

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sejemly 600 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 600 mg сугемалимаб (sugemalimab).

Всеки ml концентрат съдържа 30 mg сугемалимаб.

Сугемалимаб е изцяло човешко моноклонално антитяло, насочено срещу лиганд на рецептора за програмирана клетъчна смърт-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) (изотип IgG4), произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Един флакон съдържа 25,8 mg натрий.

Това лекарство съдържа 2,04 mg полисорбат 80 във всеки флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, практически без видими частици, pH 5,3 до 5,7.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sejemly в комбинация с химиотерапия на базата на патина е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) без сенсibiliзираци EGFR мутации или ALK, ROS1 или RET геномни туморни аберации.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне и ръководи от лекари с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Употребата на кортикостероиди за системно приложение или имуносупресори преди започване на лечение със сугемалимаб трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Препоръчителна доза

При сквамозноклетъчен карцином

1 200 mg (при лица с тегло 115 kg или по-малко) или 1 500 mg (при лица с тегло над 115 kg) сугемалимаб се прилагат като интравенозна инфузия в продължение на 60 минути, последвано от интравенозна инфузия на карбоплатин и паклитаксел в ден 1 за до 4 цикъла на всеки 3 седмици. След това 1 200 mg (при лица с тегло 115 kg или по-малко) или 1 500 mg (при лица с тегло над 115 kg) сугемалимаб се прилагат на всеки 3 седмици, докато продължава терапията.

При несquamозноклетъчен карцином

1 200 mg (при лица с тегло 115 kg или по-малко) или 1 500 mg (при лица с тегло над 115 kg) сугемалимаб се прилагат като интравенозна инфузия в продължение на 60 минути, последвано от интравенозна инфузия на карбоплатин и пеметрексед в ден 1 за до 4 цикъла на всеки 3 седмици. След това 1 200 mg (при лица с тегло 115 kg или по-малко) или 1 500 mg (при лица с тегло над 115 kg) сугемалимаб и пеметрексед се прилагат на всеки 3 седмици, докато продължава терапията.

Сугемалимаб се прилага в комбинация с химиотерапия. Направете справка с кратката характеристика на продуктите в комбинацията (вж. също точка 5.1).

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Модификация на лечението

Дозата на сугемалимаб не трябва да се повишава или намалява. Може да се наложи лечението да се отложи или преустанови на базата на индивидуалната безопасност или поносимост. Препоръчителните модификации на лечението са дадени в Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителни модификации на лечението със Sejemly

Нежелана реакция	Тежест*	Модификация на лечението
Имуносвързан пневмонит	Степен 2	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Степен 3 или 4, или повтаряща се степен 2	Преустановете окончателно.
Имуносвързан колит	Степен 2 или 3	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Степен 4 или повтаряща се степен 3	Преустановете окончателно.
Имуносвързан нефрит	Повишен креатинин в кръвта степен 2	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Повишен креатинин в кръвта степен 3 или 4	Преустановете окончателно.
Имуносвързан панкреатит	Панкреатит степен 2†	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Панкреатит степен 3 или 4	Преустановете окончателно.
Имуносвързана очна токсичност	Очна токсичност степен 2	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Очна токсичност степен 3 или 4	Преустановете окончателно.

Нежелана реакция	Тежест*	Модификация на лечението
Имуносвързани ендокринни нарушения	Симптоматичен хипотиреоидизъм степен 2 или 3 Хипертиреоидизъм степен 2 или 3 Симптоматичен хипофизит степен 2 или 3 Надбъбречна недостатъчност степен 2 Хипергликемия степен 3, свързана със захарен диабет тип 1	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Хипотиреоидизъм степен 4 Хипертиреоидизъм степен 4 Симптоматичен хипофизит степен 4 Надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4 Хипергликемия степен 4, свързана със захарен диабет тип 1	Преустановете окончателно.
Имуносвързан хепатит	Степен 2, аспартатаминотрансфераза (АСАТ) или аланинаминотрансфераза (АЛАТ) > 3 до 5 пъти горната граница на нормата (ГГН) или общ билирубин (ОБ) > 1,5 до 3 пъти ГГН	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Степен 3 или 4, АСАТ или АЛАТ > 5 пъти ГГН или ОБ > 3 пъти ГГН	Преустановете окончателно.
Имуносвързани кожни реакции	Степен 3 Подозирен синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) или токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN)	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Степен 4 Потвърден SJS или TEN	Преустановете окончателно.
Други имуносвързани нежелани реакции	Първа поява на други имуносвързани нежелани реакции степен 2 или степен 3 в зависимост от тежестта и типа на реакциите	Отложете до отзвучаване на нежеланата реакция до степен 0 до 1.
	Миокардит степен 2, 3 или 4 Енцефалит степен 3 или 4 Миозит степен 4 Първа поява на други имуносвързани нежелани реакции степен 4	Преустановете окончателно.
Повтарящи се нежелани реакции	Повтарящи се степен 3 или 4 (с изключение на ендокринни нарушения)	Преустановете окончателно.
Реакции, свързани с инфузията	Степен 2	Инфузията трябва да се прекъсне и може да се възобнови при 50 % от предишната скорост, след като реакциите, свързани с инфузията, отзвучат или отслабнат до степен ≤ 1 , при осигурено непосредствено наблюдение.
	Степен 3 или 4	Преустановете окончателно.

* Степените на токсичност са според критериите за обща терминология за нежелани събития на Националния институт за ракови заболявания, версия 4.03 (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03, NCI CTCAE V4.03).

† Препоръчва се продължително клинично проследяване при асимптоматичен панкреатит или повишаване на нивата на панкреатичен ензим/липаза, но не се налага временно преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага модификация на лечението със сугемалимаб при пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст) (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не се налага модификация на лечението със сугемалимаб при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Сугемалимаб не е проучен при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Сугемалимаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се налага модификация на лечението със сугемалимаб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Сугемалимаб не е проучен при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Сугемалимаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на сугемалимаб при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Sejemly е само за интравенозно приложение.

След разреждане сугемалимаб се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 60 минути.

Сугемалимаб не трябва се прилага интравенозно струйно или като болус инжекция. За овладяването на реакции, свързани с инфузията, вижте Таблица 1.

Първо се прилага разределеният разтвор на сугемалимаб, последвано от химиотерапия. Химиотерапията може да започне 30 минути след завършване на приложението на сугемалимаб.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Имуносвързани нежелани реакции

При пациенти, получаващи сугемалимаб, възникват имуносвързани нежелани реакции, включително сериозни случаи и случаи с летален изход. Имуносвързани нежелани реакции могат да възникнат след преустановяване на лечението. При клинични проучвания повечето имуносвързани нежелани реакции са обратими и се овладяват с прекъсване на лечението със

сугемалимаб, приложение на кортикостероиди и/или поддържаща грижа. Имуносвързани нежелани реакции, повлияващи повече от една органна система, могат да възникнат спонтанно.

При съмнение за имуносвързани нежелани реакции осигурете адекватна оценка за потвърждаване на етиологията и изключване на други причини. На базата на тежестта на нежеланата реакция отложете или окончателно преустановете лечението със сугемалимаб и обмислете приложение на кортикостероиди. При подобрение до степен 1 или 0 започнете постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите и продължете да намалявате дозата най-малко 1 месец. Възобновете лечението със сугемалимаб, ако нежеланата реакция остане от степен 1 или 0 след постепенното намаляване на дозата на кортикостероидите. Ако възникне друг епизод на тежка нежелана реакция, преустановете окончателно лечението със сугемалимаб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Имуносвързан пневмонит

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързан пневмонит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на пневмонит. При съмнение за пневмонит той трябва да бъде потвърден с рентгенографско образно изследване, за да се изключат други причини. При пневмонит степен 2 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. При подобрение на симптомите до степен 0 или 1 дозата на кортикостероида трябва постепенно да се намали в продължение на най-малко 1 месец. Лечението със сугемалимаб може да се възобнови, ако събитието остане от степен 0 до 1 след постепенното намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при тежък (степен 3), животозастрашаващ (степен 4) или повтарящ се умерен (степен 2) пневмонит (вж. точка 4.2) и да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Имуносвързани кожни реакции

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързани тежки кожни реакции (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват при съмнение за тежки кожни реакции и трябва да се изключат други причини. При кожни реакции степен 3 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи до отзвучаване до степен 0 до 1 и да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при кожни реакции степен 4 и трябва да се приложат кортикостероиди.

При пациенти, получаващи PD-1/PD-L1 имунни чекпойнт инхибитори се съобщава за случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). При подозрения за SJS или TEN лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и пациентът да се насочи към специализирано звено за оценка на лечението. При потвърден SJS или TEN, лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

Употребата на сугемалимаб трябва да се обмисли внимателно при пациенти, които преди това са получавали тежки или животозастрашаващи кожни нежелани реакции при предходно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

Имуносвързан колит

При пациенти, получаващи монотерапия със сугемалимаб, се съобщава за имуносвързан колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на колит и трябва да се изключат други причини. При колит степен 2 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. При колит степен 3 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. Лечението със сугемалимаб може да се възобнови, ако събитието остане от степен 0 до 1 след постепенното намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при животозастрашаващ (степен 4) или повтарящ се колит степен 3 (вж. точка 4.2) и да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Имуносвързан хепатит

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързан хепатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за отклонения в резултатите от изследванията на чернодробната функция преди лечението и, ако е клинично показано, по време на лечението със сугемалимаб. При хепатит степен 2 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. Лечението със сугемалимаб може да се възобнови, ако събитието остане от степен 0 или 1 след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при тежък (степен 3) или животозастрашаващ (степен 4) хепатит (вж. точка 4.2) и да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Имуносвързан нефрит

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързан нефрит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за отклонения в резултатите от изследванията на бъбречната функция преди лечението и периодично по време на лечението със сугемалимаб и да бъдат лекувани, както се препоръчва. При нефрит степен 2 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. При нефрит степен 2 лечението със сугемалимаб може да се възобнови, ако събитието остане от степен 0 до 1 след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при тежък (степен 3) или животозастрашаващ (степен 4) нефрит (вж. точка 4.2) и да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Имуносвързани ендокринопатии

При пациенти, получаващи лечение със сугемалимаб, се съобщава за имуносвързани ендокринопатии, включително хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм, тиреоидит, захарен диабет, надбъбречна недостатъчност и хипофизит (вж. точка 4.8).

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за тиреоидни нарушения, включително хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм и тиреоидити. Те могат да възникнат по време на лечението; следователно пациентите трябва да се проследяват за промени в тиреоидната функция и клинични признаци и симптоми на тиреоидни нарушения (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано на базата на клинична оценка).

При симптоматичен хипотиреозидизъм лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и при необходимост да се започне заместителна терапия с тироксин. При симптоматичен хипертиреозидизъм лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и при необходимост да се започне лечение с антитиреоидно лекарство. Лечението със сугемалимаб може да се възобнови, когато симптомите са контролирани и тиреоидната функция се подобрява. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при животозастрашаващ (степен 4) хипотиреозидизъм и хипертиреозидизъм (вж. точка 4.2).

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за захарен диабет тип 1. Пациентите трябва да се проследяват за хипергликемия или други признаци и симптоми на диабет и да се лекуват с инсулин, ако е клинично показано. При захарен диабет тип 1, свързан с хипергликемия степен 3, лечението със сугемалимаб трябва да се отложи. Лечението със сугемалимаб може да се възобнови, ако е постигнат метаболитен контрол при заместителна терапия с инсулин. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при захарен диабет тип 1, свързан със животозастрашаваща (степен 4) хипергликемия (вж. точка 4.2).

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за надбъбречна недостатъчност. При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава също и за хипофизит. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност или хипофизит (включително хипопитуитаризъм) и трябва да се изключат други причини. При надбъбречна недостатъчност степен 2 или при хипофизит степен 3 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи (вж. точка 4.2) и може да се възобнови, ако събитието се подобри до степен 0 или 1. Трябва да се приложат кортикостероиди за лечение на надбъбречна недостатъчност или

хипофизит и друга хормонална заместителна терапия (като тироксин при пациенти с хипофизит), както е клинично показано. Функцията на хипофизата и хормоналните нива трябва да се проследяват, за да се гарантира правилно хормонално заместване. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4 и при хипофизит степен 4.

Имуносвързан миозит

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързан миозит с много ниска честота или забавено начало на симптомите (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за потенциален миозит и трябва да се изключат други причини. Ако даден пациент развие признаци и симптоми на миозит, трябва да се осъществи непосредствено наблюдение и пациентът незабавно да се насочи към специалист за оценка и лечение. На базата на тежестта на нежеланата реакция отложете или преустановете окончателно лечението със сугемалимаб (вж. точка 4.2). При миозит степен 2 трябва да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. При миозит степен 3 или 4 трябва да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Имуносвързан миокардит

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързан миокардит (вж. точка 4.8). Проследявайте пациентите при съмнение за миокардит и изключете други причини. При подозрения за миокардит лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и незабавно да се започне лечение с кортикостероиди за системно приложение при доза 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, както и да се предприеме незабавна кардиологична консултация с пълен диагностичен преглед съгласно съвременните клинични насоки. След поставяне на диагноза миокардит лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при миокардит степен 2, 3 или 4 (вж. точка 4.2)

Имуносвързан панкреатит

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързан панкреатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми, показателни за остър панкреатит, и за повишения на серумната амилаза или липаза. При панкреатит степен 2 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. При панкреатит степен 2 лечението със сугемалимаб може да се възобнови, ако събитието остане от степен 0 до 1 след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при тежък (степен 3) или животозастрашаващ (степен 4) панкреатит (вж. точка 4.2) и да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Имуносвързана очна токсичност

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за имуносвързана очна токсичност (вж. точка 4.8). При очна токсичност степен 2 лечението със сугемалимаб трябва да се отложи и да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. При очна токсичност степен 2 лечението със сугемалимаб може да се възобнови, ако събитието остане от степен 0 до 1 след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението със сугемалимаб трябва да се преустанови окончателно при тежка (степен 3) или животозастрашаваща (степен 4) очна токсичност (вж. точка 4.2) и да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Други имуносвързани нежелани реакции

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за други имуносвързани нежелани реакции, включително имуносвързани стомашно-чревни нарушения, имуносвързан артрит, имуносвързана панцитопения/бицитопения, имуносвързан менингоенцефалит/енцефалит, имуносвързан синдром на Guillain-Barre/демиелинизация и имуносвързана рабдомиолиза/миопатия (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се проследяват при съмнение за имуносвързани нежелани реакции и да се направи адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. На базата на тежестта на нежеланата реакция отложете или преустановете окончателно

лечението със сугемалимаб (вж. точка 4.2). При имуносвързани нежелани реакции степен 2 трябва да се приложи преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент. При нежелани реакции степен 3 или 4 трябва да се приложи метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден или еквивалент.

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, получаващи сугемалимаб, се съобщава за реакции, свързани с инфузията, включително анафилактична реакция, хиперхидроза, пирексия, втрисане, еритем и обрив (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват внимателно за клинични признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, и да бъдат лекувани, както се препоръчва в точка 4.2.

Пациенти, изключени от клиничните проучвания

Пациенти със следните състояния са изключени от клиничните проучвания: активно автоимунно заболяване; получаващи имуносупресивно лечение; приложение на жива вирусна ваксина в рамките на 28 дни от началото на лечението по проучването; инфекция с HIV, инфекция с вируса на хепатит В или хепатит С; анамнеза за интерстициална белодробна болест или идиопатична белодробна фиброза.

Натрий

Това лекарство съдържа 51,6 mg натрий на доза 1 200 mg и 64,5 mg натрий на доза 1 500 mg, които са еквивалентни на 2,58 % и 3,23 % от препоръчителния максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен. Въпреки това, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор се използва за разреждане на Sejemly преди приложение и това трябва да се вземе предвид в контекста на дневния прием на натрий на пациента.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 4,08 mg полисорбат 80 във всяка доза от 1 200 mg и 5,10 mg полисорбат 80 във всяка доза от 1 500 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Карта на пациента

Всички лекари, прилагащи сугемалимаб, трябва да са запознати с информацията за лекарствите и насоките за лечение. Лекарят трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията със сугемалимаб. На пациента ще бъде предоставена карта на пациента и ще бъде инструктиран от лекаря да носи картата по всяко време.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални фармакокинетични (ФК) проучвания за взаимодействията със сугемалимаб. Тъй като сугемалимаб се очисти от кръвообращението чрез катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти.

Употребата на кортикостероиди за системно приложение или имуносупресори преди започване на лечение със сугемалимаб трябва да се избягва поради потенциалното им въздействие върху фармакодинамичната активност и ефикасността на сугемалимаб. Кортикостероиди за системно приложение или други имуносупресори обаче може да се използват след започване на лечение със сугемалимаб за лечение на имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват бременност по време на лечението със сугемалимаб. Жените с детероден потенциал, получаващи сугемалимаб, трябва да използват надеждни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза сугемалимаб (вж. по-долу и точка 5.3).

Бременност

Липсват данни от употребата на сугемалимаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания със сугемалимаб за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни. Доказано е, обаче, че блокирането на PD-L1 сигналния път при миши модели на бременност нарушава толеранса към фетуса и увеличава феталната загуба.

Сугемалимаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали сугемалимаб се екскретира в кърмата. Тъй като е известно, че антителата могат да се екскретират в кърмата, не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията със сугемалимаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със сугемалимаб за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможните ефекти на сугемалимаб върху фертилитета. Данните от проучванията при животни не показват забележими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сугемалимаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти се съобщава за умора след приложение на сугемалимаб (вж. точка 4.8). Пациентите, които изпитват умора, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не използват машини, докато симптомите отшумят.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на сугемалимаб в комбинация с химиотерапия е оценена при 435 пациенти, получаващи 1 200 mg на всеки 3 седмици при клинични проучвания при различните видове тумори.

Честотата на нежеланите реакции при тази пациентска популация е 95,6 %. Най-честите нежелани реакции (≥ 10 %) са анемия (77,5 %), повишена аспартатаминотрансфераза (34,0 %), повишена аланинаминотрансфераза (32,0%), обрив (26,2 %), хиперлипидемия (21,6 %), хипергликемия (18,4 %), хипонатриемия (16,8 %), хипокалиемия (15,6 %), протеинурия (14,0 %), коремна болка (13,8 %), умора (13,3 %), артралгия (12,2 %), хипоестезия (11,5 %), хипотиреоидизъм (10,3 %) и хипокалциемия (10,1 %).

Честотата на нежеланите реакции степен ≥ 3 при тези пациенти е 33,1 %. Най-честите нежелани реакции степен ≥ 3 (> 1 %) са анемия (17,5 %), хипонатриемия (4,4 %), хипокалиемия (3,0 %), хиперлипидемия (2,3 %), повишена амилаза (2,1 %), нарушена чернодробна функция (1,8 %), хипергликемия (1,6 %), умора (1,4 %), обрив (1,4 %), повишена алкална фосфатаза в кръвта (1,1 %) и пневмонит (1,1 %).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при клинични проучвания на сугемалимаб в комбинация с химиотерапия или сугемалимаб като монотерапия са изброени в Таблица 2. Тези реакции са представени по системо-органен клас и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на честотата.

Таблица 2. Нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	анемия
Нечести	хемолитична анемия [#] , имуносвързана панцитопения/бицитопения*
Нарушения на имунната система	
Нечести	анафилактична реакция, васкулит, позитивен за антинеутрофилни цитоплазмени антитела [#]
Ендокринни нарушения	
Много чести	хипотиреоидизъм
Чести	хипертиреоидизъм
Нечести	имуносвързан хипофизит*, надбъбречна недостатъчност, имуномедиран тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	хиперлипидемия ^a , хипергликемия ^b , хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия ^b
Чести	хиперурикемия ^г , хипохлоремия ^д , хипомагнезиемия, захарен диабет
Нечести	дислипидемия
Нарушения на нервната система	
Много чести	хипоестезия ^c
Чести	периферна невропатия
Нечести	имуносвързан енцефалит, имуносвързан синдром на Guillain-Barre/демиелинизация*
Нарушения на очите	
Чести	конюнктивит, сухота в очите
Сърдечни нарушения	
Чести	тахикардия ^ж
Нечести	имуномедиран миокардит
Съдови нарушения	
Чести	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	пневмонит ^з
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	коремна болка ^и
Чести	стоматит ^й , сухота в устата
Нечести	панкреатит, проктит, колит [#]
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	нарушена чернодробна функция, хепатит ^к
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^л
Чести	хипопигментация на кожата ^м
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	артралгия
Чести	миалгия, болка в костите
Нечести	миозит [#] , имуномедиран артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести	протеинурия ^н
Чести	нефрит ^о
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора

Изследвания	
Много чести	повишена аспартатаминотрансфераза, повишена аланинаминотрансфераза
Чести	повишен креатинин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена амилаза, повишен билирубин в кръвта ^п , повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта, понижен тиреостимулиращ хормон в кръвта ^р , повишени трансаминази, повишена креатин фосфокиназа МВ в кръвта, понижен свободен тироксин, повишен свободен трийодтиронин, повишена липаза
Нечести	повишен тропонин Т, понижен кортизол
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести	реакция, свързана с инфузията
#Честотата е оценена на базата на честотата при проучване с монотерапия със сугемалимаб. *Групирані термини, които се отнасят за имуносвързана нежелана реакция като ефект на класа лекарства. При клиничните проучвания на сугемалимаб в комбинация с химиотерапия са наблюдавани само миелосупресия, намален кортикотропин в кръвта и нефрит съответно при имуносвързана панцитопения/бицитопения, хипофизит и синдром на Guillain-Barre/демиелинизация. Следните термини представят по-скоро група свързани събития, които описват заболяване, отколкото единично събитие: - Хиперлипидемия (хиперлипидемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, повишени триглицериди в кръвта) - Хиперглицемия (хиперглицемия, повишена глюкоза в кръвта) - Хипокалциемия (хипокалциемия, понижен калций в кръвта) - Хиперурикемия (хиперурикемия, повишена пикочна киселина в кръвта) - Хипохлоремия (хипохлоремия, понижен хлорид в кръвта) - Хипоестезия (хипоестезия, анестезия) - Тахикардия (тахикардия, синусова тахикардия, суправентрикуларна тахикардия, атриална тахикардия, атриална фибрилация, вентрикуларна фибрилация) - Пневмонит (пневмонит, имуномедирана белодробна болест, интерстициална белодробна болест) - Коремна болка (коремна болка, коремен дискомфорт, подуване на корема, болка в горната част на корема) - Стоматит (стоматит, афти) - Хепатит (хепатит, имуномедирано чернодробно нарушение, имуномедиран хепатит, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, чернодробна недостатъчност) - Обрив (обрив, макулопапулозен обрив, екзема, еритем, дерматит, акнеиформен дерматит, еритематозен обрив, пруритичен обрив, уртикария, пруритус, имуномедиран дерматит) - Хипопигментация на кожата (хипопигментация на кожата, депигментация на кожата, левкодерма) - Протеинурия (протеинурия, наличие на белтък в урината) - Нефрит (нефрит, бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, остро бъбречно увреждане) - Повишен билирубин в кръвта (повишен неконюгиран билирубин в кръвта, повишен конюгиран билирубин) - Повишен тироксин (повишен тироксин, повишен свободен тироксин)	

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните имуносвързани нежелани реакции са базирани на информация от 435 пациенти, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия при клинични проучвания. Насоките за лечение при тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Имуносвързани нежелани реакции

Имуносвързан хипотиреоидизъм

Имуносвързан хипотиреоидизъм се съобщава при 14,3 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Повечето събития са от степен 1 или 2 по тежест, съобщени съответно при 9,2 % и 4,8 % от пациентите. Хипотиреоидизъм степен 3 се съобщава при 0,2 % от пациентите. Няма съобщения за сериозен хипотиреоидизъм. Събития, довели до прекъсване или преустановяване на лечението, се съобщават съответно при 0,9 % и 0,2 % от

пациентите. Медианата на времето до появата е 112 дни (диапазон: 16 до 607 дни), а медианата на продължителността е 83 дни (диапазон: 1⁺ до 857⁺ ден(дни))

Имуносвързан хипертиреоидизъм

Имуносвързан хипертиреоидизъм се съобщава при 9,4 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 и 2 по тежест, съобщени съответно при 8,7 % и 0,7 % от пациентите. Няма сериозни събития или събития, довели до прекъсване или преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 91 дни (диапазон: 20 до 620 дни), а медианата на продължителността е 44 дни (диапазон: 10 до 484⁺ дни).

Имуносвързан тиреоидит

Имуносвързан тиреоидит се съобщава при 0,5 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 по тежест. Няма сериозни събития или събития, довели до прекъсване или преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 136 дни (диапазон: 105 до 167 дни), а медианата на продължителността не е достигната (диапазон: 736⁺ до 835⁺ дни).

Захарен диабет

Имуносвързан захарен диабет се съобщава при 2,8 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Повечето събития са от степен 1 по тежест, съобщени при 2,3 % от пациентите. Събития степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 0,2 % от пациентите. Няма сериозни събития или събития, довели до прекъсване или преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 154 дни (диапазон: 43 до 635 дни), а медианата на продължителността е 41 дни (диапазон: 2 до 307⁺ дни).

Имуносвързан хипофизит

Имуноусвързан хипофизит се съобщава при 0,9 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 по тежест. Няма сериозни събития или събития, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 240,5 дни (диапазон: 112 до 754 дни), а медианата на продължителността не е достигната (диапазон: 13⁺ до 478⁺ дни).

Имуносвързана надбъбречна недостатъчност

Имуносвързана надбъбречна недостатъчност се съобщава при 0,2 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събитието възниква само при един пациент, то е от степен 1 по тежест и не води нито до прекъсване, нито до преустановяване на лечението.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Имуносвързани кожни нежелани реакции (с изключение на тежки) се съобщават при 10,6 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 и 2 по тежест и се съобщават съответно при 7,1 % и 3,4 % от пациентите.

Имуносвързана кожна нежелана реакция (с изключение на тежка), водеща до прекъсване на лечението, се съобщава при 0,9 % от пациентите. Няма сериозни събития или събития, водещи до преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 158 дни (диапазон: 3 до 990 дни), а медианата на продължителността е 31 дни (диапазон: 1 до 950⁺ дни).

Имуносвързана тежка кожна нежелана реакция се съобщава при 1,6 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Сериозни събития се съобщават при 0,5 % от пациентите, събития, водещи до прекъсване на лечението, се съобщават при 0,9 % от пациентите и събития, водещи до преустановяване на лечението, се съобщават при 0,5 % от пациентите. Медианата на времето до появата е 312 дни (диапазон: 19 до 738 дни), а медианата на продължителността е 95 дни (диапазон: 12 до 522⁺ дни).

Имуносвързан хепатит

Имуносвързан хепатит се съобщава при 9,7 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събития степен 1, 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 5,7 %, 3,7 %, 0,7 % и 0,1 % от пациентите.

1,4 %, 2,3 % и 0,2 % от пациентите. Сериозни събития се съобщават при 2,5 % от пациентите. Събития, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението, се съобщават съответно при 2,3 % и 1,6 % от пациентите. Медианата на времето до появата е 53 дни (диапазон: 1 до 717 дни), а медианата на продължителността е 25 дни (диапазон: 2 до 777⁺ дни).

Имуносвързан панкреатит

Имуносвързан панкреатит се съобщава при 3,4 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събития степен 1, 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 1,6 %, 0,7 %, 0,9 % и 0,2 % от пациентите. Сериозни събития се съобщават при 0,2 % от пациентите. Събития, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението, се съобщават при 0,5 % от пациентите. Няма съобщения за събития, водещи до преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 42 дни (диапазон: 20 до 629 дни), а медианата на продължителността е 53 дни (диапазон: 2 до 958⁺ дни).

Имуносвързан пневмонит

Имуносвързан пневмонит се съобщава при 3,0 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събития степен 1, 2, 3 и 5 се съобщават съответно при 0,2 %, 1,6 %, 0,9 % и 0,2 % от пациентите. Сериозни събития се съобщават при 2,1 % от пациентите. Събития, довели до прекъсване или преустановяване на лечението, се съобщават съответно при 1,1 % и 1,8 % от пациентите. Медианата на времето до появата е 165 дни (диапазон: 6 до 903 дни), а медианата на продължителността е 229 дни (диапазон: 18 до 558⁺ дни).

Имуносвързан миозит

Имуносвързан миозит се съобщава при 2,5 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 и 2 по тежест и се съобщават съответно при 0,9 % и 1,6 % от пациентите. Събития, довели до прекъсване на лечението, се съобщават при 0,2 % от пациентите. Няма сериозни събития или събития, довели до преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 135 дни (диапазон: 3 до 649 дни), а медианата на продължителността е 42 дни (диапазон: 2 до 655⁺ дни).

Имуносвързан колит

Имуносвързан колит се съобщава при 2,5 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 и 2 по тежест и се съобщават съответно при 1,1 % и 1,4 % от пациентите. Събития, водещи до прекъсване на лечението, се съобщават при 0,2 % от пациентите. Няма съобщения за сериозни събития или събития, водещи до преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 103 дни (диапазон: 1 до 682 дни), а медианата на продължителността е 9 дни (диапазон: 2 до 445⁺ дни).

Имуносвързан миокардит

Имуносвързан миокардит се съобщава при 2,1 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 и 2 по тежест и се съобщават съответно при 1,1 % и 0,9 % от пациентите. Сериозни събития се съобщават при 0,7 % от пациентите. Събития, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението, се съобщават съответно при 1,1 % и 0,2 % от пациентите. Медианата на времето до появата е 221 дни (диапазон: 41 до 442 дни), а медианата на продължителността е 23 дни (диапазон: 1 до 429⁺ дни).

Имуносвързан нефрит

Имуносвързан нефрит (включително бъбречна недостатъчност) се съобщава при 1,8 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събития степен 1, 2 и 3 се съобщават съответно при 0,9 %, 0,2 % и 0,7 % от пациентите. Сериозни събития се съобщават при 0,9 % от пациентите. Събития, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението, се съобщават съответно при 0,5 % и 0,2 % от пациентите. Медианата на времето до появата е 227,5 дни (диапазон: 26 до 539 дни), а медианата на продължителността е 51,5 дни (диапазон: 5 до 543⁺ дни).

Имуносвързана очна токсичност

Имуносвързана очна токсичност се съобщава при 1,4 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 и 2 по тежест и се съобщават съответно при 0,7 % и 0,7 % от пациентите. Няма съобщения за сериозни събития. Събития, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението, се съобщават съответно при 0,5 % и 0,2 % от пациентите. Медианата на времето до появата е 235,5 дни (диапазон: 137 до 482 дни), а медианата на продължителността е 9,5 дни (диапазон: 1 до 181 дни).

Имуносвързани нарушения на горните отдели на стомашно-чревния тракт

Имуносвързани нарушения на горните отдели на стомашно-чревния тракт се съобщават при 0,9 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събития степен 1, 2 и 3 се съобщават съответно при 0,5 %, 0,2 % и 0,2 % от пациентите. Сериозни събития се съобщават при 0,2 % от пациентите. Няма съобщения за събития, водещи до прекъсване или преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 146 дни (диапазон: 82 до 204 дни), а медианата на продължителността е 385 дни (диапазон: 42 до 710 дни).

Имуносвързан артрит

Имуносвързан артрит се съобщава при 0,9 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Всички събития са от степен 1 и 2 по тежест и се съобщават съответно при 0,2 % и 0,7 % от пациентите. Няма съобщения за сериозни събития. Събития, водещи до прекъсване на лечението, се съобщават при 0,5 % от пациентите. Няма съобщения за събития, довели до преустановяване на лечението. Медианата на времето до появата е 173,5 дни (диапазон: 96 до 257 дни), а медианата на продължителността е 98 дни (диапазон: 50 до 958⁺ дни).

Имуносвързана панцитопения/бицитопения

Имуносвързана панцитопения/бицитопения се съобщава при 0,2 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събитието възниква само при един пациент, то е от степен 4 по тежест и сериозно, но не води до прекъсване или преустановяване на лечението.

Имуносвързан менингоенцефалит/енцефалит

Имуносвързан менингоенцефалит/енцефалит се съобщава при 0,2% от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събитието възниква само при един пациент, то е от степен 2 по тежест и води до преустановяване на лечението.

Имуносвързан синдром на Guillain-Barre/демиелинизация

Имуносвързан синдром на Guillain-Barre/демиелинизация се съобщава при 0,2% от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събитието възниква само при един пациент, то е от степен 2 по тежест и сериозно, но не води до прекъсване или преустановяване на лечението.

Имуносвързана рабдомиолиза/миопатия

Имуносвързана рабдомиолиза/миопатия се съобщава при 0,2% от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Събитието възниква само при един пациент, то е от степен 2 по тежест и води до прекъсване на лечението.

Реакции, свързани с инфузията

Нежелани реакции, свързани с инфузията, се съобщават при 4,4 % от пациентите, лекувани със сугемалимаб в комбинация с химиотерапия. Съобщените събития са съответно реакция, свързана с инфузията (0,9%), анафилактична реакция (0,7 %), хиперхидроза (0,5 %), пирексия (0,5 %), еритем, обрив, макулопапулозен обрив, депигментация на кожата, нарушение на кожата, подуване на кожата, втрисане, периферен едем, болезненост, гадене, задържане на дишането и дразнене на гърлото (всяко при 0,2 %).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за събития на предозиране на сугемалимаб при клинични проучвания. В случай на предозиране пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение, както е продиктувано от клиничния статус на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, инхибитори на PD-1/PD-L1 (рецептор за програмирана клетъчна смърт-1/лиганд на рецептора за програмирана клетъчна смърт-1), АТС код: L01FF11.

Механизъм на действие

Сугемалимаб е изцяло човешко моноклонално антитяло – имуноглобулин G4. То се свързва специфично с лиганда на рецептора за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-L1), като по този начин блокира връзката му с PD-1. PD-L1, когато е експресиран върху туморни клетки и тумор-инфилтриращи имунни клетки, може да допринесе за инхибирането на антитуморен имунен отговор. Свързването на PD-L1 с PD-1 и CD80 (B7.1) рецепторите, намиращи се върху Т-клетките и антиген-представящите клетки, потиска цитотоксичната Т-клетъчна активност, Т-клетъчната пролиферация и производството на цитокини. Блокирането на PD-L1/PD-1 и PD-L1/CD80 взаимодействията прекъсва инхибирането на имунните отговори, без да индуцира антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на сугемалимаб в комбинация с химиотерапия на базата на платина при лечението на възрастни на възраст ≥ 18 години с хистологично или цитологично потвърден метастатичен (IV-ти стадий) сквамозен или несквамозен НДРБД без сенсibiliзиращи EGFR мутации, ALK фузии, ROS1 или RET транслокации е проучена в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (GEMSTONE-302). Освен тестването за EGFR мутационен статус при участниците с несквамозен НДРБД, тестването за геномни туморни аберации/онкогенни драйвъри не е задължително при включване. Участниците е трябвало да предоставят фиксирана с формалин тъканна проба за PD-L1 анализ. PD-L1 експресията е оценена имунохистохимично в централна лаборатория с използване на анализа Ventana PD-L1 (SP263) при анализ с автостейнер BenchMark (Roche Tissue Diagnostics, Oro Valley, AZ, САЩ) съгласно указанията на производителя. Участниците са изключвани, ако са с анамнеза за автоимунно заболяване, системно приложение на имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизацията и наличие на активни и нелекувани метастази в ЦНС.

Първичната крайна точка в това проучване е преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS), оценена от изследователя по RECIST v1.1. Вторичните крайни точки включват общата преживяемост (overall survival, OS), PFS при участници с PD-L1 експресия ≥ 1 % (оценена от изследователите по RECIST v1.1), честотата на обективен отговор (objective response rate, ORR), оценена от изследователите по RECIST v1.1, и продължителността на отговор (duration of response, DoR). Грешката тип 1 се контролира с помощта на

последователен метод на тестване в реда PFS, OS, PFS при участници с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и ORR.

Общо 479 участници са рандомизирани (2:1) да получават:

- при сквамозен НДРБД, сугемалимаб 1 200 mg с карбоплатин AUC = 5 mg/ml/min и паклитаксел 175 mg/m² интравенозно, прилагани на всеки 3 седмици за до 4 цикъла, последвано от сугемалимаб 1 200 mg на всеки 3 седмици
 - при несквамозен НДРБД, сугемалимаб 1 200 mg с карбоплатин AUC = 5 mg/ml/min и пеметрексед 500 mg/m² интравенозно, прилагани на всеки 3 седмици за до 4 цикъла, последвано от сугемалимаб 1 200 mg и пеметрексед 500 mg/m² на всеки 3 седмици
- или
- плацебо плюс същите режими на химиотерапия на базата на платина при сквамозен и несквамозен НДРБД като при групата, получаваща сугемалимаб за до 4 цикъла; след това последвано от плацебо при сквамозен НДРБД или плацебо плюс пеметрексед при несквамозен НДРБД.

Максималната продължителност на лечението със сугемалимаб или плацебо е 35 цикъла (приблизително 2 години) или до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност, оттегляне на информираното съгласие, смърт или други причини, предвидени в протокола.

Участници, получаващи плацебо плюс химиотерапия, с ретгенографска прогресия на заболяването, потвърдена от изследователя, са могли да бъдат прехвърлени да получават монотерапия със сугемалимаб.

През първата година на периода на лечение оценки на образни изследвания се извършват на 6-тата седмица и на 12-тата седмица след първата доза и след това на всеки 9 седмици; след 1 година: оценки на образни изследвания се извършват на всеки 12 седмици до прогресия на заболяването, загуба за проследяване, смърт или край на проучването, което настъпи най-напред.

Всички участници са от азиатски произход и с НДРБД IV-ти стадий; медианата на възрастта е 63,0 години; 80,0 % са от мъжки пол; 73,3 % са бивши или настоящи пушачи; 38,8 % са ≥ 65 години; 40,1 % са със сквамозен НДРБД; 59,9 % са с несквамозен НДРБД; 60,8% са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ от тумора; 11,9 % са с чернодробни метастази на изходно ниво; 14,0 % са с мозъчни метастази на изходно ниво; 82,5 % са с функционален статус 1 по скалата ECOG.

Медианата на продължителността на лечението е 10 цикъла (диапазон 1 до 49) с медиана на продължителността 7,15 месеца при лечение със сугемалимаб спрямо 6 цикъла (диапазон 1 до 44) с медиана на продължителността 4,6 месеца при лечение с плацебо. Резултатите за ефикасност от проучването GEMSTONE-302 са обобщени в Таблица 3, на Фигура 1 и Фигура 2.

Таблица 3. Резултати за ефикасност от проучването GEMSTONE-302

	Сугемалимаб в комбинация с химиотерапия, базирана на платина (n = 320)	Плацебо в комбинация с химиотерапия (n = 159)
Крайна точка за ефикасност		
Преживяемост без прогресия (PFS)*		
Брой (%) участници със събитие	223 (69,7 %)	135 (84,9 %)
Медиана в месеци (95 % CI)	9,0 (7,4; 10,8)	4,9 (4,8; 5,1)
Коефициент на риск (95 % CI) [†]	0,48 (0,39; 0,60)	
p-стойност [‡]	< 0,0001	
Обща преживяемост (OS)		
Брой (%) участници със събитие	156 (48,8 %)	97 (61,0 %)
Медиана в месеци (95 % CI) [¶]	25.4 (20.1; NR)	16.9 (12.8; 20.7)

	Сугемалимаб в комбинация с химиотерапия, базирана на платина (n = 320)	Плацебо в комбинация с химиотерапия (n = 159)
Крайна точка за ефикасност		
Коефициент на риск (95 % CI) [†]	0,65 (0,50; 0,84)	
p-стойност [†]	0,0008	
Честота на обективен отговор*		
ORR n (%) (95 % CI)	203 (63,4 %) (57,9; 68,7)	64 (40,3 %) (32,6; 48,3)
p-стойност [§]	< 0,0001	

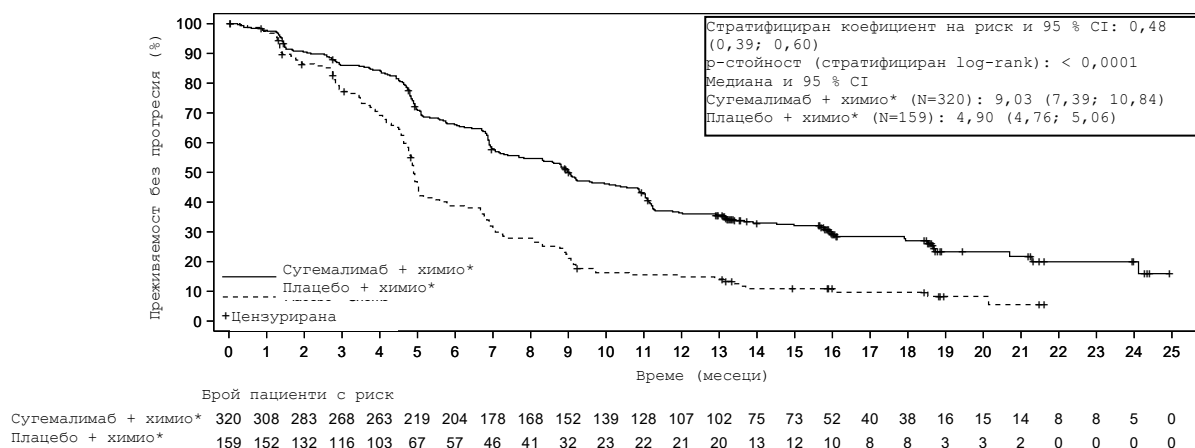
CI = доверителен интервал, ORR= честота на обективен отговор

* Оценено от изследователя

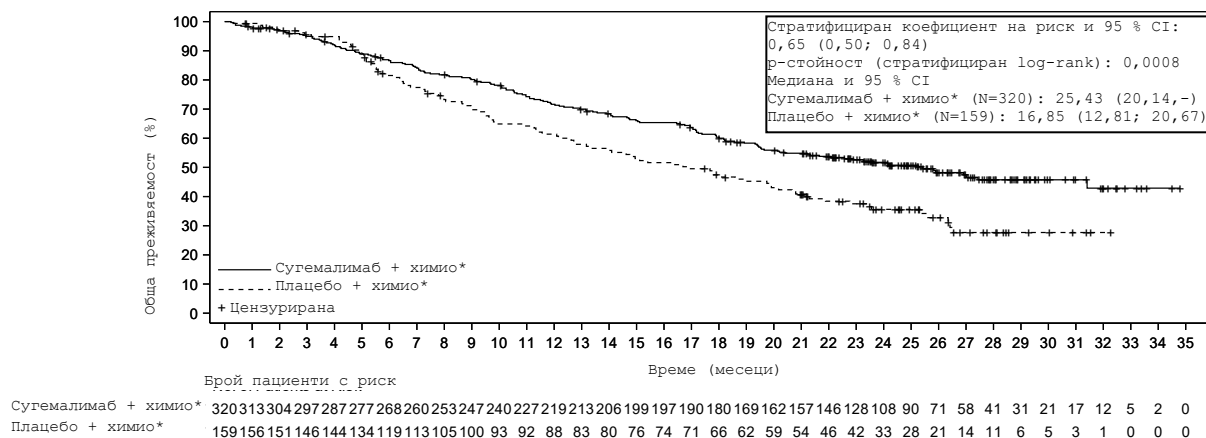
[†] Коефициентът на риск (HR) е базиран на стратифицирания модел на Сох. Р-стойността е базирана на стратифицирания логаритмично преобразуван ранков (log-rank) тест. 3-те фактора на стратификация са функционален статус по скалата ECOG, PD-L1 и хистологичен тип от рандомизацията. Вижте по-долу за допълнително обяснение на хистологичния тип.

[§] Р-стойност, базирана на теста на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по функционален статус по скалата ECOG, хистологичен тип и PD-L1 от рандомизацията[†]

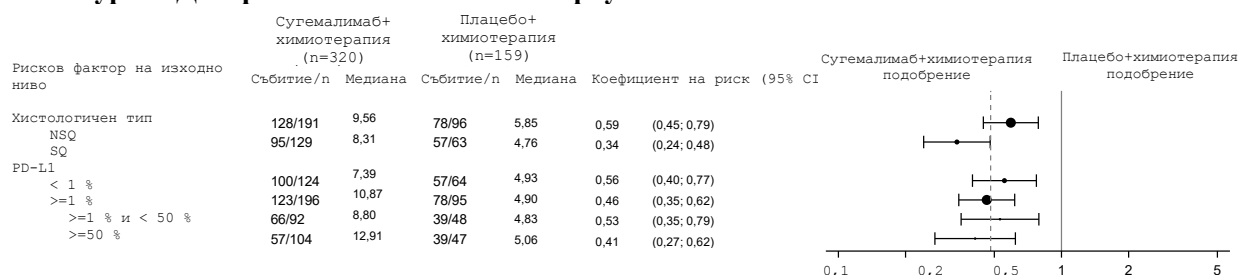
Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия, оценена от изследователя – ИТТ популация – проучване GEMSTONE-302



Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост – ИТТ популация – проучване GEMSTONE-302



Фигура 3. Диаграма на Forest за PFS – проучване GEMSTONE-302



Забележка: подгруповите анализи не са контролирани за грешка тип 1.

Подгруповият анализ показва подобрене на PFS при лечение със сугемалимаб, независимо от хистологичния подтип и PD-L1, експресия, съответстваща на общата intent-to-treat (ITT) популация.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със сугемалимаб в педиатричната популация при лечение на рак на белия дроб (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Имуногенност

В проучването при НДРБД фаза 3 честотата на развитие на антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) е 17 % (53 пациенти), като 9 % (28 пациенти) са ADA, възникнали при лечението. Не се наблюдават доказателства, че ADA оказва влияние върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, данните обаче все още са ограничени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на сугемалимаб е охарактеризирана с използване на популационен ФК анализ, като данните за концентрацията са събрани от 1 002 участници, получавали дози сугемалимаб в диапазона от 3 до 40 mg/kg и фиксирана доза 1 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици.

Абсорбция

Сугемалимаб се прилага чрез интравенозна инфузия и следователно има незабавна и пълна бионаличност.

След проучване с нарастващи единични и многократни дози сугемалимаб (n=29) експозицията на сугемалимаб (AUC и C_{max}) се увеличава приблизително пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 3 mg/kg до 40 mg/kg, включително фиксирана доза 1 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици. След многократни интравенозни инфузии на 1 200 mg на всеки 3 седмици (n=16) има приблизително 2-кратно кумулиране на сугемалимаб (т.е., $R_{acc, C_{max}}$ и $R_{acc, AUC}$ са съответно 1,74 и 2,00).

Разпределение

В съответствие с ограниченото екстраваскуларно разпределение на моноклоналните антитела, обемът на разпределение на сугемалимаб в стационарно състояние (V_{ss}) от популационния ФК анализ е малък, със средногеометричен (CV%) V_{ss} 5,56 l (21 %) при пациенти с НДРБД в IV-ти стадий от проучване GEMSTONE-302.

Биотрансформация

Като анти тяло, сугемалимаб се катаболизира чрез неспецифични пътища; метаболизмът не допринася за неговия клирънс.

Елиминиране

При популационния ФК анализ изчислената средногеометрична стойност (CV%) на общия клирънс (CL) след единична доза е 0,235 l/ден (24,2 %) при пациенти с НДРБД от проучване GEMSTONE-302. В стационарно състояние елиминирането е малко по-ниско от това след единична доза поради таргет-медираната лекарствена диспозиция. Изчислената средногеометрична стойност (CV%) на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$) при популационния ФК модел е приблизително 17,9 дни (25,6 %) в края на цикъл 1 при пациенти с НДРБД от проучване GEMSTONE-302.

Специални популации

Възраст, пол, телесно тегло, тип тумор и статус по отношение на антилекарствени антитела

Популационен ФК анализ показва статистически незначими ковариатни ефекти на възрастта (18-78 години) върху експозицията на сугемалимаб. Ефектът на други ковариати (албумин, пол, антилекарствени антитела и тип тумор) върху системната експозиция на сугемалимаб не се считат за клинично значими. На базата на резултатите от моделиране и симулация при повишаване на дозата до 1 500 mg веднъж на всеки 3 седмици (Q3W) при пациенти с телесно тегло над 115 kg се очаква да се постигнат сравними експозиции с тези на пациентите в основното проучване GEMSTONE-302, при които е прилагана доза 1 200 mg Q3W.

Раса

Ефектът на расата при участници с напреднали солидни тумори (включително НДРБД), получаващи сугемалимаб, е оценен с популационен ФК анализ и не е установено влияние на расата върху ФК на сугемалимаб. По специално, не се наблюдава ФК разлика при лечение със сугемалимаб между участници от азиатски и неазиатски произход.

Чернодробно увреждане

Ефектът на лека степен на чернодробно увреждане върху ФК на сугемалимаб е оценен с използване на популационен ФК анализ. Ковариатният анализ не показва статистически значим ефект на маркерите на чернодробната функция (АСАТ и АЛАТ) върху експозицията на сугемалимаб.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на сугемалимаб е оценен с използване на популационен ФК анализ при участници с лека до умерена степен на бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Бъбречната функция не оказва влияние върху ФК на сугемалимаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания със сугемалимаб за канцерогенност или репродуктивна токсичност .

На базата на оценка на литературни данни PD-L1/PD-1 сигналният път играе роля при бременност, като запазва майчиния имунен толеранс към фетуса. При миши модели на бременност блокирането на PD-L1 сигналния път може да наруши имунния толеранс към фетуса и да повиши спонтанните аборти на фетуси. Няма съобщения в литературата за фетални малформации, свързани с блокиране на PD-L1/PD-1 сигналния път, но са наблюдавани имуносвързани заболявания при мишки с генно изключване (нокаут) на PD-1 и PD-L1 гените. На базата на неговия механизъм на действие феталната експозиция на сугемалимаб може да повиши риска от развитие на имуносвързани нарушения или да промени нормалните имунни отговори.

При 4- и 26-седмични проучвания за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци експозицията на сугемалимаб, прилаган i.v. веднъж седмично, не показва специален риск освен две офталмологични наблюдения при женски индивиди, на които са прилагани високи дози: 1 случай на ретинална депигментация и 1 случай на средно голяма фокална

непрозрачност на роговицата при доза 200 mg/kg, което съответства на приблизително 16 пъти и 18 пъти клиничната AUC при препоръчителната клинична доза при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид
Манитол (E421)
Натриев хлорид
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една и съща интравенозна линия освен упоменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
36 месеца

Разреден лекарствен продукт, приготвен за инфузия

Химична и физична стабилност в периода на употреба са доказани за до 24 часа при 2°C до 8°C и за до 4 часа при стайна температура (до 25°C) от времето на приготвянето. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение в периода на употреба и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е по-продължително от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон от стъкло тип 1 със запушалка от еластомер и синя отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 600 mg сугемалимаб.

Опаковка от 2 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Sejemly се доставя като флакон за еднократна употреба и не съдържа консерванти. Трябва да се използва асептична техника за приготвяне и приложение.

Вижте КХП на лекарствените продукти за химиотерапия на базата на платина и пеметрексед или паклитаксел за начина на приготвяне.

Приготвяне и приложение на Sejemly 600 mg концентрат за инфузионен разтвор

а. Не разклащайте флакона.

б. Доза 1 200 mg

Изтеглете по 20 ml от 2-та флакона (общо 40 ml) Sejemly с помощта на стерилна спринцовка и ги прехвърлете в инфузионен сак 250 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор за обща доза 1 200 mg. Смесете разреждения разтвор с внимателно обръщане. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.

Доза 1500 mg

Изтеглете по 20 ml от 2 флакона и 10 ml от 1 флакон (общо 50 ml) Sejemly с помощта на стерилна спринцовка и ги прехвърлете в инфузионен сак 250 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор за обща доза 1 500 mg. Смесете разреждения разтвор с внимателно обръщане. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.

в. Не прилагайте едновременно с други лекарствени продукти през една и съща инфузионна система. Инфузионният разтвор трябва да се прилага през интравенозна система, съдържаща стерилен вграден филтър с ниска степен на свързване на протеини или с добавен филтър от полиетерсулфон (PES), с размер на порите 0,22 микрона.

г. Оставете разреждения разтвор да достигне стайна температура преди приложение.

д. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CStone Pharmaceuticals Ireland Limited
117-126 Sheriff Street Upper
Dublin 1, D01 YC43
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1833/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 24 юли 2024 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu District
Wuxi, Jiangsu 214092, Китай

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, 8448CN Heerenveen, Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТА

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ ще осигури във всички държави членки, където Sejemly се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациентите/обгрижващите ги лица, които се очаква да предписват и използват Sejemly, да имат достъп до/да им бъде предоставена карта на пациента.

Картата на пациента ще съдържа следните ключови елементи:

- Описание на основните признаци и симптоми на реакциите, свързани с инфузията, и важността на това да уведомяват веднага техния лекуващ лекар при възникване на симптоми.
- Напомняне да носят картата на пациента по всяко време.
- Данни за контакт с лекаря, предписал Sejemly.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 2 ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sejemly 600 mg концентрат за инфузионен разтвор
сугемалимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 600 mg сугемалимаб в 20 ml (30 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов монохидрохлорид, E421, натриев хлорид, E433, вода за инжекции.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
600 mg / 20 ml
2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CStone Pharmaceuticals Ireland Limited
117-126 Sheriff Street Upper, Dublin 1, D01 YC43, Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1833/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sejemly 600 mg концентрат за инфузионен разтвор
сугемалимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 600 mg сугемалимаб в 20 ml (30 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов монохидрохлорид, E421, натриев хлорид, E433, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
600 mg / 20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
i.v. приложение след разреждане
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CStone Pharmaceuticals Ireland Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1833/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Sejemly 600 mg концентрат за инфузионен разтвор сугемалимаб (sugemalimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите със себе си картата на пациента по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sejemly и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Sejemly
3. Как ще Ви бъде прилаган Sejemly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sejemly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Sejemly и за какво се използва

Какво представлява Sejemly

Sejemly съдържа активното вещество сугемалимаб, което е моноклонално антитяло (тип протеин), което се прикрепва към специфична мишена в организма, наречена PD-L1.

За какво се използва Sejemly

Sejemly се използва за лечение на възрастни с един вид рак на белия дроб, наречен „недребноклетъчен рак на белия дроб“, който се е разпространил. Sejemly се използва в комбинация с химиотерапия на базата на платина. Важно е да прочетете листовката на другите противоракови лекарства, които може да получавате.

Как действа Sejemly

PD-L1 се намира върху повърхността на определени туморни клетки и потиска имунната (защитната) система на организма, като по този начин предпазва раковите клетки от атака от страна на имунните клетки. Sejemly се прикрепва към PD-L1 и помага на имунната Ви система да се бори с раковото Ви заболяване.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа това лекарство или защо Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Sejemly

Не използвайте Sejemly

Sejemly не трябва да Ви бъде прилаган, ако сте алергични към сугемалимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Sejemly:

- ако имате автоимунно заболяване (състояние, при което организъмът атакува собствените си клетки);
- ако сте ваксиниран(а) с жива вирусна ваксина през 28-те дни преди започване на лечението;
- ако имате анамнеза за белодробно заболяване, наречено интерстициална белодробна болест или идиопатична белодробна фиброза;
- ако имате или сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително с вируса на хепатит В или хепатит С;
- ако имате инфекция с вируса на човешката имунна недостатъчност (ХИВ) или синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН);
- ако имате чернодробно увреждане;
- ако имате бъбречно увреждане.

Когато Ви прилагат Sejemly, може да получите някои сериозни нежелани реакции. Тези нежелани реакции могат понякога да станат животозастрашаващи и да доведат до смърт. Те може да възникнат по всяко време на лечението или дори седмици и месеци след завършване на лечението Ви:

- Sejemly може да предизвика реакции, свързани с инфузията (като внезапно силно подуване на лицето/гърлото/крайник или анафилаксия).
- Sejemly действа на имунната Ви система и може да предизвика възпаление в някои части на тялото. Възпалението може да причини сериозно увреждане на тялото, а някои възпалителни състояния може да доведат до смърт и се нуждаят от лечение или спиране на приложението на Sejemly. Тези реакции може да включват една или повече органни системи. Това може да доведе до възпаление и загуба на функция на белите дробове, стомаха или червата, кожата, черния дроб, бъбреците, сърдечния мускул, други мускули или хормонални жлези.

За подробности вижте точка 4 – Възможни нежелани реакции. Ако имате някакви свързани симптоми, моля, свържете се с лекаря веднага.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се дава на пациенти на възраст под 18 години, тъй като Sejemly не е изпитван при деца и юноши.

Други лекарства и Sejemly

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате имunosупресивни или други лекарства.

Това включва лекарства, получавани без лекарско предписание, включително билкови лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, не трябва да използвате това лекарство. Говорете с Вашия лекар веднага, ако забременеете, докато сте на лечение със Sejemly.

Контрацепция

Ако сте пациентка, която може да забременее, трябва да използвате надежден метод за контрол на раждаемостта, за да избегнете забременяване, докато сте на лечение със Sejemly и в продължение на 4 месеца след последната доза.

Говорете с Вашия лекар за надеждните методи за контрацепция, които трябва да използвате през това време.

Кърмене

Ако кърмите или планирате да кърмите, с лекаря ще решите дали трябва да използвате лекарството или да кърмите. Не можете да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Сејемлу може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморен(а), не шофирайте и не работете с машини.

Сејемлу съдържа натрий

Това лекарство съдържа 51,6 mg натрий на доза 1 200 mg и 64,5 mg натрий на доза 1 500 mg. Това количество е еквивалентно на 2,58 % и 3,23 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Все пак, преди Сејемлу да Ви бъде приложен, той се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

Сејемлу съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 4,08 mg полисорбат 80 във всяка доза от 1 200 mg и 5,10 mg полисорбат 80 във всяка доза от 1 500 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще Ви бъде прилаган Сејемлу

Какво количество се прилага

Препоръчителната доза Сејемлу е 1 200 mg за лица с тегло 115 kg или по-малко и 1 500 mg за лица с тегло над 115 kg.

Как се прилага лекарството

Сејемлу ще Ви бъде прилаган в болнично заведение или клиника под наблюдението на опитен лекар. Сејемлу ще Ви бъде прилаган чрез инфузия (капково вливане) във вена в продължение на 60 минути на всеки 3 седмици.

Сејемлу се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на Вашия рак на белия дроб; първо ще Ви бъде приложен Сејемлу, последвано от химиотерапия.

Ако сте пропуснали назначено посещение

Много е важно да отидете на всички назначени посещения. Ако сте пропуснали назначено посещение за получаване на Вашето лекарство, направете друго посещение възможно най-скоро.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Когато Ви прилагат Сејемлу, може да получите някои сериозни нежелани реакции (вижте точка 2). Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще Ви обясни рисковете и ползите от лечението Ви.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако получите възпаление в някоя част на тялото, ако получите някои от следните нежелани реакции, или ако те се влошат:

- **Реакции, свързани с инфузията** като втрисане, треперене или повишена температура, кожни проблеми като сърбеж или обрив, зачервяване и подуване на лицето, затруднено дишане или хрипове, гадене, повръщане или коремна болка (реакциите, свързани с инфузията, могат да бъдат тежки или животозастрашаващи – такива реакции се наричат анафилаксия).
- **Проблеми с жлезите, произвеждащи хормони**, като промени в настроението, умора, слабост, вариране на телото, промени в нивата на глюкозата и холестерола в кръвта, загуба на зрението, главоболие, което не отзвучава или епизоди необичайно главоболие, ускорен сърдечен ритъм, увеличено изпотяване, усещане, че Ви е по-студено или по-топло от обичайното, усещане за голяма умора, замаяност или прималяване, усещане за по-голям глад или жажда от обичайното, косопад, запек, удебеляване на гласа, много ниско кръвно налягане, по-често уриниране от обичайното, гадене или повръщане, болка в корема, промени в настроението или

поведението (като понижено сексуално желание, раздразнителност или забравяне), възпаление на надбъбречните, хипофизната или щитовидната жлеза.

- **Признаци на диабет** като усещане за по-голям глад или жажда от обичайното, нужда от по-често уриниране, загуба на тегло, усещане за умора или гадене, болка в стомаха, бързо и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост, сладка миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта.
- **Чревни проблеми** като честа диария, често с кръв или слуз, по-често изхождане от обичайното, черни или катранени изпражнения и силна болка или чувствителност в корема (възпаление на дебелото черво).
- **Проблеми с бъбреците** - кръв в урината, подути глезени.
- **Проблеми с белите дробове** като новопоявила се или влошаваща се кашлица, задух или болка в областта на гърдите, възпаление на белите дробове (пневмонит).
- **Проблеми с черния дроб** като пожълтяване на кожата или бялото на очите, силно гадене или повръщане, болка в дясната страна на корема, сънливост, тъмна урина (с цвят на чай), по-лесно кървене или образуване на синини от нормалното и по-малко усещане за глад от обичайното (възпаление на черния дроб).
- **Проблеми с панкреаса** като болка в корема, гадене или повръщане (панкреатит).
- **Кожни проблеми** като обрив или сърбеж, мехури или язви в устата, носа, очите и гениталиите
 - необяснима широкоразпространена болка по кожата, червен или лилав обрив, който се разпространява, лющено на кожата в рамките на няколко дни след образуването на мехури - тежко кожно заболяване, наречено „**синдром на Стивънс-Джонсън**”;
 - лющено на кожата и образуване на мехури по голяма част от тялото - животозастрашаващо кожно заболяване, наречено „**токсична епидермална некролиза**“.
- **Проблеми със сърцето** като промени в сърдечния ритъм, ускорен сърдечен ритъм, усещане за прескачане на сърцето или сърцебиене, болка в областта на гърдите, задух.
- **Проблеми с мускулите и ставите** като болка или подуване на ставите, болка в мускулите, слабост или скованост.
- **Възпаление на мозъка**, което може да включва повишена температура, главоболие, двигателно нарушение, скованост на врата.
- **Възпаление на нерви**, което може да включва болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре).
- **Възпаление на очите**, което може да включва промени в зрението.

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижен брой червени кръвни клетки, които пренасят кислорода в тялото
- повишени нива на чернодробни ензими, известни като АСАТ, АЛАТ, в кръвта
- повишени нива на захар, триглицериди, холестерол в кръвта
- понижен калций, калий и натрий в кръвта
- понижени нива на тиреоидни хормони в кръвта
- повишени нива на протеин в урината
- изтръпване, мравучкане или намалено усещане на допир в някоя част на тялото

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени нива на пикочна киселина в кръвта
- повишено ниво на алкална фосфатаза в кръвта
- понижен магнезий и/или хлорид в кръвта
- повишени нива на тиреоидни хормони в кръвта
- нарушена чернодробната функция или отклонения в резултатите от изследванията на чернодробната функция
- повишени нива на панкреатични ензими (амилаза, липаза)

- възпаление на нерви, причиняващо мравучкане, изтръпване, слабост или изгаряща болка в ръцете и краката (невропатия)
- възпаление на устната лигавица, сухота в устата
- повишени нива в кръвта на ензим, който се намира в сърдечния мускул
- сухота в очите, розово око (конюнктивит)
- понижени нива на хормон, наречен кортикотропин, в кръвта
- високо кръвно налягане
- повишено ниво на креатинин в кръвта
- промяна на цвета на кожата

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- отклонение в нивата на липидите в кръвта
- понижена функция на надбъбречните жлези
- понижени нива на хормона кортизол в кръвта
- възпаление на кръвоносните съдове
- неестествено понижение на броя на еритроцитите и/или белите кръвни клетки

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Sejemly

Sejemly се съхранява от медицинските специалисти в болнично заведение или клиника.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони: Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане се препоръчва незабавна употреба. Все пак, от времето на приготвянето чрез разреждане в инфузионен сак, Sejemly може да се съхранява преди употреба за не повече от 4 часа при стайна температура до 25°C и не повече от 24 часа в хладилник (2°C до 8°C).

Неизползваната част от инфузионния разтвор трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sejemly

Активно вещество: сугемалимаб. Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 30 mg сугемалимаб. Всеки флакон с 20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 600 mg сугемалимаб.

Други съставки: хистидин, хистидинов монохидрохлорид, манитол (E421), натриев хлорид (вижте „Sejemly съдържа натрий“ в точка 2), полисорбат 80 (E433) (вижте точка 2 „Sejemly съдържа полисорбат 80“) и вода за инжекции.

Как изглежда Sejemly и какво съдържа опаковката

Sejemly концентрат за инфузионен разтвор се доставя като бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, практически без видими частици.

Всяка картонена опаковка съдържа 2 стъклени флакона.

Притежател на разрешението за употреба

CStone Pharmaceuticals Ireland Limited
117-126 Sheriff Street Upper
Dublin 1, D01 YC43
Ирландия

Производител

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448CN Heerenveen
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / CY / DE / DK / EL / ES / FI / FR / IE / IS / IT / LU / MT / NL / NO / PT / SE

CStone Pharmaceuticals Ireland Limited
Ireland
Tel: +353 1 437 0580

Lietuva

Ewopharma UAB
Tel.: +370 5248 7350

България

Евофарма ЕООД
Тел.: + 359 2 962 12 00

Česká republika

Ewopharma, spol. s r. o.
Tel: + 420 2 673 11 613

Magyarország

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel.: + 36 1 200 46 50

Eesti

Ewopharma OÜ
Tel: + 372 600 4440

Polska

Ewopharma AG Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 620 11 71

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 6646 563

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 21 260 13 44

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 590 848 40

Slovenská republika

Ewopharma spol. s r.o.
Tel: + 421 2 54 79 35 08

Latvija

Ewopharma SIA
Tel: + 371 6770 4000

Дата на последно преразглеждане на листовката <ММ/ ГТТГ >

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба

Приготвяне и приложение на Sejemly концентрат за инфузионен разтвор

а. Не разклащайте флакона.

б. Доза 1200 mg

Изтеглете по 20 ml от 2-та флакона (общо 40 ml) Sejemly с помощта на стерилна спринцовка и ги прехвърлете в инфузионен сак 250 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор за обща доза 1 200 mg. Смесете разредения разтвор с внимателно обръщане. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.

Доза 1500 mg

Изтеглете по 20 ml от 2 флакона и 10 ml от 1 флакон (общо 50 ml) Sejemly с помощта на стерилна спринцовка и ги прехвърлете в инфузионен сак 250 ml, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Смесете разредения разтвор с внимателно обръщане. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.

в. Не прилагайте едновременно с други лекарствени продукти през една и съща инфузионна система. Инфузионният разтвор трябва да се прилага през интравенозна система, съдържаща стерилен вграден филтър с ниска степен на свързване на протеини или с добавен филтър от полиетерсулфон (PES), с размер на порите 0,22 микрона.

г. Оставете разредения разтвор да достигне стайна температура преди приложение.

д. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Съхранение на разредения разтвор

Sejemly не съдържа консерванти

След като е приготвен, приложете разредения разтвор веднага. Ако разреденият разтвор не се приложи веднага, той може се съхранява временно:

- при стайна температура до 25°C за не повече от 4 часа от времето на приготвянето до края на инфузията.

или

- в хладилник при 2°C до 8°C за не повече от 24 часа от времето на приготвянето до края на инфузията. Оставете разредения разтвор да достигне стайна температура преди приложение.

Да не се замразява.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.