección Posología y forma de administración).

Nefritis inmunomediadas

En pacientes que reciben cemiplimab se ha observado nefritis inmunomediada, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes se deben tratar con modificaciones en el tratamiento con cemiplimab y corticosteroides (ver sección Posología y forma de administración).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

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

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 (ver sección Posología y forma de administración).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Cemiplimab puede causar reacciones graves o que pueden ser mortales relacionadas con la perfusión (ver sección Reacciones adversas). 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 Posología y forma de administración).

Pacientes excluidos de estudios clínicos

No se incluyeron en el estudio principal los pacientes que tenían infecciones activas o que estaban inmunocomprometidos. Para obtener una lista completa de los pacientes excluidos de los ensayos clínicos, ver la sección Propiedades farmacodinámicas.

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos 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

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

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 Posología y forma de administración).

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 disponibles sobre el 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 Datos preclínicos sobre seguridad). 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 madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de cemiplimab durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si cemiplimab se secreta en la leche humana. Se sabe que los anticuerpos (incluida la IgG4) se secretan en la leche humana; no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/niños en 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Es posible que con el uso de cemiplimab se produzcan reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de éstas, 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”).

Se ha evaluado la seguridad de cemiplimab en 591 pacientes con tumores sólidos avanzados, incluidos 219 pacientes con CCCE que recibieron cemiplimab en monoterapia en 2 estudios clínicos (R2810-ONC-1423 y R2810-ONC-1540). En un 20,1% de los pacientes tratados con cemiplimab en ensayos clínicos se produjeron reacciones adversas inmunomediadas de grado 5 (0,7%), de grado 4 (1,2%) y de grado 3 (6,1%). Las reacciones adversas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en un 4,4% de los pacientes. Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (7,1%), neumonitis (3,74%), reacciones adversas en la piel inmunomediadas (2,0%), hipertiroidismo (1,9%) y hepatitis (1,9%) (ver más adelante el apartado “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y las modificaciones de tratamiento recomendadas en la sección Posología y forma de administración). Las reacciones adversas fueron graves en un 8,6% de los pacientes, y provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

un 5,8% de los pacientes.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (TEN), en relación con el tratamiento con cemiplimab (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas según la categoría de órgano, aparato o sistema y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con cemiplimab			
Sistema de clasificación de órganos, término preferente	Grado 1-5 (Frecuencia de la categoría)	Grado 1-5 (%)	Grado 3-5 (%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción relacionada con la perfusión	Frecuente	4,1	0
Síndrome de Sjogren	Poco frecuente	0,5	0
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Poco frecuente	0,2	0
Vasculitis	Poco frecuente	0,2	0
Trastornos endocrinos			
Hipotiroidismo	Frecuente	9,6	0
Hipertiroidismo	Frecuente	2,7	0
Diabetes mellitus tipo I ^a	Poco frecuente	0,7	0,7
Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	0,5	0,5
Hipofisitis	Poco frecuente	0,5	0,5
Tiroiditis	Poco frecuente	0,2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Encefalomielitis paraneoplásica	Poco frecuente	0,2	0,2
Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante	Poco frecuente	0,5	0
Encefalitis	Poco frecuente	0,5	0,5
Meningitis ^b	Poco frecuente	0,5	0,5
Síndrome de Guillain-Barré	Poco frecuente	0,2	0,2
Inflamación del sistema nervioso central	Poco frecuente	0,2	0
Neuropatía periférica ^c	Poco frecuente	0,5	0
Miastenia gravis	Poco frecuente	0,2	0
Trastornos oculares			
Queratitis	Poco frecuente	0,5	0
Trastornos cardiacos			
Miocarditis ^d	Poco frecuente	0,5	0,5
Pericarditis	Poco frecuente	0,5	0,5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis	Frecuente	5,9	2,3
Trastornos gastrointestinales			

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Página 10 de 18

Diarrea ^e	Muy frecuente	13,2	0,5
Estomatitis	Frecuente	2,4	0
Trastornos hepatobiliares			
Hepatitis ^f	Frecuente	1,4	1,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Rash ^g	Muy frecuente	23,3	1,4
Prurito ^h	Muy frecuente	12,3	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Frecuente	5,0	0
Dolor musculoesquelético ⁱ	Frecuente	4,1	0,5
Artritis ^j	Frecuente	1,4	0,5
Debilidad muscular	Poco frecuente	0,9	0
Polimialgia reumática	Poco frecuente	0,5	0
Trastornos renales y urinarios			
Nefritis	Poco frecuente	0,5	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ^k	Muy frecuente	21,5	0,9
Exploraciones complementarias			
Alanina aminotransferasa elevada	Frecuente	5,5	0,5
Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente	5,0	0,9
Fosfatasa alcalina sérica elevada	Frecuente	2,7	0
Creatinina sérica elevada	Frecuente	1,8	0

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

- La diabetes mellitus tipo I es una denominación general que engloba diabetes mellitus, cetoacidosis diabética y diabetes mellitus tipo I.
- Meningitis es una denominación general que engloba meningitis y meningitis aséptica.
- Neuropatía periférica es una denominación general que engloba neuropatía periférica y neuritis.
- Miocarditis es una denominación general que engloba miocarditis autoinmune y miocarditis.
- Diarrea es una denominación general que engloba diarrea y colitis.
- Hepatitis es una denominación general que engloba hepatitis y hepatitis autoinmune.
- Rash cutáneo es una denominación general que engloba: erupción maculopapular, erupción, dermatitis, erupción generalizada, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa, eritema, penfigoide, psoriasis, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica y reacción cutánea.
- Prurito es una denominación general que engloba prurito y prurito alérgico.
- Dolor musculoesquelético es una denominación general que engloba: dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, cervicalgia y dolor en las extremidades.
- Artritis es una denominación general que engloba artritis y poliartrosis.
- Fatiga es una denominación general que engloba fatiga y astenia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las reacciones adversas descritas a continuación se basan en la seguridad de cemiplimab evaluada en 591 pacientes en estudios clínicos no controlados.

Reacciones adversas inmunomediadas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada se produjo en 22 (3,7%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 pacientes (0,3%) con neumonitis de grado 5, 2 pacientes (0,3%) con neumonitis de grado 4, y 6 pacientes (1,0%) con neumonitis de grado 3. La neumonitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 11 (1,9%) de los 591 pacientes. Entre los 22 pacientes con neumonitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 3,8 meses (intervalo: de 7 días a 18 meses) y la mediana de la duración de la

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

neumonitis fue de 21,5 días (intervalo: de 5 días a 6,5 meses). Dieciocho pacientes (3,0%) recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 8,5 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 14 (63,6%) de los 22 pacientes.

Colitis inmunomediada

La diarrea o la colitis inmunomediada se produjeron en 7 (1,2%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 pacientes (0,3%) con diarrea o colitis inmunomediada de grado 3. La diarrea o la colitis inmunomediada provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 1 (0,2%) de 591 pacientes. Entre los 7 pacientes con diarrea o colitis inmunomediada la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 3,8 meses (intervalo: de 15 días a 6,0 meses) y la mediana de la duración de la diarrea o la colitis inmunomediada fue de 30 días (intervalo: de 4 días a 8,6 meses). Cuatro pacientes (0,7%) con diarrea o colitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 29 días (intervalo: de 19 días a 2,0 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la diarrea o la colitis inmunomediada en 4 (57,1%) de los 7 pacientes.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis inmunomediada se produjo en 11 (1,9%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con grado 5, 1 paciente (0,2%) con grado 4 y 9 pacientes (1,5%) con grado 3. La hepatitis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 5 (0,8%) de los 591 pacientes. Entre los 11 pacientes con hepatitis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,0 mes (intervalo: de 7 días a 4,2 meses) y la mediana de la duración de la hepatitis fue de 15 días (intervalo: de 8 días a 2,7 meses). Diez pacientes (1,7%) con hepatitis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 10,5 días (intervalo: de 2 días a 1,9 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la hepatitis en 8 (72,7%) de los 11 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Se produjo hipotiroidismo en 42 (7,1%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con hipotiroidismo de grado 3. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido al hipotiroidismo. En los 42 pacientes con hipotiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 15 días a 18,9 meses).

Se produjo hipertiroidismo en 11 (1,9%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con hipertiroidismo de grado 3. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido al hipertiroidismo. Entre los 11 pacientes con hipertiroidismo, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,9 meses (intervalo: de 28 días a 14,8 meses).

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 3 (0,5%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3. No se produjo la interrupción de cemiplimab en ningún paciente debido a la insuficiencia suprarrenal. Entre los 3 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 11,5 meses (intervalo: de 10,4 meses a 12,3 meses). Uno de los 3 pacientes recibió tratamiento con corticosteroides sistémicos.

Se produjo hipofisitis inmunomediada en 1 (0,2%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab. El acontecimiento fue hipofisitis de grado 3.

Se produjo diabetes mellitus tipo I sin etiología alternativa en 4 (0,7%) de los 591 pacientes, incluidos 3 pacientes (0,5%) con diabetes mellitus tipo I de grado 4 y 1 paciente (0,2%) con diabetes mellitus tipo I de grado 3. La diabetes mellitus tipo I provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 1 (0,2%) de los 591 pacientes. En los 4 pacientes con diabetes mellitus tipo I, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 2,3 meses (intervalo: de 28 días a 6,2 meses).

Reacciones adversas cutáneas inmunomediadas

Se produjeron reacciones adversas cutáneas inmunomediadas en 12 (2,0%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 6 pacientes (1,0%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas de grado 3. Las reacciones adversas cutáneas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 2 (0,3%) de 591 pacientes. Entre los 12 pacientes con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,5 meses (intervalo: de 2 días a 10,9 meses) y la mediana de la duración fue de 4,4 meses

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

(intervalo: de 14 días a 9,6 meses). Nueve pacientes (1,5%) con reacciones adversas cutáneas inmunomediadas recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 16 días (intervalo: de 7 días a 2,6 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución en 6 (50%) de los 12 pacientes.

Nefritis inmunomediada

La nefritis inmunomediada se produjo en 3 (0,5%) de los 591 pacientes que recibieron cemiplimab, incluidos 2 pacientes (0,3%) con nefritis inmunomediada de grado 3. La nefritis inmunomediada provocó la interrupción permanente de cemiplimab en 1 (0,2%) de los 591 pacientes. Entre los 3 pacientes con nefritis inmunomediada, la mediana del periodo de tiempo hasta la aparición fue de 1,8 meses (intervalo: de 29 días a 4,1 meses) y la mediana de la duración de la nefritis fue de 18 días (intervalo: de 9 días a 29 días). Dos pacientes (0,3%) con nefritis inmunomediada recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante una mediana de duración de 1,5 meses (intervalo: de 16 días a 2,6 meses). En la fecha de corte de los datos se había producido la resolución de la nefritis en todos los pacientes.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas de importancia clínica que figuran a continuación se produjeron con una incidencia inferior al 1% de los 591 pacientes tratados con cemiplimab. Estos acontecimientos fueron de Grado 3 o inferior a menos que se indique lo contrario:

Trastornos del sistema nervioso: meningitis^a (grado 4) encefalomiелitis paraneoplásica (grado 5), síndrome de Guillain-Barré, inflamación del sistema nervioso central, polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, encefalitis^b, miastenia gravis, neuropatía periférica.

Trastornos cardiacos: miocarditis^c, pericarditis.

Trastornos del sistema inmunológico: púrpura trombocitopénica inmune.

Trastornos vasculares: vasculitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, artritis^d, síndrome de Sjogren.

Trastornos oculares: queratitis.

Trastornos gastrointestinales: estomatitis.

Trastornos endocrinos: tiroiditis.

a Incluye meningitis y meningitis aséptica

b Incluye encefalitis y encefalitis no infecciosa

c Incluye miocarditis autoinmune y miocarditis

d Incluye artritis y poliartritis

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 54 (9,1%) de los 591 pacientes tratados con cemiplimab, incluido 1 paciente (0,2%) con reacción relacionada con la perfusión de grado 3. Las reacciones relacionadas con la perfusión provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en 2 pacientes (0,3%). Los síntomas más frecuentes de las reacciones relacionadas con la perfusión fueron: náuseas, pirexia, vómitos, dolor abdominal, escalofríos y rubefacción. Todos los 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. Cinco (1,3%) de 398 pacientes que recibieron cemiplimab desarrollaron anticuerpos emergentes al tratamiento, y 1 (0,3%) de cada 398 pacientes presentaba 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 anticemiplimab.

Sobredosificación

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LEASE AL FINAL DEL PROSPECTO).

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Página 13 de 18

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

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 PDL1 y PD-L2. El compromiso 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.

Seguridad y eficacia clínica

La eficacia y la seguridad de cemiplimab en pacientes con CCCE metastásico (ganglionar o a distancia) (CCCEm) o CCCE localmente avanzado (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 219 pacientes con CCCEm o CCCEla avanzado con una mediana combinada de tiempo de seguimiento de 9,4 meses en total. La mediana de seguimiento fue de 16,5 meses para el grupo CCCEm 3 mg/kg cada 2 semanas, 9,3 meses para el grupo CCCEla 3 mg/kg cada 2 semanas y 8,1 meses para el grupo CCCEm 350 mg cada 3 semanas. Se excluyeron los pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones: enfermedad autoinmune que requirió tratamiento sistémico con agentes inmunosupresores en los últimos 5 años; historia 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 inmunocheck-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 ≥ 2 para la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

En el estudio 1540, los pacientes recibieron cemiplimab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta la finalización del tratamiento programado [3 mg/kg cada 2 semanas durante 96 semanas o 350 mg cada 3 semanas durante 54 semanas]. 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 cada 2 semanas o 350 mg cada 3 semanas, respectivamente). La variable primaria del estudio 1540 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, evaluada mediante una revisión central independiente (RCI). Para los pacientes con CCCE metastásico 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 (CCCE localmente avanzado y CCCC metastásico), la TRO se determinó según un criterio de valoración compuesto que integró las evaluaciones de la RCI de los datos radiológicos (RECIST 1.1) y fotografía médica digital (criterios de la Salud OMS). La variable secundaria fue la duración de la respuesta (DR) por la RCI y por la evaluación del investigador (EI), la TRO por la 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 Estudio 1540 se presentan los resultados de 193 pacientes. De estos 193 pacientes, 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 puntuación funcional ECOG fue 0 (44,6%) o 1 (55,4%). El treinta y tres por ciento (33,7%) de los pacientes habían recibido al menos 1 tratamiento sistémico previo contra el cáncer, el 90,2% 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.

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia para el Estudio 1540.

Tabla 3: Resultados de eficacia - Estudio 1540 - CCCE metastásico por grupo de dosificación, CCCE localmente avanzado			
	CCCEm cemiplimab: 3 m/kg Q2W (Grupo 1) (N = 59) RCI	CCCEla cemiplimab: 3 m/kg Q2W (Grupo 2) (N = 78) RCI	CCCEm cemiplimab: 350 mg Q3W (Grupo 3) (N = 56) RCI
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^a confirmada			
TRO	49,2%	43,6%	39,3%
95% IC para TRO	(35,9 62,5)	(32,4 55,3)	(26,5 53,2)
Respuesta completa (RC) ^d	16,9%	12,8%	3,6%
Respuesta parcial (RP)	32,2%	30,8%	35,7%
Enfermedad estable (EE)	15,3%	35,9%	14,3%
Enfermedad progresiva (EP)	16,9%	11,5%	26,8%
Duración de la respuesta (DR)^a			
Mediana (intervalo) (meses)	NA (2,8-21,6+)	NA (1,9-24,2+)	NA (2,1-11,1+)
Pacientes con TRO ≥6 meses, %	93,1%	67,6%	63,6%
Tiempo hasta la respuesta			
Mediana (meses)	1,9	1,9	2,1
Intervalo (min:max)	(1,7: 9,1)	(1,8: 8,8)	(2,0:8,3)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^{a,c}			
6 meses	60,0% (52,0 76,8)	71,5% (58,9 80,9)	59,3% (45,0 71,0)
12 meses	53,1% (39,1 65,2)	58,1% (43,7 70,0)	44,6% (26,5 61,3)
Supervivencia global (SG)^{a, c, d}			
12 meses	81,3% (68,7 89,2)	93,2% (84,4 97,1)	76,1% (56,9 87,6)

La fecha de corte fue el 20 sep 2018 para los grupos 1 y 3 de pacientes, y el 10 oct 2018 para el grupo 2 de pacientes.

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

- En los grupos 1, 2 y 3, las medianas de duraciones del seguimiento fueron 16,5, 9,3 y 8,1 meses, respectivamente.
- Solo se incluye a los pacientes con curación completa de la afectación cutánea previa; los pacientes con CCCE localmente avanzado del estudio 1540 tuvieron que someterse a una biopsia para confirmar la respuesta completa.
- Basándose en las estimaciones de Kaplan Meier.
- La supervivencia global no requiere revisión central.

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Página 15 de 18

Eficacia y estado de PD-L1

Se observó actividad clínica independientemente del estado de expresión del tumor PD-L1. La relación entre el estado de PD-L1 y eficacia se analizó post-hoc en pacientes con muestras de tejido disponibles. En general en los Estudios 1423 y 1540, los resultados de la IHC PD-L1 estaban disponibles para 75 pacientes con CCCE avanzado. Entre los 22 pacientes con CCCE avanzado con PD-L1 $\geq 1\%$. Entre 54 pacientes con CCCEla, la TRO fue de 35,3% (6/17) en pacientes con PD-L1.

Pacientes de edad avanzada

De los 219 pacientes con CCCEm y CCCEla tratados con cemiplimab, un 25,1% (55/219) eran menores de 65 años, un 34,2% (75/219) tenían entre 65 y menos de 75 años, y un 40,6% (89/219) de los 219 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. En los 193 pacientes en los que se evaluó la eficacia, la tasa de respuesta objetiva por RCI (IC del 95%) fue 40,8% (27,0%, 55,8%) en pacientes menores de 65 años, 48,5% (36,0%; 61,1%) en pacientes entre 65 y no menos de 75 años, y 42,3 (31,2%, 54,0%) en pacientes de 75 años o más.

Propiedades farmacocinéticas

Los datos de concentración se recogieron de 548 pacientes con varios tumores sólidos, incluidos 178 pacientes con CCCE, que recibieron cemiplimab. Con las pautas de administración de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas y 350 mg cada 3 semanas, se observó una cinética de cemiplimab lineal y proporcional a la dosis, lo que indicó la saturación de la vía de aclaramiento mediada por la diana durante el intervalo de administración de la dosis. Se obtuvieron valores de exposición similares con la dosis de 350 mg cada 3 semanas y la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas. Con la dosis de 350 mg cada 3 semanas, la mediana de la concentración en estado estacionario de cemiplimab osciló entre una $C_{m\acute{a}x}$ de 168 mg/l y una $C_{m\acute{i}n}$ de 61 mg/l. La exposición en estado estacionario se alcanzó después de aproximadamente 4 meses de tratamiento.

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 5,2 l.

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 0,33 l/día. El aclaramiento total disminuye aproximadamente un 35% con el paso del tiempo, lo que da lugar a un aclaramiento en estado estacionario (CL_{eq}) de 0,21 l/día; no se consideró que la disminución en el CL resultará clínicamente significativa. La semivida en el intervalo de administración de la dosis en situación de equilibrio es de 19,4 días.

Linealidad/No linealidad

Con las pautas de administración de 1 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 semanas, se observó una cinética de cemiplimab lineal y proporcional a la dosis, lo que indicó la saturación de la vía 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 hepática leve e insuficiencia renal.

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

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 = 197), moderada (CLCr de 30 ml/min a <60 ml/min; n = 90) o grave (CLCr <30 ml/min; n = 4). 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 <25 ml/min (ver sección Reacciones adversas).

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 = 5) (bilirrubina total [BT] superior a entre 1,0 y 1,5 veces el límite superior normal [LSN] y cualquier aspartato transaminasa [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 moderada o grave. No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave como para realizar recomendaciones de administración de dosis (ver sección Reacciones adversas).

Datos preclínicos de 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 Fertilidad, embarazo y lactancia). Como se ha 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-PD1/PD-L1). Estas especies animales tienen una interfaz materno-fetal similar a la de los humanos.

PRESENTACIONES

Vial conteniendo 350 mg de Cemiplimab en 7 ml

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenarse entre 2 °C y 8 °C y mantener protegido de la luz. No congelar. No agitar.

Después de abrir

Una vez abierto, el medicamento se debe diluir y perfundir inmediatamente.

Después de la preparación de la perfusión

Una vez preparada, administrar inmediatamente la solución diluida. Si la solución diluida no se administra inmediatamente, se puede almacenar de forma temporal:

- a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente de la solución para perfusión en el envase para solución intravenosa y el tiempo de administración de la perfusión.

O

- refrigerado entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación de la perfusión. No congelar. Deje que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

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

Última revisión: CCDS V3_PI_sav002/Mar2022 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

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 debe administrar por perfusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea 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 línea 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.

Desecho

Las partes no usadas de la solución deben desecharse. Todos los materiales que se hayan utilizado para la dilución y la administración deben desecharse de acuerdo a los procedimientos estándar

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Elaborado por Catalent Indiana, LCC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, Estados Unidos.

Importado por Sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos 329, UF 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Provincia de Buenos Aires
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica,

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última Revisión: CCDS V3 _PI_sav002/Mar22 – Aprobado por Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS LIBTAYO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.10 09:52:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.10 09:52:06 -03:00



PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

LIBTAYO® Cemiplimab 50mg/ml Solución concentrada para infusión-vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Un vial de LIBTAYO® contiene 350mg de cemiplimab en 7 ml de solución.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre LIBTAYO® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es LIBTAYO® y para qué se utiliza
2. Antes de usar LIBTAYO®
3. Cómo utilizar LIBTAYO®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener LIBTAYO®
6. 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 denominado carcinoma cutáneo de células escamosas o CCCE.

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

2. Antes de usar 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 LIBTAYO® si:

- tiene una enfermedad autoinmune (una condición en la que el cuerpo ataca sus propias células)
- ha sido sometido a un trasplante de órgano
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene problemas de hígado
- tiene diabetes
- si 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. 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
- problemas renales (nefritis e insuficiencia renal)
- reacciones relacionadas con la perfusión
- problemas del sistema nervioso central (como meningitis)
- problemas en otras partes del cuerpo.

Preste atención a estos efectos adversos mientras use LIBTAYO®. Consulte la sección "Posibles efectos adversos" en la sección 4. 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 alguna 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

LIBTAYO® no tiene o tiene una influencia mínima en su capacidad para conducir y usar máquinas. 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 sea le 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. Algunas afecciones inflamatorias también podrían producir la muerte por lo que precisan tratamiento, o puede que deba interrumpir el tratamiento con LIBTAYO®.

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 y úlceras en la boca u otras membranas mucosas.
- **Problemas pulmonares (neumonitis)** como tos de nueva aparición o empeoramiento de la misma, falta de aliento y 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 frío, cansancio intenso, mareos o desmayos, aumento o pérdida de peso, sensación de más hambre o sed de lo habitual, pérdida de cabello, estreñimiento, voz 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).
- **Diabetes tipo I** que puede incluir sentirse más hambriento o sediento de lo habitual, necesitar orinar con más frecuencia, perder peso y sentirse cansado.
- **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 que pueden ser 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.
- **Problemas en otras partes del cuerpo** como dolor de cabeza o rigidez en el cuello, fiebre, cansancio o debilidad, confusión, problemas de memoria o somnolencia, convulsiones (ataques), ver o escuchar cosas que realmente no existen (alucinaciones), cambios en la visión, dolor ocular o enrojecimiento, debilidad muscular grave, cambios en los latidos del corazón, como latidos rápidos o sensación de saltarse latidos o de palpitaciones, y moratones en la piel o sangrado.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos de pacientes con CCCE:

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

- sensación de cansancio
- erupción, picor
- diarrea (deposiciones blandas).

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

- aumento de las enzimas hepáticas en la sangre, pruebas de función renal anómalas
- problemas de la glándula tiroides
- tos, inflamación de los pulmones
- dolor articular, hinchazón, poliartritis y derrame articular
- reacciones relacionadas con la perfusión
- inflamación en la boca
- inflamación del hígado
- dolor muscular.

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

- inflamación del músculo cardíaco, que puede presentarse como dificultad para respirar, ritmo cardíaco irregular, cansancio o dolor en el pecho
- inflamación de la cubierta del corazón
- inflamación de los riñones
- inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro; disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales; inflamación de la tiroides
- diabetes tipo I que puede incluir sentirse más hambriento o sediento de lo normal, tener que orinar con más frecuencia, pérdida de peso y sensación de cansancio
- una inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades; una condición en la cual los músculos se debilitan y se cansan fácilmente



- inflamación de las membranas del cerebro y la médula espinal generalmente causada por una infección
- sequedad en muchas partes del cuerpo, desde la boca hasta los ojos, la nariz, la garganta y las capas superiores de la piel
- dolor en los ojos, irritación, picazón o enrojecimiento; incomodidad por sensibilidad a la luz
- inflamación de los nervios que causan hormigueo, entumecimiento, debilidad o ardor en los brazos o piernas
- moratones en la piel o sangrado.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener 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 momento de la preparación de la dilución en la bolsa intravenosa, LIBTAYO® se puede almacenar antes de su uso durante no más de 8 horas a temperatura de hasta 25°C, y no más de 24 horas en heladera (2°C a 8°C). Si están refrigerados, se debe permitir que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.

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. 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.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Elaborado por Catalent Indiana, LCC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, Estados Unidos.

Importado por sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos 329, UF 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Provincia de Buenos Aires. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica.

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247



HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última Revisión: CCDS V3_Libtayo@_PIP_sav002/Jun20- Aprobado por Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE LIBTAYO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.10 09:54:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.10 09:54:34 -03:00

Proyecto de texto para RÓTULO PRIMARIO LIBTAYO® 350 mg/7 ml

**LIBTAYO®
Cemiplimab 50 mg/ml**

Solución concentrada para infusión – Vía intravenosa únicamente

Cont.neto: 7 ml

Conservar entre +2 °C y +8 °C. No congelar.

Desechar porción no utilizada.

Industria

Estadounidense

AR: Certif N°

Lote:

Vence:



Proyecto de texto para RÓTULO SECUNDARIO LIBTAYO® 350 mg/7 ml

**LIBTAYO®
Cemiplimab 50 mg/ml**

Vial de solución concentrada para infusión.
Vía de administración intravenosa únicamente.

Estéril, sin conservantes.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido: un vial de solución concentrada para infusión de dosis única de 7 ml.

COMPOSICIÓN

LIBTAYO® 350 mg/7 ml:

- *Un vial de un solo uso de solución concentrada contiene:*

Cemiplimab 350 mg en un volumen total de 7 ml.

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

Diluir la solución antes de usar, ver prospecto adjunto.

Leer prospecto adjunto antes de usar.

Mantener refrigerado entre 2°C-8°C. No congelar. No agitar. Conservar en el estuche para proteger de los efectos de la luz.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

Lote:

Vence:

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Catalent Indiana, LCC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403, Estados Unidos.

Importado por Sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos 329, UF 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Valeria Wilberger.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS LIBTAYO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.10 09:50:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.10 09:50:00 -03:00

Buenos Aires, 6 DE JUNIO DE 2023.-
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE

DISPOSICIÓN N° 3774
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

CERTIFICADO N° 59876

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LIBTAYO.

IFA/s: CEMIPLIMAB

Concentración: 50 MG/ML

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido por vial	Unidad de medida
CEMIPLIMAB	350	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede
Av. de Mayo 850, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR, Paso de los Libres,
Página 1 de 4

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



L-HISTIDINA	5,2	mg
L-HISTIDINA MONOHIDROCLORURO MONOHIDRATO	7,6	mg
SACAROSA	350	mg
L-PROLINA	105	mg
POLISORBATO 80	14	mg
AGUA PARA INYECTABLES	c.s.p. 7	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

BIOTECNOLÓGICO

Envases/s primario/s-Presentaciones: VIAL DE VIDRIO DE BOROSILICATO TRANSPARENTE TIPO I DE 10 ML CON TAPÓN ELASTOMÉRICO DE CLOROBUTILO GRIS

Contenido por unidad de venta:

CADA ESTUCHE CONTIENE: 1 VIAL CONTENIENDO 350 MG DE CEMIPLIMAB EN 7 ML

Período de vida útil: 36 MESES**Forma de conservación:** Entre 2°C y 8°C, protegido de la luz.

Una vez preparada, administrar inmediatamente la solución diluida. Si la solución diluida no se administra inmediatamente, se puede almacenar de forma temporal:

- a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente de la solución para perfusión en el envase para solución intravenosa y el tiempo de administración de la perfusión.

Sedes y DelegacionesTel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede
Av. de Mayo 850, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR, Paso de los Libres,
Prov. de Córdoba

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

o

- refrigerado entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación de la perfusión. No congelar. Deje que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA

Vía de administración: SUBCUTÁNEA / INTRAVENOSA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

LIBTAYO® ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO QUE NO SON CANDIDATOS PARA CIRUGÍA CURATIVA O RADIACIÓN CURATIVA

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, 81 Columbia Turnpike, Rensselaer, 12144, Nueva York, Estados Unidos. Fabricación, liberación, pruebas en proceso y de estabilidad del principio activo y principio activo formulado.
- **REGENERON IRELAND DESIGNATED ACTIVITY COMPANY**, Raheen Business Park, Limerick, Irlanda. Almacenamiento de WCB. Fabricación, liberación y pruebas en proceso y de estabilidad de principio activo y principio activo formulado.
- **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**, Brüningstraße 50, Frankfurt am Main, Hessen, 65926, Alemania. Fabricación del producto terminado, pruebas en proceso, ensayos de liberación y estabilidad, sitio de liberación, de distribución final y armado de prospectos y acondicionamiento del producto terminado

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede

Av. de Mayo 850, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR, Paso de los Libres,
Prov. de Córdoba

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- **CATALENT INDIANA LLC**, 1300 South Patterson Dr., IN, Bloomington, 47403, Estados Unidos. Fabricación del producto terminado, pruebas en proceso, ensayos de liberación y estabilidad
- **SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A.**, Tres Arroyos N°329, UF 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Buenos Aires, Argentina. Importación, Control de calidad y Liberación de Producto Terminado Importado.

El presente certificado tendrá una validez de 1(UN) año a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-2002-000670-20-0



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

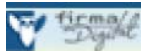
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC BIOL 3774 23

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.10 14:58:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.10 14:58:23 -03:00