

LIBTAYO[®]
cemiplimabe

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução para diluição para infusão 350 mg/7 mL
(50 mg/mL)

LIBTAYO®
cemiplimabe
50 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão 350 mg/7 mL: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 7 mL.

USO INTRAVENOSO (IV).

USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

LIBTAYO® 350 mg/7 mL:

Cada mL da solução para diluição para infusão contém 50 mg de cemiplimabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, prolina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

Carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC)

LIBTAYO® é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas metastático ou pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas localmente avançado que não são candidatos a cirurgia ou radioterapia curativas.

Carcinoma basocelular (CBC)

LIBTAYO® é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma basocelular (CBC) localmente avançado ou metastático previamente tratado com inibidor da via Hedgehog ou para os quais um inibidor da via Hedgehog não é adequado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC)

A eficácia e segurança de LIBTAYO® em pacientes com carcinoma cutâneo de células escamosas (também denominado Carcinoma Espinocelular - CEC) metastático (nodal ou distante) ou carcinoma cutâneo de células escamosas (CEC) localmente avançado que não eram candidatos a cirurgia foram estudadas em um estudo clínico prospectivos, Estudo 1540. O estudo 1540 foi um estudo fase II, multicêntrico, aberto que incluiu 193 pacientes com CEC metastático ou CEC localmente avançado no momento do corte de dados em 30 de junho de 2018, com um tempo médio de acompanhamento de 7,4 meses.

Dados de eficácia de suporte foram obtidos em um estudo fase I, multicêntrico, aberto (Estudo 1423) em pacientes com tumores sólidos, dentre os quais os pacientes com CEC (n = 26) que se enquadraram na definição de CEC avançado utilizado no estudo pivotal (corte de dados em 30 de junho de 2018). Com uma duração média de acompanhamento de 13,3 meses (intervalo: 1,1-21,0 meses), a taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada por revisão central independente foi de 50% (13 respostas de 26 pacientes) e o Intervalo de Confiança de 95% foi de 29,9-70,1%. A duração mediana estimada da resposta foi de 20,3 meses e a variação observada foi de 1,0 a 20,3 meses. A duração da resposta foi ≥ 6 meses para 84,6% dos pacientes (11 dos 13 respondedores).

Ambos os estudos excluíram pacientes com doença autoimune que necessitaram de terapia sistêmica com agentes imunossupressores dentro de 5 anos; história de transplante de órgão sólido; história de pneumonite dentro de 5 anos, tratamento prévio com anti-PD-1 / PD-L1 ou outra terapia inibidora de *checkpoints* imunológicos; infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C; metástase cerebral ou escore de desempenho ECOG ≥ 2 .

No Estudo 1540, os pacientes receberam LIBTAYO® até progressão inequívoca da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão do tratamento planejado (3 mg/kg a cada 2 semanas durante 96 semanas ou 350 mg a cada 3 semanas durante 54 semanas). Os pacientes poderiam continuar o tratamento além da progressão inicial, a critério do investigador. Se os pacientes com doença localmente avançada apresentassem resposta suficiente ao tratamento, a cirurgia com intenção curativa era permitida. As avaliações da resposta tumoral foram realizadas a cada 8 ou 9 semanas (para pacientes que receberam 3 mg/kg a cada 2 semanas ou 350 mg a cada 3 semanas, respectivamente). O desfecho primário do Estudo 1540 foi confirmado - taxa de resposta objetiva (TRO), conforme avaliado por revisão central independente (RCI). Para pacientes com CEC metastático sem lesões alvo visíveis externamente, a TRO foi determinada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para pacientes com lesões alvo externamente visíveis (CEC localmente

avançado e CEC metastático), a TRO foi determinada por um endpoint composto que integrou as avaliações de RCI de dados radiológicos (RECIST 1.1) e fotografia médica digital (critérios da OMS). O desfecho secundário principal foi a duração da resposta (DR). Outros desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), taxa de resposta completa (TRC) e mudança nas pontuações nos resultados relatados pelos pacientes no Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC).

Os resultados são apresentados dos 167 pacientes do Estudo 1540. Destes 167 pacientes, 103 eram CEC metastático e 64 eram CEC localmente avançado com uma idade média de 72 anos (variação: 38 a 96). Sessenta e cinco (38,9%) pacientes tinham 75 anos ou mais, 60 pacientes (35,9%) tinham de 65 a menos de 75 anos, e 42 pacientes (25,1%) tinham menos de 65 anos. Um total de 139 (83,2%) pacientes eram do sexo masculino e 162 (97%) eram brancos; o escore de desempenho do ECOG foi 0 (46,1%) ou 1 (53,9%). Trinta e seis e meio por cento (36,5%) dos pacientes havia recebido pelo menos uma terapia sistêmica anticâncer anterior, 91% dos pacientes haviam recebido cirurgia prévia relacionada ao câncer e 69,5% dos pacientes haviam recebido radioterapia prévia. Entre os pacientes com CEC metastático, 75,7% tinham metástases à distância e 23,3% tinham apenas metástases nodais.

Os resultados de eficácia do Estudo 1540 estão apresentados na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1: Resultados de eficácia (Estudo 1540) - CEC metastático, CEC localmente avançado e CEC combinado.

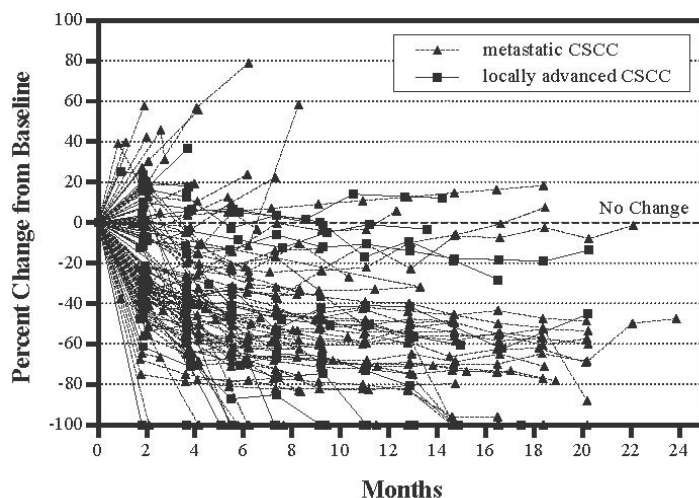
Desfechos de Eficácia ^a	CEC metastático (N = 103)	CEC localmente avançado (N = 64)	CEC combinado (N = 167)
Taxa de Resposta Objetiva Confirmada (TRO)			
TRO % 95% IC	44,7% (34,9; 54,8)	45,3% (32,8; 58,3)	44,9% (37,2; 52,8)
Taxa de Resposta Completa (TRC) ^b	8,7%	10,9%	9,6%
Taxa de Resposta Parcial (TRP)	35,9%	34,4%	35,3%
Duração da Resposta (DR)^c			
Média (meses)	NA	NA	NA
Varição (meses)	2,1 – 20,7+	1,9 – 22,4+	1,9 – 22,4+
Pacientes com DR ≥ 6 meses, %	69,6%	62,1%	66,7%
Tempo de Resposta (meses)			
Média Extensão (meses)	2,0 (1,7; 9,1)	2,1 (1,8; 8,8)	2,0 (1,7; 9,1)
Taxa de Controle de Duração de Doenças (TCDD) em 16 semanas			
TCDD % (95% IC)	59,2% (49,1; 68,8)	59,4% (46,4; 71,5)	59,3% (51,4; 66,8)

IC: intervalo de confiança; NA: não alcançado; +: indica em andamento na última avaliação com 3 ou mais avaliações

^a Inclui apenas pacientes com cicatrização completa do comprometimento cutâneo prévio; pacientes com CEC localmente avançado no Estudo 1540 necessitaram de biópsia para confirmar a resposta completa.

^b Nos grupos metastático e localmente avançado, a duração média de acompanhamento foi de 9,0 e 8,8 meses, respectivamente.

Figura 1: Alteração percentual da lesão alvo da linha de base*



* Baseado nos critérios RECIST 1.1 ou OMS, cada linha representa a mudança individual do paciente na lesão alvo em 87 dos 108 pacientes que tiveram pelo menos uma avaliação tumoral avaliável.

Carcinoma basocelular (CBC)

A eficácia e a segurança de LIBTAYO® em pacientes com carcinoma basocelular (CBC) avançado (localmente avançado irrecorrível (CBCla) ou metastático (nodal ou distante) (CBCm)) que progrediram durante a terapia com inibidor da via Hedgehog (HHI), foram intolerantes à terapia prévia com HHI, ou não apresentaram melhora além da doença estável (DE) após 9 meses sob terapia com HHI (exclusivo das pausas de tratamento), foram avaliadas no Estudo 1620, um estudo aberto, multicêntrico, não randomizado. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune que necessitaram de terapia sistêmica com agentes imunossupressores dentro de 5 anos; histórico de transplante de órgãos sólidos; tratamento prévio com terapia anti-PD-1/PD-L1 ou outra terapia com inibidor de checkpoint imunológico; infecção por HIV, hepatite B ou hepatite C; ou escore de desempenho ECOG (PS) ≥ 2 .

Os pacientes receberam LIBTAYO® 350 mg por via intravenosa (IV) a cada 3 semanas por 5 ciclos de 9 semanas seguidos por 4 ciclos de 12 semanas até 93 semanas de tratamento. O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou conclusão do tratamento planejado. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 9 semanas durante os ciclos 1 a 5 e a cada 12 semanas durante os ciclos de 6 a 9. Os principais desfechos de eficácia foram a taxa de resposta objetiva confirmada (TRO) e duração da resposta (DR) avaliadas por revisão central independente (RCI). Os desfechos de eficácia secundários incluíram TRO e DR pela avaliação do investigador (AI), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), resposta completa (RC) pela RCI, tempo de resposta tumoral (TRT), taxa de controle de doença (TCD), TCD durável pela RCI, escore EORTC QLQ-C30 e Skindex-16. Para os pacientes com CBCm sem lesões alvo visíveis externamente, a TRO foi determinada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Para os pacientes com lesões alvo visíveis externamente (CBCla e CBCm), a TRO foi determinada por um desfecho composto que integrava as avaliações de dados radiológicos (RECIST 1.1) e fotografia médica digital (critérios da OMS) pela RCI.

Um total de 112 pacientes com CBC avançado foi incluído na análise de eficácia do Estudo 1620. Destes, 25% tinham CBCm e 75% tinham CBCla. Consulte a Tabela 2 para obter um resumo das características basais do paciente e da doença.

Tabela 2: Resumo das características basais do paciente e tratamentos prévios no estudo 1620

	CBCm N=28	CBCIa N=84	CBC avançado N=112
CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE			
Idade mediana anos (Intervalo)	65,5 (38 – 90)	70,0 (42 – 89)	68,0 (38 – 90)
< 65	13 (46%)	31 (37%)	44 (39%)
≥ 65	15 (54%)	53 (63%)	68 (61%)
Gênero: Masculino	23 (82%)	56 (67%)	79 (71%)
Raça: Branca	22 (79%)	57 (68%)	79 (71%)
Situação de desempenho ECOG			
0	16 (57%)	51 (61%)	67 (60%)
1	12 (43%)	33 (39%)	45 (40%)
TRATAMENTOS ANTERIORES			
Cirurgia anterior relacionada ao câncer			
Pacientes com pelo menos 1 cirurgia anterior relacionada ao câncer, n (%)	23 (82%)	70 (83%)	93 (83%)
Pacientes com > 3 cirurgias anteriores relacionadas ao câncer, n (%)	11 (39%)	29 (35%)	40 (36%)
Número mediano de cirurgias anteriores relacionadas ao câncer (intervalo)	3,0 (1 – 7)	3,0 (1 – 43)	3 (1 – 43)
Radioterapia anticâncer anterior			
Pacientes com pelo menos 1 radioterapia anticâncer anterior, n (%)	17 (61%)	42 (50%)	59 (53%)
Número mediano de regimes de radioterapia anticâncer anterior (Intervalo)	1,0 (1 – 4)	1,0 (1 – 6)	1,0 (1 – 6)
Tratamento anterior com um HHI^a			
Tratamento anterior com vismodegibe e sonidegibe (como linhas de terapia separadas), n (%)	3 (11%)	9 (11%)	12 (11%)
Motivo para descontinuação do HHI			
Progressão da doença/falta de resposta ^b , n (%)	26 (93%)	63 (75%)	89 (80%) ^c
Intolerância à terapia com HHI, n (%)	2 (7%)	21 (25%)	23 (21%)

a. Soma superior a 100% pois alguns pacientes foram transferidos de um HHI para outro

b. A falta de resposta foi definida como não melhor do que doença estável após 9 meses de terapia com HHI

c. Oito de 89 (9%) pacientes tiveram falta de resposta

O tempo médio para resposta foi de 3,2 meses (intervalo de 2,1 a 10,5 meses) para o grupo de CBCm, 4,2 meses (intervalo: 2,1 a 13,4 meses) para o grupo de CBCIa, e de 4,2 meses no geral (intervalo: 2,1 a 13,4 meses).

Trinta e dois pacientes (28,6%) com CBC avançado tiveram resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

Os desfechos de TRO e SLP pela avaliação do investigador (IA) foram consistentes com os resultados da revisão central independente (ICR). As taxas de resposta foram semelhantes, independentemente do motivo para a descontinuação da terapia prévia com HHI.

Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia para o estudo 1620 no carcinoma basocelular

Desfechos de eficácia	CBC metastático	CBC localmente avançado	CBC avançado
	LIBTAYO® 350 mg a cada 3 semanas	LIBTAYO® 350 mg a cada 3 semanas	
	N=28	N=84	N=112
	<u>RCI</u>	<u>RCI</u>	<u>RCI</u>
Melhor Resposta Global (BOR)^a			
Taxa de resposta objetiva (TRO: RC + RP) (95% CI)	6 (21,4%) (8,3, 41,0)	26 (31,0%) ^b (21,3, 42,0)	32 (28,6%) ^b (20,4, 37,9)
Taxa de resposta completa (RC) ^c (IC 95%)	0% (0,0, 12,3)	5 (6,0%) (2,0, 13,3)	5 (4,5%) (1,5, 10,1)
Taxa de resposta parcial (RP) (IC 95%)	6 (21,4%)	21 (25,0%)	27 (24,1%)
Taxa de doença estável (DE)	10 (35,7%)	41 (48,8%)	51 (45,5%)
Taxa de progressão da doença (PD)	7 (25,0%)	9 (10,7%)	16 (14,3%)
Duração da resposta (DR)			
Mediana ^d (meses) (IC 95%)	NR (9,0, NE)	NR (15,0, NE)	NR (15,5, NE)
Intervalo (observado) (meses)	9,0 - 23,0+	2,1 - 21,4+	2,1 - 23,0+
Pacientes com DR > 6 meses, % (IC 95%) ^{d215}	100% (NE, NE)	90,9% (68,3, 97,6)	92,9% (74,3, 98,2)
Tempo até a resposta (TTR)			
Mediana (meses) (Intervalo)	3,2 (2,1 - 10,5)	4,2 (2,1 - 13,4)	4,2 (2,1 - 13,4)
Sobrevida livre de progressão^d			
6 meses (IC 95%)	58,1% (37,1, 74,3)	76,3% (65,1, 84,4)	71,7% (61,8, 79,4)
Sobrevida geral^{d, e}			
12 meses (IC 95%)	92,6% (73,4, 98,1)	92,3% (83,6, 96,5)	92,3% (85,3, 96,1)
Taxa de controle da doença (TCD) e TCD durável			
TCD ^f n, % (IC 95%)	19 (67,9%) (47,6, 84,1)	67 (79,8%) (69,6, 87,7)	86 (76,8%) (67,9, 84,2)
TCD durável ^g n, % (IC 95%)	13 (46,4%) (27,5, 66,1)	50 (59,5%) (48,3, 70,1)	63 (56,3%) (46,6, 65,6)
Duração mediana do acompanhamento (meses) (Variação)	9,5 (1,5 - 27,2)	15,1 (0,5 - 25,1)	13,3 (0,5 - 27,2)

ICR: Revisão Central Independente; IC: intervalo de confiança; NR: Não alcançado; NE: não avaliável; +: Denota em andamento na última avaliação

a. Pacientes não avaliáveis e sem RC/sem PD não são apresentados nos resultados de BOR.

b. Inclui 2 pacientes que alcançaram RP antes da corte de dados; avaliações confirmatórias foram obtidas após o ponto de corte dos dados.

c. Os pacientes com CBC localmente avançado no Estudo 1620 necessitaram de biópsia para confirmar a resposta completa.

d. Com base nas estimativas de Kaplan Meier.

e. A SG não exige revisão central.

f. TCD: proporção de pacientes com RC, RP, DE ou sem RC/sem PD na primeira avaliação tumoral avaliável ocorrendo não antes do Dia 56.

g. TCD durável: proporção de pacientes com RC, RP, DE ou sem RP/sem PD por pelo menos 182 dias sem DP.

Situação de eficácia e PD-L1

A atividade clínica foi observada independentemente do estado de expressão da PD-L1 tumoral.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Agente antineoplásico. Anticorpo monoclonal.

O cemiplimabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga à PD-1 e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2, contrariando a inibição mediada pela PD-1 da resposta imune, incluindo a resposta imune antitumoral. Em modelos de tumor de ratos singênicos o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na diminuição do crescimento do tumor.

A ligação de PD-L1 e PD-L2, à PD-1 nas células T, inibe a proliferação de células T e a produção de citocinas. Esta via pode contribuir para a inibição da vigilância imune ativa das células T dos tumores.

O cemiplimabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em cultura de suspensão de células de ovário de hamster chinês (CHO).

A maioria dos pacientes com CEC que recebeu cemiplimabe teve redução das lesões alvo, com relação ao valor basal de 20 a 100%.

Propriedades farmacocinéticas

Os dados de concentrações foram combinados em uma análise farmacocinética da população em 1062 pacientes com vários tumores sólidos, que receberam o cemiplimabe. Nos regimes de dosagem de 1 mg/kg a 10mg/kg a cada 2 semanas e incluindo 350 mg a cada 3 semanas, a farmacocinética do cemiplimabe foi linear e proporcional à dose, sugerindo saturação da via mediada pelo alvo durante o intervalo de dosagem.

Com 350 mg a cada 3 semanas, os valores da concentração mediana do cemiplimabe no estado de equilíbrio variou entre $C_{máx}$ de 171 mg/L e C_{vale} de 61 mg/L. A exposição no estado de equilíbrio é alcançada após aproximadamente 4 meses de tratamento.

Em pacientes com CEC, a exposição ao cemiplimabe no estado de equilíbrio com as doses 350 mg a cada 3 semanas (Q3W) (N = 53) e a 3 mg / kg a cada 2 semanas (Q2W) (N = 135) é semelhante.

Distribuição

O cemiplimabe é distribuído principalmente no sistema vascular com um volume de distribuição no estado estacionário de 5,3 L.

Eliminação

A depuração do cemiplimabe é linear nas doses de 1 mg/kg a 10 mg/kg a cada duas semanas. A depuração de cemiplimabe após a primeira dose é de aproximadamente 0,29L/dia. A depuração total de cemiplimabe parece diminuir em aproximadamente 29% ao longo do tempo, resultando em uma depuração no estado de equilíbrio (CLSS) de 0,20L/dia; a diminuição do CL não é considerada clinicamente relevante. A meia-vida do intervalo de dosagem no estado de equilíbrio é de 20,3 dias.

Populações especiais

Uma análise farmacocinética populacional sugere que os seguintes fatores não têm efeito clinicamente significativo na exposição do cemiplimabe: idade, sexo, peso corporal, raça, tipo de câncer, carga tumoral, nível de albumina, insuficiência renal e insuficiência hepática leve a moderada.

Uso geriátrico

Nenhuma diferença geral de segurança ou eficácia foi observada entre pacientes idosos e pacientes mais jovens.

Dos 455 pacientes tratados com LIBTAYO® em monoterapia nos estudos clínicos, 37,8% (172/455) tinham menos de 65 anos, 29,7% (135/455) tinham de 65 a menos de 75 anos e 32,5% (148/455) tinham 75 anos ou mais. Eventos adversos de Grau ≥ 3 ocorreram em 42,2% (57/135) dos pacientes de 65 a menos de 75 anos e 54,1% (80/148) dos pacientes de 75 anos ou mais.

Nos 167 pacientes com CEC avançado avaliados para eficácia, a taxa de resposta objetiva (95% IC) foi de 42,9% (27,7%, 59%) em pacientes com menos de 65 anos, 48,3% (35,2%, 61,6%) em pacientes que tinham de 65 a menos de 75 anos, e 43,1% (30,8%, 56,0%) em pacientes com 75 anos ou mais.

Nos 112 pacientes com CBC avançado na análise de eficácia, a taxa de resposta objetiva (TRO) por Revisão Central Independente (RCI) (IC de 95%) foi de 29,5% (16,8, 45,2) em 44 de 112 pacientes com menos de 65 anos, 21,4% (8,3, 41,0) em 28 de 112 pacientes de 65 a menos de 75 anos, e 27,5% (14,6, 43,9) em 40 de 112 pacientes de 75 anos ou mais.

Insuficiência renal

O efeito do comprometimento renal sobre a exposição de LIBTAYO® foi avaliado por uma análise farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência renal leve (CLcr 60 a 89 ml / min; n = 396), moderada (CLcr 30 a 59 ml / min; n = 166), ou severa (CLcr 15 a 29 mL / min; n = 7). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição de LIBTAYO® entre pacientes com insuficiência renal e pacientes com função renal normal.

Insuficiência hepática

O efeito do comprometimento hepático na exposição de LIBTAYO® foi avaliado pela análise farmacocinética populacional em pacientes com insuficiência hepática leve (n=22) (bilirrubina total [BT] superior a 1,0 a 1,5 vezes o limite superior normal [LSN] e qualquer AST) e pacientes com insuficiência hepática moderada (n = 3) (bilirrubina total > 1,5 vezes LSN até 3,0 vezes LSN) e qualquer AST e não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na exposição de LIBTAYO® entre pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e pacientes com função hepática normal. LIBTAYO® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática severa.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia Animal e / ou Farmacologia

A segurança do cemiplimabe foi avaliada em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos *cynomolgus*. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi a dose mais elevada administrada nestes estudos (50 mg / kg / semana).

Em modelos animais, a inibição da sinalização PD-L1/PD-1 aumentou a severidade de algumas infecções e aumentou as respostas inflamatórias. Camundongos knockout de PD-1 infectados com *M. tuberculosis* exibiram acentuada diminuição da sobrevivência em comparação com controles do tipo selvagem, que se correlacionaram com o aumento da proliferação bacteriana e respostas inflamatórias nestes animais. Camundongos e camundongos knockout para PD-L1 e PD-1 que receberam anticorpo bloqueador de PD-L1 também mostraram diminuição da sobrevivência após infecção pelo vírus da coriomeningite linfocítica.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade

Nenhum estudo foi realizado para testar o potencial do cemiplimabe quanto à carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Em um estudo de avaliação de fertilidade de dose repetida de 3 meses com macacos *cynomolgus* sexualmente maduros na dose mais elevada testada (50 mg / kg / semana), não foram observados efeitos relacionados com o cemiplimabe nos parâmetros de avaliação da fertilidade (ciclo menstrual, análise de sêmen ou medidas testiculares) ou em órgãos reprodutivos masculinos ou femininos.

Teratogenicidade

Estudos de reprodução animal não foram realizados com o cemiplimabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cemiplimabe ou a qualquer excipiente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações adversas graves e fatais relacionadas à imunidade

LIBTAYO® é um anticorpo monoclonal pertencente a uma classe de fármacos que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1), e bloqueia sua interação com PD-1/PD-L1, removendo assim a inibição da resposta imune com o potencial de quebra da tolerância periférica e indução de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico. As reações adversas importantes relacionadas com o sistema imunológico listadas nesta seção podem não incluir todas as possíveis reações

relacionadas ao sistema imunológico. As reações adversas relacionadas com a imunidade, que podem ser graves ou fatais, podem ocorrer em qualquer sistema de órgãos ou tecido. Embora as reações adversas relacionadas com o sistema imunológico se manifestem habitualmente durante o tratamento com anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, as reações adversas relacionadas com o sistema imunológico também podem manifestar-se após a descontinuação dos anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. A identificação e o gerenciamento precoces são essenciais para garantir o uso seguro de anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Os sinais e sintomas das reações adversas relacionadas com a imunidade devem ser monitorados. Avaliar as análises clínicas, incluindo testes no fígado e testes de função da tireoide, no início e periodicamente durante o tratamento. Instituir a gestão médica prontamente para incluir consultas especializadas, conforme apropriado. No geral, suspender LIBTAYO® nos casos de reações adversas relacionadas à imunidade Grau 3 e 4 e alguns Grau 2. Descontinuar LIBTAYO® permanentemente nos casos de reações adversas relacionadas à imunidade Grau 4 e alguns Grau 3 (vide Posologia e Modo de Usar). Para reações adversas relacionadas à imunidade de Grau 3 ou 4 e certas reações adversas de Grau 2, administrar corticosteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) ou outro tratamento adequado até melhora para Grau 1 ou inferior, seguida da redução do corticosteroide durante um mês (vide Posologia e Modo de Usar). Considerar a administração de outros imunossuppressores sistêmicos em pacientes cuja reação adversa relacionada ao sistema imunológico não é controlada com corticosteroides. Instituir terapia de reposição hormonal para endocrinopatias conforme necessário.

Pneumonite relacionada à imunidade

A pneumonite relacionada à imunidade, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo casos fatais, foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO® (vide item Reações Adversas). Monitorar os pacientes em busca de sinais e sintomas de pneumonite. Avaliar pacientes com suspeita de pneumonite com imagem radiográfica e controlar com modificações de tratamento e corticosteroides. Administrar corticosteroides na dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia (Grau 2) ou 2 a 4 mg/kg/dia (Grau 3 ou superior ou Grau 2 moderado recorrente) com prednisona ou equivalente, seguido de redução gradual de corticosteroide. Suspender LIBTAYO® para pneumonite moderada (Grau 2). Retomar LIBTAYO® se a pneumonite melhorar e permanecer no grau 0-1 após redução gradual de corticosteroide para menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Interromper permanentemente para pneumonite grave (Grau 3), com risco de vida (Grau 4) ou recorrente moderada (Grau 2) (vide item Posologia e modo de usar).

Pneumonite relacionada à imunidade ocorreu em 18(4,0%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO®, incluindo 2 (0,4%) pacientes com grau 4, e 4 (0,9%) pacientes com pneumonite grau 3. A pneumonite relacionada à imunidade levou à descontinuação permanente de LIBTAYO® em 7 (1,5%) de 455 pacientes. Entre os 18 pacientes com pneumonite relacionada ao sistema imunológico, o tempo médio de início foi de 3,2 meses (variação de 7 dias a 18 meses) e a duração média da pneumonite foi de 18 dias (variação de 5 dias a 6,5meses). Catorze dos 18 pacientes (77,8%) receberam altas doses de corticosteroides por uma média de 9 dias (intervalo: 1 dia a 5,9 meses). Resolução de pneumonite ocorreu em 12 (66,7%) dos 18 pacientes no momento do corte de dados.

Colite relacionada à imunidade

Diarreia ou colite relacionada à imunidade, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO® (vide item Reações Adversas). Monitorar os pacientes em busca de sinais e sintomas de diarreia ou colite e controlar com modificações de tratamento, agentes antidiarreicos e corticosteroides. Administrar corticosteroides em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg /dia de prednisona ou equivalente, seguido por uma redução gradual do corticosteroide para diarreia ou colite de grau 2 ou maior. Suspender LIBTAYO® para diarreia ou colite moderada ou severa (Grau 2 ou 3) até a resolução. Retomar LIBTAYO® se a diarreia ou colite melhorarem e permanecerem no grau 0 a 1 após redução gradual de corticosteroide para menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Descontinue permanentemente LIBTAYO® para diarreia severa ou com risco de vida (Grau 4) ou para diarreia ou colite severa recorrente (Grau 3) (vide item Posologia e modo de usar).

Diarreia ou colite relacionada a imunidade ocorreu em 14 (3,1%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO® incluindo 6 (1,3%) com diarreia ou colite relacionada à imunidade de Grau 3. A diarreia ou colite relacionada à imunidade levou à descontinuação permanente de LIBTAYO® em 3 (0,7%) dos 455 pacientes. Entre os 14 pacientes com diarreia ou colite relacionada ao sistema imunológico, o tempo médio de início foi de 3,9 meses (variação de 21 dias a 15,5 meses) e a duração média de diarreia ou colite relacionada ao sistema imunológico foi de 2,1 meses (variação de 6 dias a 10,0 meses). Dez pacientes (71,4%) com diarreia ou colite relacionada ao sistema imunológico receberam altas doses de corticosteroides por uma média de 25 dias (variação de 5 dias a 5,2 meses). A resolução de diarreia ou colite relacionada ao sistema imunológico ocorreu em 5 (35,7%) dos 14 pacientes no momento do corte dos dados.

Hepatite autoimune ou imunomediada

Hepatite autoimune ou imunomediada, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, incluindo casos fatais, foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO® (vide item Reações Adversas). Monitorar os pacientes quanto a testes hepáticos anormais antes e periodicamente durante o tratamento, e controlar com as modificações do tratamento e corticosteroides. Administrar corticosteroides em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg /dia de prednisona ou

equivalente, seguido por uma redução gradual de corticosteroides para Grau 2 (AST ou ALT > 3 e ≤ 5 x LSN ou bilirrubina total > 1,5 e ≤ 3 x LSN) ou hepatite maior. Suspender LIBTAYO® para hepatite moderada (Grau 2) até a resolução. Retomar LIBTAYO® se a hepatite melhorar e permanecer entre 0 e 1 grau após redução gradual de corticosteroide para menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, ou se AST ou ALT retornar à linha basal após o término da redução de corticosteroide. Descontinuar permanentemente para hepatite severa (Grau 3 com AST ou ALT > 5 x LSN ou bilirrubina total > 3 x LSN) ou com risco de vida (Grau 4) (vide item Posologia e modo de usar).

A hepatite autoimune ou imunomediada ocorreu em 10 (2,2%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO® incluindo 1 (0,2%) paciente com Grau 5 e 7 (1,5%) pacientes com hepatite autoimune ou imunomediada Grau 3. A hepatite autoimune ou imunomediada levou à descontinuação permanente de LIBTAYO® em 6 (1,3%) dos 455 pacientes. Entre os 10 pacientes com hepatite autoimune ou imunomediada, o tempo médio de início foi de 2,3 meses (variação de 7 dias a 4,2 meses) e a média de duração da hepatite foi de 19 dias (variação de 10 dias a 7,6 meses). Nove (90,0%) pacientes com hepatite autoimune ou imunomediada receberam altas doses de corticosteroides por uma média de 16 dias (variação de 6 dias a 3,1 meses). A resolução da hepatite ocorreu em 8 (80,0%) dos 10 pacientes no momento do corte dos dados.

Endocrinopatias autoimunes ou imunomediadas

Endocrinopatias autoimunes ou imunomediadas foram observadas em pacientes que receberam LIBTAYO® (vide item Reações Adversas).

Distúrbios da tireoide (hipotireoidismo/hipertireoidismo/tireoidite)

Distúrbios da tireoide autoimunes ou imunomediadas foram observados em pacientes que receberam LIBTAYO®.

Tireoidite pode ocorrer com ou sem alteração nos testes de função tireoidiana. O hipotireoidismo pode ocorrer após o hipertireoidismo. Os distúrbios da tireoide podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica. Controlar os pacientes com terapia de reposição hormonal (se indicado) e modificações de tratamento. Inicie o tratamento médico para o controle do hipertireoidismo. Suspender LIBTAYO® para distúrbios da tireoide severos (Grau 3) ou com risco de vida (Grau 4). Retomar LIBTAYO® quando os distúrbios da tireoide retornarem ao Grau 0 a 1 ou se estiver clinicamente estável (vide item Posologia e modo de usar).

Hipotireoidismo

Hipotireoidismo ocorreu em 40 (8,8%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO®. Um (0,2%) dos 455 pacientes interromperam LIBTAYO® devido a hipotireoidismo. Entre os 40 pacientes com hipotireoidismo autoimune ou imunomediado, a média do tempo até o início foi de 4,2 meses (variação: 15 dias a 18,9 meses) com uma duração média de 8,5 meses (variação: 1 dia a 23,3 meses). A resolução do hipotireoidismo havia ocorrido em 4 (10,0%) dos 40 pacientes no momento do corte dos dados.

Hipertireoidismo

Hipertireoidismo ocorreu em 11 (2,4%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO®, incluindo 2 (0,4%) pacientes com hipertireoidismo Grau 2. Nenhum paciente interrompeu LIBTAYO® devido ao hipertireoidismo. Entre os 11 pacientes com hipertireoidismo, o tempo médio de início foi de 1,9 meses (variação: 20 dias a 14,8 meses) e a duração média foi de 1,9 meses (variação: 15 dias a 24,5 meses). A resolução do hipertireoidismo ocorreu em 6 (54,5%) dos 11 pacientes no momento do corte dos dados.

A tireoidite ocorreu em 3 (0,7%) de 455 pacientes que receberam LIBTAYO®, incluindo 1 (0,2%) pacientes com tireoidite de Grau 2. Nenhum paciente interrompeu o tratamento com LIBTAYO® devido à tireoidite. A resolução da tireoidite não havia ocorrido em nenhum paciente no momento do corte dos dados.

Hipofisite

A hipofisite autoimune ou imunomediada foi observada em pacientes que receberam LIBTAYO®. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite e controlar com modificações do tratamento, corticosteroides na dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguidos de redução gradual de corticosteroides e reposição hormonal, conforme indicado clinicamente. Suspender LIBTAYO® para moderada (Grau 2), severa (Grau 3) ou com risco de vida (Grau 4). Retomar LIBTAYO® se a hipofisite melhorar e permanecer no grau 0 a 1 após redução gradual de corticosteroide para menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente ou se estiver clinicamente estável (vide item Posologia e modo de usar).

A hipofisite autoimune ou imunomediada ocorreu em 2 (0,4%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO®, ambos pacientes com hipofisite Grau 3. Um (0,2%) dos 455 pacientes interrompeu LIBTAYO® devido à hipofisite. Entre os 2 pacientes com hipofisite, o tempo médio de início foi de 6,0 meses (variação: 4,6 meses a 7,4 meses) com uma duração mediana de 28 dias (variação: 9 dias a 1,5 meses). Ambos os pacientes (100%) foram tratados com corticosteroides. A hipofisite não havia sido resolvida em nenhum paciente no momento do corte de dados.

Insuficiência Adrenal

Insuficiência adrenal tem sido observada em pacientes que recebem LIBTAYO®. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de insuficiência adrenal durante e após o tratamento e administrar com modificações de tratamento, corticosteroides na dose inicial de 1 a 2 mg/kg /dia de prednisona ou equivalente, seguidos de redução gradual de corticosteroides e reposição hormonal, conforme indicação clínica. Suspender LIBTAYO® para moderada (Grau 2), severa (Grau 3) ou com risco de vida (Grau 4). Retomar LIBTAYO® se a insuficiência adrenal melhorar e permanecer entre 0 e 1 grau após redução gradual de corticosteroide para menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente ou se estiver clinicamente estável (vide item Posologia e modo de usar).

Insuficiência adrenal ocorreu em 3 (0,7%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO®, todos pacientes com insuficiência adrenal Grau 3Um (0,2%) dos 455 pacientes descontinuou LIBTAYO® devido a insuficiência adrenal. Entre os 3 pacientes com insuficiência adrenal, o tempo médio de início foi de 11,5 meses (variação: 4,2 meses a 18,3 meses) e a duração média foi de 5,1 meses (variação: 4,9 meses a 6,1 meses). Três dos 5 pacientes (100%) foram tratados com corticosteroides sistêmicos. A insuficiência adrenal não havia sido resolvida em nenhum paciente no momento do corte de dados.

Diabetes Mellitus Tipo 1

Diabetes mellitus do tipo 1 autoimune, incluindo cetoacidose diabética, foi observado em pacientes que receberam LIBTAYO®. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia e sinais e sintomas de diabetes e controle com anti-hiperglicemiantes orais ou modificações no tratamento da insulina. Suspender LIBTAYO® e administrar anti-hiperglicemiantes ou insulina em pacientes com hiperglicemia severa ou com risco de vida (Grau \geq 3). Retomar LIBTAYO® quando o controle metabólico é obtido com reposição de insulina ou anti-hiperglicêmicos (vide item Posologia e modo de usar).

Diabetes mellitus tipo 1 sem uma etiologia alternativa ocorreu em 1 (0,2%) de 455 pacientes, sendo diabetes mellitus tipo 1 Grau 4.

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Reações adversas cutâneas imunomediadas, definidas como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia clara, incluindo erupção cutânea, eritema multiforme, penfigoide e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / necrólise epidérmica tóxica (NET) (alguns casos com desfecho fatal) tem sido observadas (vide item Reações Adversas). Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de suspeita de reações cutâneas graves e excluir outras causas. Administrar pacientes com modificações de tratamento e corticosteroides em uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido por uma redução gradual do corticoide para reação adversa cutânea Grau 2 com duração maior que 1 semana, severa (Grau 3) ou com risco de vida (Grau 4). Suspender LIBTAYO® para Grau 2 com duração maior que 1 semana ou reação adversa cutânea grave (Grau 3). Retomar se a reação adversa cutânea melhorar e permanecer no grau 0 a 1 após redução gradual de corticosteroide para menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Para sintomas ou sinais de SSJ ou NET, suspender LIBTAYO® e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Descontinuar permanentemente LIBTAYO® para reação adversa cutânea com risco de vida (Grau 4) ou se SJS ou NET for confirmado (vide item Posologia e modo de usar).

Casos de SSJ/NET/estomatite, incluindo NET fatal, ocorreram após 1 dose de LIBTAYO® em pacientes com exposição prévia ao idelalisibe, que participavam de um ensaio clínico avaliando LIBTAYO® no Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e que tiveram recente exposição a sulfa contendo antibióticos. Controle os pacientes imediatamente com modificações de tratamento e corticosteroides conforme descritos acima.

As reações adversas cutâneas imunitárias ocorreram em 7 (1,5%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO® incluindo 4 (0,9%) com Grau 3. As reações adversas cutâneas relacionadas com a imunidade levaram à descontinuação permanente de LIBTAYO® em 1(0,2%) dos 455 pacientes. Entre os 7 pacientes com reações adversas da pele relacionadas ao sistema imunológico, o tempo médio de início foi de 2,3 meses (variação de 2 dias a 17,0 meses) e a duração média foi de 2,6 meses (variação de 13 dias a 9,6 meses). Cinco pacientes (71,4%) com reações adversas cutâneas imunitárias receberam altas doses de corticosteroides durante uma média de 11 dias (intervalo: 7 dias a 2,6 meses). A resolução ocorreu em 5 (71,4%) dos 7 pacientes no momento do corte dos dados.

Nefrite imunomediada

A nefrite imunomediada, definida como requerendo o uso de corticosteroides sem etiologia alternativa clara, foi observada em pacientes que recebem LIBTAYO® (vide item Posologia e modo de usar). Monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal. Controlar os pacientes com modificações de tratamento e corticosteroides na dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido de redução gradual de corticosteroide. Suspender LIBTAYO® para Grau 2. Retomar LIBTAYO® se a nefrite melhorar e permanecer na Grau 0 a 1 após redução gradual de corticosteroide para

menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Interromper permanentemente para nefrite severa (Grau 3) ou com risco de vida (Grau 4) (vide item Posologia e modo de usar).

A nefrite imunomediada ocorreu em 2 (0,4%) dos 455 pacientes que receberam LIBTAYO[®], incluindo 2 (0,2%) pacientes com nefrite imunomediada de Grau 3. Nenhum paciente descontinuou LIBTAYO[®] devido a nefrite imunomediada. Entre os 2 pacientes com nefrite imunomediada, o tempo médio de início foi de 1,4 meses (variação: 29 dias a 1,8 meses) e a duração média da nefrite foi de 19 dias (variação de 9 dias a 29 dias). Um (50,0%) paciente com nefrite imunomediada recebeu altas doses de corticosteroides por 16 dias. A resolução da nefrite ocorreu em ambos os pacientes no momento do corte dos dados.

Outras reações adversas relacionadas à imunidade

Foram observadas reações adversas relacionadas à imunidade graves e fatais com o uso de LIBTAYO[®], incluindo encefalomielite paraneoplásica, meningite e miosite (vide item Reações Adversas). Essas reações relacionadas à imunidade podem envolver qualquer sistema orgânico. A maioria das reações relacionadas ao sistema imunológico se manifesta inicialmente durante o tratamento com LIBTAYO[®], entretanto, reações adversas relacionadas ao sistema imunológico podem ocorrer após a descontinuação de LIBTAYO[®].

Para suspeitas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, avaliar para confirmar uma reação adversa relacionada ao sistema imunológico e para excluir outras causas. Gerenciar com modificações de tratamento, terapia de reposição hormonal (se clinicamente indicado) e corticosteroides. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente LIBTAYO[®], administrar corticosteroides na dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente e, se apropriado, iniciar a terapia de reposição hormonal. Após a melhoria do Grau 1 ou menos, inicie a redução gradual de corticosteroide. Retomar o tratamento com LIBTAYO[®] se outra reação adversa relacionada ao sistema imunológico melhorar e permanecer no grau 0 a 1 após redução gradual de corticosteroide para menos de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Descontinuar permanentemente LIBTAYO[®] para reações adversas potencialmente fatais (excluindo endocrinopatias), ou reação adversa imune recorrente severa (Grau 3), ou reação adversa relacionada à imunidade persistente Grau 2 ou 3 com duração de 12 semanas ou mais (excluindo endocrinopatias), ou incapacidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10 mg ou menos de prednisona ou equivalente por dia dentro de 12 semanas (vide item Posologia e modo de usar).

As seguintes reações adversas clinicamente significativas, relacionadas com a imunidade, ocorreram com uma incidência inferior a 1% dos 455 pacientes tratados com LIBTAYO[®] em monoterapia. Os eventos foram de grau 3 ou menor a menos que afirmado o contrário. Distúrbios do sistema nervoso: meningite^a (Grau 4), encefalomielite paraneoplásica (Grau 5), polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, encefalite^b, miastenia grave, neuropatia periférica^c. Distúrbios cardíacos: miocardite^d, pericardite^e. Distúrbios do sistema imunológico: púrpura trombocitopênica imune^e. Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos: artralgia, artrite^f, fraqueza muscular, mialgia, miosite, polimialgia reumática síndrome de Sjögren. Distúrbios oculares: ceratite. Distúrbios gastrointestinais: estomatite.

^a inclui meningite e meningite asséptica

^b inclui encefalite e encefalite não infecciosa

^c inclui neurite e neuropatia periférica

^d inclui miocardite autoimune e miocardite

^e inclui pericardite autoimune e pericardite

^f inclui artrite e poliartrite

As seguintes reações adversas imunes adicionais foram observadas em pacientes recebendo terapia combinada nos estudos clínicos: vasculite, síndrome de Guillain-Barre e inflamação do sistema nervoso central, cada uma com a frequência rara.

Reações Relacionadas à Infusão

LIBTAYO[®] pode causar reações graves ou potencialmente fatais relacionadas à infusão (ver item Reações Adversas). Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão e controlar com modificações de tratamento e corticosteroides. Interromper ou retardar a taxa de infusão para reações relacionadas à infusão leve ou moderada. Pare a perfusão e descontinue permanentemente LIBTAYO[®] para reações graves relacionadas com a perfusão (Grau 3) ou potencialmente fatais (Grau 4) (vide item Posologia e modo de usar).

Reações relacionadas à infusão ocorreram em 38 (8,4%) dos 455 pacientes tratados com LIBTAYO[®], não houve paciente com reação relacionada à infusão de Grau 3 e nenhum paciente descontinuou LIBTAYO[®] devido a reação relacionada à infusão. Os sintomas mais comuns (>0.5%) da reação relacionada à infusão foram náusea, piroxia, erupção cutânea e dor abdominal. Todos os pacientes recuperaram-se das reações relacionadas à infusão.

Gravidez e lactação

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de cemiplimabe em mulheres grávidas. O bloqueio da sinalização PD-1 / PD-L1 foi demonstrado em modelos murinos de gravidez para interromper a tolerância ao feto e resultar em um aumento na perda fetal. Não foram realizados estudos de reprodução animal com o cemiplimabe.

Sabe-se que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e o cemiplimabe é uma IgG4; portanto, o cemiplimabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O cemiplimabe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco. Deve utilizar-se contracepção eficaz durante o tratamento com o cemiplimabe e durante pelo menos 4 meses após a última dose de cemiplimabe.

Não se sabe se o cemiplimabe é secretado no leite humano. Sabe-se que os anticorpos (incluindo IgG4) são secretados no leite humano. O risco para os recém-nascidos / lactentes não pode ser excluído.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com o cemiplimabe, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Não há informações sobre a presença de cemiplimabe no leite humano ou seus efeitos sobre a criança amamentada ou sobre a produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças amamentadas, aconselhe-se às mulheres a não amamentarem durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a última dose de LIBTAYO®

Potencial reprodutivo em homens e mulheres

Não há dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos do cemiplimabe na fertilidade. Não foram observados efeitos nos parâmetros de avaliação da fertilidade ou nos órgãos reprodutores masculinos e femininos num estudo de avaliação de fertilidade de 3 semanas com doses repetidas, com macacos *cynomolgus* sexualmente maduros.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não é conhecido se o cemiplimabe tem alguma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Fadiga foi relatada após o tratamento com o cemiplimabe.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção diabéticos: este medicamento contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa com o cemiplimabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Após aberto

Uma vez aberto, LIBTAYO® deve ser diluído e infundido imediatamente.

Depois de preparação de infusão

Depois de preparado, administre a solução diluída imediatamente. Se a solução diluída não for administrada imediatamente, ela pode ser armazenada temporariamente:

- À temperatura ambiente até 25 ° C por não mais de 8 horas a partir do momento da preparação. Isto inclui o armazenamento à temperatura ambiente da solução para perfusão no recipiente para administração intravenosa e o tempo para a administração da perfusão.
Ou
- Sob refrigeração entre 2 ° C e 8 ° C por não mais que 24 horas a partir do momento da preparação da infusão. Deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparado manter entre 2°C e 8°C por até 24 horas ou manter até 25°C por não mais que 8 horas.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento apresenta-se como uma solução estéril incolor a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido com pH de 6,0. A solução pode conter vestígios de partículas translúcidas a brancas.

LIBTAYO® é fornecido em um frasco de vidro Tipo 1 transparente de 10 mL/20 mm, equipado com uma rolha de clorobutila cinza de 20 mm com revestimento FluroTec © e tampa de vedação de 20 mm com *flip-off*.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de LIBTAYO® é de 350 mg administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 3 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Não são recomendadas reduções de dose. O atraso ou descontinuação da dose pode ser necessário com base na segurança e tolerabilidade individuais. As modificações recomendadas para o manejo das reações adversas são fornecidas na Tabela 4.

Tabela 4: Modificações de Tratamento Recomendadas para Reações Adversas

Reação Adversa	Severidade ^a	Modificação de dose	Intervenção adicional
Pneumonite (vide Advertências e Precauções)	Grau 2	Suspender LIBTAYO®	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO® se pneumonite melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10mg/dia	
	Grau 3 ou 4 ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 2mg/kg/dia a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Colite (vide Advertências e Precauções)	Grau 2 ou 3	Suspender LIBTAYO®	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO® se colite ou diarreia melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10mg/dia	
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Hepatite (vide Advertências e Precauções)	Grau 2 com AST ou ALT > 3 e ≤ 5 × LSN ou bilirrubina total >1.5 e ≤ 3 × LSN	Suspender LIBTAYO®	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose

Reação Adversa	Severidade ^a	Modificação de dose	Intervenção adicional
		Retomar LIBTAYO [®] se hepatite melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) $\leq 10\text{mg}/\text{dia}$ ou retorno ao nível inicial de TGO ou TGP após a conclusão da redução gradual da dose de corticosteroide	
	Grau ≥ 3 com AST ou ALT $> 5 \times \text{LSN}$ ou bilirrubina total $> 3 \times \text{LSN}$	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Hipotireoidismo (vide Advertências e Precauções)	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO [®]	Iniciar reposição de hormônio tireoidiano conforme indicação clínica
		Retomar LIBTAYO [®] quando hipotireoidismo retornar em Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Hipertireoidismo (vide Advertências e Precauções)	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO [®]	Iniciar tratamento sintomático
		Retomar LIBTAYO [®] quando hipertireoidismo retornar em Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Tireoidite	Grau 3 ou 4	Suspender LIBTAYO [®]	Iniciar tratamento sintomático
		Retomar LIBTAYO [®] quando a tireoidite retornar para Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Hipofisite (vide Advertências e Precauções)	Grau 2 a 4	Suspender LIBTAYO [®]	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose e reposição hormonal quando clinicamente indicado
		Retomar LIBTAYO [®] se hipofisite melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para $\leq 10\text{mg}/\text{dia}$ ou quando estiver clinicamente estável	
Insuficiência adrenal (vide Advertências e Precauções)	Grau 2 a 4	Suspender LIBTAYO [®]	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO [®] se insuficiência adrenal melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para $\leq 10\text{mg}/\text{dia}$ ou quando estiver clinicamente estável	
Diabetes Mellitus tipo 1 (vide Advertências e Precauções)	Grau 3 ou 4 (hiperglicemia)	Suspender LIBTAYO [®]	Iniciar tratamento com anti-hiperglicemiante quando clinicamente indicado

Reação Adversa	Severidade ^a	Modificação de dose	Intervenção adicional
		Retomar LIBTAYO [®] quando diabetes mellitus retornar em Grau 0 a 1 ou quando estiver clinicamente estável	
Reações adversas de pele (vide Advertências e Precauções)	Grau 2 durando mais de 1 semana Grau 3 ou suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender LIBTAYO [®]	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO [®] se a reação cutânea melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10mg/dia	
	Grau 4 ou confirmação de SSJ ou NET	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Reação cutânea imunológica ou outras reações adversas imunológicas em pacientes com tratamento prévio com idelalisibe (vide Advertências e Precauções)	Grau 2	Suspender LIBTAYO [®]	Iniciar tratamento sintomático imediatamente, incluindo dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO [®] se a reação cutânea ou outra reação adversa imunológica melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10mg/dia	
	Grau 3 ou 4 (excluindo endocrinopatias) ou Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente	Iniciar tratamento sintomático imediatamente, incluindo dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Nefrite (vide Advertências e Precauções)	Grau 2	Suspender LIBTAYO [®]	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
		Retomar LIBTAYO [®] se nefrite melhorar ou permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10mg/dia	
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Outras reações adversas imunológicas (incluindo, mas não limitando-se a meningite, encefalomielite	Sinais ou sintomas clínicos moderados ou severos de uma reação adversa imunológica não	Suspender LIBTAYO [®]	Iniciar tratamento sintomático

Reação Adversa	Severidade ^a	Modificação de dose	Intervenção adicional
paraneoplásica, artrite, Síndrome de Guillain-Barre, encefalite, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, inflamação do sistema nervoso central, miocardite autoimune, e púrpura trombocitopênica, mialgia, Síndrome de Sjogren, vasculite, miastenia grave) ^b (vide Advertências e Precauções)	descrita acima	Retomar LIBTAYO [®] se outra reação adversa relacionada ao sistema imunológico melhorar e permanecer em Grau 0 a 1 após redução da dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para ≤ 10mg/dia	
	<ul style="list-style-type: none"> – Reação adversa potencialmente fatal (excluindo endocrinopatias) – Reação adversa imunológica severa Grau 3 recorrente – Reação adversa imunológica Grau 2 ou 3 persistente com duração de 12 semanas ou mais (excluindo endocrinopatias) – Incapacidade de reduzir a dose de corticosteroide (prednisona ou equivalente) para 10 mg ou menos por dia dentro de 12 semanas 	Descontinuar permanentemente	Dose inicial de 1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente com redução gradual da dose
Reações relacionadas à infusão (vide Advertências e Precauções)	Grau 1 ou 2	Interromper ou diminuir o fluxo da infusão	Iniciar tratamento sintomático
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente	

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior ao normal.

^a A toxicidade foi classificada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia Comum do Instituto Nacional de Câncer para Eventos Adversos. Versão 4.0 (NCI CTCAE v4).

^b Observado com LIBTAYO[®] ou com outro anticorpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1

Modo de usar

Preparação

- Inspeção visualmente o medicamento para material particulado e descoloração antes da administração. LIBTAYO[®] é uma solução límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter vestígios de partículas translúcidas a brancas.
- Descarte o frasco-ampola se a solução estiver turva, descolorida ou contiver partículas estranhas que não sejam vestígios de partículas translúcidas a brancas.
- Não agite o frasco.
- Retire 7 mL (350 mg) do (s) frasco (s) de LIBTAYO[®] e transfira para uma bolsa de perfusão intravenosa (IV) contendo solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de dextrose a 5%. Misture a solução diluída por inversão suave. Não agite a solução. A concentração final da solução diluída deve estar entre 1 mg/mL e 20 mg/mL.
- LIBTAYO[®] é para uso único. Elimine qualquer medicamento não utilizado ou resíduos de acordo com os requisitos locais.
- Nenhum estudo de compatibilidade foi realizado. Não misture com outros medicamentos.

Administração

LIBTAYO® deve ser administrado por infusão intravenosa durante 30 minutos através de uma linha intravenosa contendo um filtro estéril, em linha ou adicional (tamanho de poro de 0,2 micron a 5 micron). Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha de infusão.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos (0 a 18 anos) não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Não é recomendado um ajuste na dose para pacientes idosos (≥ 75 anos).

Pacientes com insuficiência renal

Com base numa análise farmacocinética populacional, não é recomendado ajuste de dose para pacientes com redução da função renal.

Pacientes com insuficiência hepática

Com base numa análise farmacocinética populacional, não é recomendado um ajuste na dose para pacientes com redução leve da função hepática. O cemiplimabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada a severa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte classificação de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Muito comum $\geq 10\%$; comum $\geq 1\%$ e $<10\%$; incomum $\geq 0,1\%$ e $<1\%$; raro $\geq 0,01\%$ e $<0,1\%$; muito raro $<0,01\%$.

A segurança do cemiplimabe foi avaliada em 455 pacientes com neoplasias sólidas avançadas, que receberam cemiplimabe como monoterapia em 3 estudos clínicos. Esses estudos incluíram 219 pacientes com CEC avançado (Estudo 1423 e 1540), 132 pacientes com CBC avançado (Estudo 1620) e 104 pacientes com outros tumores sólidos.

A duração média da exposição ao cemiplimabe foi de 35,1 semanas (intervalo: 10 dias a 144 semanas).

As reações adversas relacionadas à imunidade ocorreram em 25,3% dos pacientes tratados com o cemiplimabe nos estudos clínicos, incluindo os graus 5 (0,4%), 4 (0,7%), 3 (7,7%) e 2 (13,6%). As reações adversas relacionadas à imunidade levaram à descontinuação permanente do cemiplimabe em 5,3% dos pacientes. As reações adversas mais comuns relacionadas com o sistema imunológico foram hipotireoidismo (8,8%), pneumonite (4,0%), hipertireoidismo (2,4%), colite (3,1%) hepatite (2,2%) e reações adversas cutâneas relacionadas com o sistema imunológico (1, 5%) (vide Advertências e Precauções) . Os eventos adversos foram graves em 31,4% dos pacientes e levaram à descontinuação permanente do cemiplimabe em 9,0% dos pacientes.

Foram reportadas reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN), em associação com o tratamento com o cemiplimabe (vide Advertências e Precauções).

As Tabelas 5 e 6 resumem a incidência de reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam LIBTAYO®.

Tabela 5: Lista tabulada de reações adversas em pacientes com CEC metastático e localmente avançado tratados com LIBTAYO® nos estudos clínicos

Distúrbios do sistema imunológico	
Comum	Reações relacionadas à infusão
Incomum	Síndrome de Sjogren, púrpura trombocitopênica imune, vasculite
Distúrbios endócrinos	
Comum	Hipotireoidismo, hipertireodismo
Incomum	Insuficiência adrenal, Diabetes Mellitus Tipo 1, hipofisite
Distúrbios do sistema nervoso	
Incomum	Encefalomielite paraneoplásica, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, meningite ^e encefalite, síndrome de Guillain-Barre, inflamação do sistema nervoso central, neuropatia periférica, miastenia grave
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Miocardite autoimune
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	Pneumonite
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	Diarreia ^a
Incomum	Estomatite
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Hepatites
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Rash ^b , prurido ^c
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	Artrite, artralgia, dor musculoesquelética ^f
Incomum	Miosite, fraqueza muscular
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	Nefrite
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação	
Muito comum	Fadiga ^d
Investigações	
Comum	Aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatinina sanguínea

^a Diarreia inclui diarreia e colite.

^b Rash inclui exantema maculopapular, rash, dermatite, erupção cutânea generalizada, dermatite bolhosa, erupção medicamentosa, eritema, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea pruriginosa e reação cutânea.

^c Prurido inclui prurido e prurido alérgico.

^d Fadiga inclui fadiga e astenia.

^e Meningite meningite e meningite asséptica.

^f Dor musculoesquelética inclui dor nas costas, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço e dor nas extremidades.

Tabela 6: Reações adversas em pacientes com CBC avançado recebendo LIBTAYO® (n=132)

Distúrbios do sistema imunológico	
Comum	Reações relacionadas à infusão
Incomum	Síndrome de Sjogren,
Infecções e infestações	
Muito comum	Infeção do trato respiratório superior ^a , Infecção do trato urinário
Distúrbios endócrinos	
Comum	Hipotireoidismo ^b , hipertireodismo, insuficiência adrenal, tireoidite
Incomum	Hipofisite
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia,
Comum	Neuropatia periférica ^c
Distúrbios cardíacos	
Comum	Miocardite ^d ,
Incomum	Pericardite autoimune
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	Dispneia ^e
Comum	Pneumonite
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	Diarreia, náusea constipação
Comum	Colite ^f , estomatite, dor abdominal, vômito,
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Hepatite ^g
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Rash ^h , prurido
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum	Apetite diminuído
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum	Dor musculoesquelética ⁱ
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	Nefrite ^j
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação	
Muito comum	Fadiga ^k
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito comum	Anemia
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipertensão ^l
Investigações	

Comum	Aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue
Incomum	Redução do hormônio estimulante da tireoide no sangue

- ^a A infecção do trato respiratório superior inclui infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, rinite, sinusite, faringite, infecção do trato respiratório e infecção viral do trato respiratório superior.
- ^b O hipotireoidismo inclui o hipotireoidismo e o hipotireoidismo imunomediado.
- ^c A neuropatia periférica inclui parestesia e neuropatia sensorial periférica
- ^d A miocardite inclui miocardite autoimune, miocardite imunomediada.
- ^e A dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço.
- ^f A colite inclui colite, colite autoimune e enterocolite.
- ^g A hepatite inclui lesão hepatocelular, hepatite autoimune e hepatite imunomediada.
- ^h A erupção cutânea inclui erupção maculopapular, erupção cutânea, dermatite, dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea pruriginosa, dermatite bolhosa, eczema disidrótico, penfigoide, erupção cutânea eritematosa e urticária
- ⁱ A dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dor no pescoço, rigidez musculoesquelética, dor musculoesquelética no peito, desconforto musculoesquelético e dor na coluna.
- ^j A nefrite inclui insuficiência renal e lesão renal aguda
- ^k A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar.
- ^l A hipertensão inclui hipertensão e crise hipertensiva.

Tabela 7. Anormalidades laboratoriais de grau 3 ou 4 Piora da linha de base em $\geq 1\%$ dos pacientes com CEC avançado que receberam LIBTAYO[®] no Estudo 1423 e no Estudo 1540

Anormalidades laboratoriais	CEC Estudos 1423 e 1540	BCC Estudo 1620
Anormalidades laboratoriais	Grau 3-4 (%) [†]	
Química		
Aumento de aspartato aminotransferase	3	-
Hipoalbuminemia	1	-
Hematológica		
Linfopenia	7	2
Anemia	2	-
Eletrólitos		
Hipofosfatemia	4	-
Hiponatremia	3	3
Hipocalemia	-	2
Hipercalemia	1	-
Coagulação		
INR (índice internacional de normatização) aumentado	2	-
Tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado	-	2

Toxicidade classificada conforme versão 4.03 do NCI CTCAE

[†] As porcentagens são baseadas no número de pacientes com pelo menos 1 valor pós-linha de base disponível para esse parâmetro.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com LIBTAYO[®]. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos positivos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos para o cemiplimabe nos estudos descritos com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode ser enganosa. Anticorpos contra o medicamento (ADA) foram testados em 823 pacientes que receberam LIBTAYO[®] e a incidência de ADAs

emergentes do tratamento com cemiplimabe foi de 2,2% usando um imunoensaio de ligação eletroquimioluminescente (ECL); 0,4% foram respostas persistentes da ADA. Nos pacientes que desenvolveram anticorpos anti-cemiplimabe, não houve evidência de um perfil farmacocinético alterado de cemiplimabe.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas durante o uso pós-aprovação de LIBTAYO®. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento (vide Advertências e Precauções).

Distúrbios do sistema imunológico: rejeição a transplante de órgão sólido

Distúrbios musculoesqueléticos: miosite

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de overdose com cemiplimabe foi reportado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

MS 1.8326.0303

Farm. Resp: Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Registrado e Importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ: 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144 – EUA

Embalado por:
Catalent Indiana, LLC
1300 South Patterson Drive
Bloomington, IN 47403 – EUA
e
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

 **Atendimento ao consumidor**
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



IB210820D

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/03/2021.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/08/2019	2073333/19-0	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	1051493/18-7	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	25/03/2019	Bula para lançamento	VP/VPS	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML
27/01/2021	0352591/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2021	0352591/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2021	VP/VPS Dizeres Legais VPS 9. Reações Adversas	VP/VPS	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2020	3844483/20-6	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	22/03/2021	VP Seção 1, 4, 8 VPS Seção 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP/VPS	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML