

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cejemly 600 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 20 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 600 mg sugemalimabo.

Kiekviename koncentrato mililitre yra 30 mg sugemalimabo.

Sugemalimabas – tai visiškai humanizuotas monokloninis antikūnas (IgG4 izotopas) prieš programuotos ląstelių žūties ligandą 1 (*PD-L1*), gaminamas kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Viename flakone yra 25,8 mg natrio.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 2,04 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus arba opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kuriame iš esmės nesimato dalelių ir kurio pH yra nuo 5,3 iki 5,7.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cejemly kartu su platinos chemoterapija skirtas suaugusiųjų, sergančių metastazavusiu nesmulkialąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV), pirmaeiliam gydymui, kai nėra jautrinančių *EGFR* mutacijų arba *ALK*, *ROS1* ar *RET* genominių naviko nukrypimų.

Cejemly monoterapija yra skirta neoperuotinos III stadijos NSLPV gydymui suaugusiems pacientams, kai nėra jautrinančių *EGFR* mutacijų arba *ALK* ar *ROS1* genominių naviko pakitimų, kurių naviko ląstelėse nustatyta *PD-L1* raiška yra $\geq 1\%$ ir kurių liga neprogresavo po chemospindulinės terapijos, pagrįstos platinos preparatais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir prižiūrėti turi gydytojai, turintys vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

PD-L1 tyrimas, skirtas pacientams, sergantiems neoperuotinu III stadijos NSLPV.

Norint nustatyti gydymo tinkamumą, naviko ląstelių PD-L1 raiška turėtų būti įvertinta naudojant CE ženklą pažymėtą *in vitro* diagnostikos (IVD) priemonę, skirtą atitinkamai paskirčiai. Jei CE ženklą turinčios IVD priemonės nėra, turėtų būti naudojamas alternatyvus patvirtintas testas.

Dozavimas

Reikia vengti prieš gydymą sugemalimabu vartoti sisteminių kortikosteroidų arba imunosupresantų (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojamoji dozė

Rekomenduojama Cejemly monoterapijos ir Cejemly kombinuoto gydymo dozė pateikta 1 lentelėje. Cejemly vartojamas 60 minučių truncančios intraveninės infuzijos būdu.

Kai Cejemly skiriamas kartu su chemoterapija, reikia vadovautis kartu vartojamų preparatų charakteristikų santrauka (taip pat žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė. Rekomenduojama Cejemly dozė vartojant į veną

Indikacija	Rekomenduojama dozė ir gydymo schema	Gydymo trukmė
Cejemly monoterapija		
Neoperuotino III stadijos NSLPV konsolidacinis gydymas	1 200 mg (asmenims, sveriantiems 115 kg ar mažiau) kas 3 savaites arba 1 500 mg (asmenims, sveriantiems daugiau nei 115 kg) kas 3 savaites	Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.
Cejemly kombinuotas gydymas		
Pirmos eilės plokščialąstelių metastazavusio NSLPV gydymas	Chemoterapijos platinos preparatų pagrindu metu: 1 200 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra 115 kg ar mažiau), po to 1-ąją ciklo dieną į veną skiriama karboplatinės ir paklitakselio infuzija; gydymas kartojamas kas 3 savaites, iki 4 ciklų; 1 500 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra daugiau nei 115 kg), po to 1-ąją ciklo dieną į veną skiriama karboplatinės ir paklitakselio infuzija; gydymas kartojamas kas 3 savaites, iki 4 ciklų. Po chemoterapijos platinos preparatų pagrindu : 1 200 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra 115 kg ar mažiau) kas 3 savaites, visą gydymo laikotarpį; 1 500 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra daugiau nei 115 kg) kas 3 savaites, visą gydymo laikotarpį.	Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.
Pirmos eilės neplokščialąstelių metastazavusio NSLPV gydymas	Chemoterapijos platinos preparatų pagrindu metu: 1 200 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra 115 kg ar mažiau), po to 1-ąją ciklo dieną į veną skiriama karboplatinės ir pemetreksedo infuzija; gydymas kartojamas kas 3 savaites, iki 4 ciklų; 1 500 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra daugiau nei 115 kg), po to 1-ąją ciklo dieną į veną skiriama karboplatinės ir pemetreksedo infuzija; gydymas kartojamas kas 3 savaites, iki 4 ciklų. Po chemoterapijos platinos preparatų pagrindu : 1 200 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra 115 kg ar mažiau) kartu su pemetreksedu skiriama kas 3 savaites visą gydymo laikotarpį; 1 500 mg (pacientams, kurių kūno svoris yra daugiau nei 115 kg) kartu su pemetreksedu skiriama kas 3 savaites visą gydymo laikotarpį.	Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Gydymo keitimas

Negalima didinti arba mažinti sugemalimabo dozės. Atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam asmeniui, gali reikėti sustabdyti arba nutraukti gydymą. Rekomenduojamas gydymo keitimas pateiktas 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojamas gydymo Cejemly keitimas

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Gydymo keitimas
Imuninis pneumonitas	2 laipsnio	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	3 arba 4 laipsnio, arba pasikartojanti 2 laipsnio	Visiškai nutraukti gydymą.
Imuninis kolitas	2 arba 3 laipsnio	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	4 laipsnio arba pasikartojanti 3 laipsnio	Visiškai nutraukti gydymą.
Imuninis nefritas	2 laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	3 arba 4 laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Visiškai nutraukti gydymą.
Imuninis pankreatitas	2 laipsnio pankreatitas [†]	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	3 arba 4 laipsnio pankreatitas	Visiškai nutraukti gydymą.
Imuninio atsako sukeltas toksinis poveikis akims	2 laipsnio toksinis poveikis akims	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis akims	Visiškai nutraukti gydymą.
Imuninio atsako sukelti endokrininiai sutrikimai	Simptominė 2 arba 3 laipsnio hipotirozė 2 arba 3 laipsnio hipertirozė Simptominis 2 arba 3 laipsnio hipofizitas 2 laipsnio antinksčių nepakankamumas 1 tipo cukrinis diabetas, susijęs su 3 laipsnio hiperglikemija	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	4 laipsnio hipotirozė 4 laipsnio hipertirozė Simptominis 4 laipsnio hipofizitas 3 arba 4 laipsnio antinksčių nepakankamumas 1 tipo cukrinis diabetas, susijęs su 4 laipsnio hiperglikemija	Visiškai nutraukti gydymą.
Imuninis hepatitas	2 laipsnio; aspartataminotransferazės (AST) arba alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas nuo > 3 iki 5 kartų didesnis už viršutinę normos ribą (VNR) arba bendro bilirubino (bBIL) koncentracija nuo > 1,5 iki 3 kartų didesė už VNR	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	3 arba 4 laipsnio; AST arba ALT aktyvumas nuo > 5 kartus didesnis už VNR arba bBIL koncentracija > 3 kartus didesnė už VNR	Visiškai nutraukti gydymą.

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Gydymo keitimas
Imuninio atsako sukeltos odos reakcijos	3 laipsnio Įtariamai Stivenso-Džonsono [<i>Stevens-Johnson</i>] sindromas (SJS) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	4 laipsnio Patvirtint SJS arba TEN	Visiškai nutraukti gydymą.
Kitos imuninio atsako sukeltos nepageidaujamos reakcijos	Pirmasis kitų 2 arba 3 laipsnio imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas, atsižvelgiant į reakcijos sunkumą ir pobūdį	Sustabdyti gydymą, kol nepageidaujama reakcija susilpnės iki 0-1 laipsnio.
	2, 3 arba 4 laipsnio miokarditas 3 arba 4 laipsnio encefalitas 4 laipsnio miozitas Pirmasis kitų 4 laipsnio imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas	Visiškai nutraukti gydymą.
Pasikartojančios imuninės sistemos sukeltos nepageidaujamos reakcijos	Pasikartojanti 3 arba 4 laipsnio (išskyrus endokrininius sutrikimus)	Visiškai nutraukti gydymą.
Su infuzija susijusios reakcijos	2 laipsnio	Infuziją reikia nutraukti ir ją tęsti sumažinus greitį 50 % galima, kai su infuzija susijusios reakcijos išnyksta arba susilpnėja iki ≤ 1 laipsnio, užtikrinus atidų stebėjimą.
	3 arba 4 laipsnio	Visiškai nutraukti gydymą.
Neimuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos	2 ir 3 laipsnio	Atidėti, kol neimuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos atsistatys iki 0–1 laipsnio.
	4 laipsnio	Visiškai nutraukti.

* Toksiškumo laipsniai pateikti remiantis Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijų 4.03 versija (angl. *NCI CTCAE V4.03*).

† Nesimptominio pankreatito atveju arba padidėjus kasos fermentų / lipazių aktyvumui rekomenduojamas nuolatinis klinikinės būklės stebėjimas, tačiau laikinai nutraukti vaistinių preparatų vartojimo nereikia.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams gydymo sugemalimabu keisti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo sugemalimabu keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Sugemalimabo tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcija sutrikimas, neatlikta. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, sugemalimabą reikia skirti atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcija sutrikimas, gydymo sugemalimabu keisti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Sugemalimabo tyrimų su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcija sutrikimas, neatlikta. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcija sutrikimas, sugemalimabą reikia skirti atsargiai.

Vaikų populiacija

Sugemalimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Cejemly skirtas tik leisti į veną.

Praskiestas sugemalimabas sulašinamas infuzijos į veną būdu per 60 minučių.

Sugemalimabo negalima vartoti smūginės injekcijos į veną ar boliuso injekcijos būdu. Kaip valdyti su infuzija susijusias reakcijas, žr. 2 lentelę.

Iš pradžių leidžiamas praskiestas sugemalimabo tirpalas, o paskui chemoterapiniai vaistiniai preparatai. Chemoterapiją galima pradėti po sugemalimabo suvartojimo praėjus 30 minučių.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Imuninio atsako sukeltos nepageidaujamos reakcijos

Sugemalimabą vartojusiems pacientams pasireiškė imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų, įskaitant sunkius ir mirtimi pasibaigusius atvejus. Imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų gali pasireikšti nutraukus gydymą. Klinikinių tyrimų metu daugumą imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų buvo grįžtamos ir suvaldomos sustabdžius gydymą sugemalimabu, skyrus kortikosteroidų ir (arba) palaikomąjį gydymą. Vienu metu gali pasireikšti daugiau nei vieną organų sistemą veikiančių imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų.

Įtarus imuninio atsako sukeltas nepageidaujamas reakcijas reikia atlikti tinkamą vertinimą, skirtą etiologijai patvirtinti arba kitoms priežastims atmesti. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą reikia laikinai sustabdyti arba visiškai nutraukti sugemalimabo vartojimą ir apsvarstyti kortikosteroidų skyrimo galimybę. Reakcijai susilpnėjus iki 1 arba 0 laipsnio pradedama mažinti kortikosteroidų dozę, mažinimą atliekant ne trumpiau kaip 1 mėnesį. Gydymą sugemalimabu galima vėl pradėti, jeigu baigus mažinamąjį kortikosteroidų titravimą nepageidaujama reakcija išlieka 1 arba 0 laipsnio. Pasireiškus kitam sunkios nepageidaujamos reakcijos epizodui, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Imuninis pneumonitas

Gauta pranešimų apie sugemalimabą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninį pneumonitą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia pneumonito požymių ir simptomų. Įtarus pneumonitą, diagnozę reikia patvirtinti radiografinio vaizdiniu tyrimu, siekiant atmesti kitas priežastis. Nustačius 2 laipsnio pneumonitą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti ir skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Simptomams susilpnėjus iki 0 arba 1 laipsnio, reikia mažinti kortikosteroidų dozę ne trumpiau kaip 1 mėnesį. Gydymą sugemalimabu galima tęsti, jeigu baigus mažinamąjį kortikosteroidų titravimą reiškinys išlieka 0-1 laipsnio. Jeigu išsivysto sunkus (3 laipsnio), pavojingas gyvybei (4 laipsnio) arba pasikartojantis (2 laipsnio) pneumonitas, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių) ir skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato.

Pneumonitas ir radiacinis pneumonitas

Radiacinis pneumonitas dažnai pasireiškia pacientams, gydomiems spinduline terapija plaučių srityje, o pneumonito ir radiacinis pneumonito klinikiniai požymiai yra labai panašūs.

GEMSTONE-301 tyrime buvo užregistruoti pneumonito arba radiacinio pneumonito atvejai pacientams, kurie per 1–42 dienas iki tyrimo gydymo pradžios buvo užbaigę ne mažiau kaip 2 ciklus suderintos arba nuoseklaus chemospindulinio gydymo.

Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda pneumonito arba radiacinio pneumonito požymių ir simptomų. Įtariamas radiacinis pneumonitas turi būti patvirtintas radiologiniais tyrimais, o kitos infekcinės ar su liga susijusios priežastys atmetos ir valdomos taip, kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

Imuninio atsako sukeltos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusias sunkias imuninio atsako sukeltas odos reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl įtariamų sunkių odos reakcijų ir atmesti kitas priežastis. Nustačius 3 laipsnio odos reakcijas, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti, kol jos susilpnės iki 0-1 laipsnio, ir skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Nustačius 4 laipsnio odos reakcijų, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti ir skirti kortikosteroidų.

Pacientams, vartojusiems *PD-1 / PD-L1* imuninio kontrolės punkto inhibitorių, registruota Stivenso-Džonsono sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejų. Įtarus SJS arba TEN reikia laikinai sustabdyti gydymą sugemalimabu ir pacientus nukreipti į specialų padalinį vertinimui bei gydymui atlikti. Patvirtinus SJS arba TEN gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Svarstant sugemalimabo skyrimą pacientui, kuris anksčiau patyrė sunkią arba pavojingą gyvybei nepageidaujamą odos reakciją, vartodamas kitų imunostimuliatorių arba vaistinių preparatų nuo vėžio, reikia elgtis atsargiai.

Imuninis kolitas

Gauta pranešimų apie vien sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninį kolitą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl kolito požymių bei simptomų ir atmesti kitas priežastis. Nustačius 2 laipsnio kolitą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti ir skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Nustačius 3 laipsnio kolitą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti ir skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Gydymą sugemalimabu galima tęsti, jeigu baigus mažinamąjį kortikosteroidų titravimą reiškinys išlieka 0-1 laipsnio. Jeigu išsivysto pavojingas gyvybei (4 laipsnio) arba pasikartojantis (3 laipsnio) kolitas, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių) ir skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato.

Imuninis hepatitas

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninį hepatitą (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą ir pagal klinikines indikacijas gydymo metu, reikia stebėti pacientus, ar nepakito kepenų tyrimo rodmenys. Nustačius 2 laipsnio hepatitą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti ir skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Gydymą sugemalimabu galima tęsti, jeigu baigus mažinamąjį kortikosteroidų titravimą reiškinys išlieka 0 arba 1 laipsnio. Jeigu išsivysto sunkus (3 laipsnio) arba pavojingas gyvybei (4 laipsnio) hepatitas, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių) ir skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato.

Imuninis nefritas

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninį nefritą (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą ir periodiškai gydymo sugemalimabu metu, reikia stebėti pacientus, ar nepakito inkstų funkcijos tyrimų rodmenys, ir gydyti pagal rekomendacijas. Nustačius 2 laipsnio nefritą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti ir skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Nustačius 2 laipsnio nefritą, gydymą sugemalimabu galima tęsti, jeigu baigus mažinamąjį kortikosteroidų titravimą reiškinys išlieka 0-1 laipsnio. Jeigu išsivysto sunkus (3 laipsnio) arba pavojingas gyvybei (4 laipsnio) nefritas, gydymą sugemalimabu

reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių) ir skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato.

Imuninio atsako sukeltos endokrinopatijos

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusias imuninio atsako sukeltas endokrinopatijas, įskaitant hipertirozę, hipotirozę, tiroiditą, cukrinį diabetą, antinksčių nepakankamumą ir hipofizitą (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusius skydliaukės sutrikimus, įskaitant hipertirozę, hipotirozę ir tiroiditą. Jų gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu, todėl pacientus reikia stebėti, ar nepakito skydliaukės funkcija ir neatsirado skydliaukės sutrikimų požymių bei simptomų (pradedant gydymą, periodiškai gydymo metu ir pagal indikacijas, pagrįstas klinikiniu vertinimu).

Simptominės hipotirozės atveju reikia laikinai sustabdyti gydymą sugemalimabu ir pagal poreikį pradėti tiroksino pakaitinę terapiją. Simptominės hipertirozės atveju reikia laikinai sustabdyti gydymą sugemalimabu ir pagal poreikį pradėti gydymą antitiroidiniais vaistiniais preparatais. Gydymą sugemalimabu galima tęsti, kai suvaldomi simptomai ir pagerėja skydliaukės funkcija. Jeigu išsivysto pavojinga gyvybei (4 laipsnio) hipotirozė arba hipertirozė (žr. 4.2 skyrių), gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti.

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams išsivysčiusį 1-ojo tipo cukrinį diabetą. Pacientus reikia stebėti dėl hiperglikemijos arba kitų cukrinio diabeto požymių bei simptomų ir skirti gydymą insulinu pagal klinikines indikacijas. Jeigu 1-ojo tipo cukrinis diabetas susijęs su 3 laipsnio hiperglikemija, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti. Gydymą sugemalimabu galima tęsti, kai taikant pakaitinę insulino terapiją pasiekama metabolinė kontrolė. Jeigu išsivysto 1-ojo tipo cukrinis diabetas, susijęs su pavojinga gyvybei (4 laipsnio) hiperglikemija (žr. 4.2 skyrių), gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti.

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams išsivysčiusį antinksčių nepakankamumą. Sugemalimą vartojusiems pacientams taip pat registruotas hipofizitas. Pacientus reikia stebėti dėl antinksčių nepakankamumo ir hipofizito (įskaitant hipopituitarizmą) požymių bei simptomų ir atmesti kitas priežastis. Nustačius 2 laipsnio antinksčių nepakankamumą arba 2 ar 3 laipsnio hipofizitą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti (žr. 4.2 skyrių); gydymą sugemalimabu galima tęsti, kai sutrikimas susilpnėja iki 0 arba 1 laipsnio. Kortikosteroidus inkstų nepakankamumui ar hipofizitui gydyti ir kitą hormonų pakaitinį gydymą (pvz., tiroksinas pacientams, kuriems nustatytas hipofizitas) galima skirti pagal klinikines indikacijas. Siekiant užtikrinti tinkamą hormonų pakaitinį gydymą, reikia stebėti hipofizės funkciją ir hormonų koncentraciją. Nustačius 3 arba 4 laipsnio antinksčių nepakankamumą arba 4 laipsnio hipofizitą, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti.

Imuninis miozitas

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninį miozitą, kuris registruotas labai retai arba jo simptomų pradžia buvo uždelsta (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl galimo miozito ir atmesti kitas priežastis. Jeigu pacientui išsivysto miozito požymių ir simptomų, jį reikia atidžiai stebėti ir nedelsiant nukreipti pas specialistą būklei įvertinti ir gydyti. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai sustabdyti arba visiškai nutraukti sugemalimabo vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Nustačius 2 laipsnio miozitą, reikia skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Nustačius 3 arba 4 laipsnio miozitą, reikia skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčių vaistinių preparatų.

Imuninis miokarditas

Gauta pranešimų apie sugemalimą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninį miokarditą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl įtariamo miokardito ir atmesti kitas priežastis. Įtarus miokarditą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti, nedelsiant pradėti gydymą sisteminiais kortikosteroidais (1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato) ir nedelsiant nukreipti kardiologo konsultacijai, kad būtų nustatyta diagnozė pagal galiojančias klinikines gaires.

Patvirtinus miokardito diagnozę, 2, 3 arba 4 laipsnio miokardito atvejais gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Imuninis pankreatitas

Gauta pranešimų apie sugemalimabą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninį pankreatitą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl požymių bei simptomų, galinčių rodyti ūminį pankreatitą, ir dėl amilazės ar lipazės aktyvumo padidėjimo serume. Nustačius 2 laipsnio pankreatitą, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti ir skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Nustačius 2 laipsnio pankreatitą, gydymą sugemalimabu galima tęsti, jeigu baigus mažinamąjį kortikosteroidų titravimą reiškinys išlieka 0-1 laipsnio. Jeigu išsivysto sunkus (3 laipsnio) arba pavojingas gyvybei (4 laipsnio) pankreatitas, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių) ir skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato.

Imuninio atsako sukeltas toksinis poveikis akims

Gauta pranešimų apie sugemalimabą vartojusiems pacientams pasireiškusį imuninio atsako sukeltą toksinį poveikį akims (žr. 4.8 skyrių). Nustačius 2 laipsnio toksinį poveikį akims, gydymą sugemalimabu reikia laikinai sustabdyti ir skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Nustačius 2 laipsnio toksinį poveikį akims, gydymą sugemalimabu galima tęsti, jeigu baigus mažinamąjį kortikosteroidų titravimą reiškinys išlieka 0-1 laipsnio. Jeigu išsivysto sunkus (3 laipsnio) arba pavojingas gyvybei (4 laipsnio) toksinis poveikis akims, gydymą sugemalimabu reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių) ir skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato.

Kitos imuninio atsako sukeltos nepageidaujamos reakcijos

Gauta pranešimų apie sugemalimabą vartojusiems pacientams išsivysčiusias imuninio atsako sukeltas nepageidaujamas reakcijas, įskaitant imuninio atsako sukeltus viršutinio virškinimo trakto sutrikimus, imuninį artritą, imuninę pancitopeniją / bicitopeniją, imuninį meningoencefalitą / encefalitą, imuninį Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromą / demielinaciją, imuninę rabdomiolizę / miopatiją, imuninę hemolizinę anemiją ir imuninį vaskulitą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti dėl įtariamų imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų, atlikti tinkamą vertinimą, skirtą etiologijai patvirtinti arba kitoms priežastims atmesti. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai sustabdyti arba visiškai nutraukti sugemalimabo vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Nustačius 2 laipsnio imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų reakcijų, reikia skirti 1-2 mg/kg per parą prednizolono arba lygiaverčio vaistinio preparato. Nustačius 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, reikia skirti 1-2 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiaverčių vaistinių preparatų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Gauta pranešimų apie sugemalimabą vartojusiems pacientams pasireiškusias su infuzija susijusias reakcijas, įskaitant anafilaksinę reakciją, hiperhidrozę, karščiavimą, šaltkrėtį, eritemą ir išbėrimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl klinikinių su infuzija susijusių reakcijų požymių bei simptomų ir taikyti gydymą, rekomenduojamą 4.2 skyriuje.

Į klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

Į klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai, kuriems nustatyta: aktyvi autoimuninė liga; imunitetą slopinančio gydymo taikymas; paskiepijimas gyvųjų virusų vakcina per 28 paras nuo tiriamojo gydymo pradžios; ŽIV infekcija, hepatito B arba hepatito C infekcija; intersticinės plaučių ligos arba idiopatinės plaučių fibrozės anamnezė.

Natris

Šio vaistinio preparato 1 200 mg dozėje yra 51,6 mg natrio, o 1 500 mg dozėje – 64,5 mg natrio, tai atitinka 2,58 % ir 3,23 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Tačiau natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinis tirpalas naudojamas Cejemly skiesti prieš vartojimą, ir į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento kasdien suvartojamo natrio kiekį.

Polisorbatas 80

Kiekvienoje šio vaisto 1 200 mg dozėje yra 4,08 mg polisorbato 80, o kiekvienoje 1 500 mg dozėje yra 5,10 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Paciento kortelė

Visi sugemalimą skiriantys gydytojai turi būti susipažinę su gydytojui skirta informacija ir sutrikimų suvaldymo gairėmis. Gydytojas turi su pacientu aptarti gydymo sugemalimabu keliamą riziką.

Gydytojas pacientui įteikia paciento kortelę ir nurodo ją nuolat turėti su savimi.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių farmakokinetinės (FK) sąveikos tyrimų su sugemalimabu neatlikta. Kadangi sugemalimabas iš kraujotakos pašalina kataboliniu būdu, metabolinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nesitikima.

Reikia vengti prieš gydymą sugemalimabu vartoti sisteminių kortikosteroidų arba imunosupresantų, nes jie gali sąveikauti su sugemalimabo farmakodinaminiu veikimu ir veiksmingumu. Visgi pradėjus vartoti sugemalimą, sisteminius kortikosteroidus arba kitus imunosupresantus galima skirti imuninio atsako sukeltoms nepageidaujamoms reakcijoms gydyti (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir jų kontracepcija

Vaisingoms moterims būtina patarti vengti nėštumo sugemalimabo vartojimo metu. Sugemalimą vartojančios vaisingos moterys turi naudoti patikimus kontracepcijos metodus gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės sugemalimabo dozės (žr. toliau ir 5.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie sugemalimabo vartojimą nėštumo metu nėra. Sugemalimabo toksinio poveikio reprodukcijai ir jauniklių raidai tyrimų su gyvūnais neatlikta. Visgi atliekant bandymus su pelių vaikingumo modeliais nustatyta, kad *PD-L1* signalizavimo blokada trikdo motinos organizmo toleranciją vaisiui ir didina vaisių praradimo dažnį (žr. 5.3 skyrių).

Sugemalimabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar sugemalimabo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Kadangi žinoma, kad antikūnų gali išsiskirti į gydomų moterų pieną, pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo sugemalimabu naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą sugemalimabu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą sugemalimabo poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais pastebimo poveikio patinų ir patelių reprodukcijos organams neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sugemalimabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gauta pranešimų apie kai kuriems pacientams pavartojus sugemalimabo pasireiškusį nuovargį (žr. 4.8 skyrių). Nuovargį patiriantiems pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sugemalimabo saugumas buvo įvertintas klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 1 003 pacientai, vartoję 1 200 mg dozę kas 3 savaites įvairių tipų navikų grupėse. 435 iš šių 1 003 pacientų vartojo

sugemalimą kartu su chemoterapija, o 568 iš šių 1 003 pacientų vartojo sugemalimą kaip monoterapiją.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams, gydytiems kartu su chemoterapija, buvo 95,6 %. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$) buvo anemija (77,5 %), kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (42,5 %), išbėrimas (26,2 %), hiperlipidemija (21,6 %), hiperglikemija (18,4 %), hiponatremija (16,8 %), hipokalemija (15,6 %), hipotirodizmas (15,6 %), hipertirodizmas (15,2 %), proteinurija (14,0 %), pilvo skausmas (13,8 %), nuovargis (13,3 %), artralgija (12,2 %), hipostezija (11,5 %) ir hipokalemija (10,1 %). Nepageidaujamų ≥ 3 laipsnio reakcijų dažnis šiems pacientams buvo 33,1 %. Dažniausiai pasireiškusios ≥ 3 nepageidaujamos reakcijos ($> 1\%$) buvo anemija (17,5 %), hiponatremija (4,4 %), hipokalemija (3,0 %), hiperlipidemija (2,3 %), kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (2,3 %), padidėjęs amilazės aktyvumas (2,1 %), sutrikusi kepenų funkcija (1,8 %), hiperglikemija (1,6 %), nuovargis (1,4 %), išbėrimas (1,4 %), hipertenzija (1,4 %) ir pneumonitas (1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams, gydytiems monoterapija, buvo 81,5 %. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$) buvo kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (28,3 %), anemija (22,9 %), hipotirodizmas (22,5 %), išbėrimas (17,1 %), karščiavimas (15,3 %), hipertirodizmas (14,4 %), padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (13,0 %), hiperlipidemija (12,9 %), proteinurija (12,3 %) ir hiperglikemija (10,9 %). Nepageidaujamų ≥ 3 laipsnio reakcijų dažnis šiems pacientams buvo 16,7 %. Dažniausiai pasireiškusios ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos ($> 1\%$) buvo anemija (3,2 %), kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (3,0 %), padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (1,8 %), hipertenzija (1,6 %), hipokalemija (1,4 %), hiponatremija (1,4 %), išbėrimas (1,2 %) ir hiperlipidemija (1,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, stebėtos sugemalimabo, vartojamo kartu su chemoterapija ir sugemalimabo monoterapijos klinikinių tyrimų metu, išvardytos 3 lentelėje. Šios reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klases ir pagal dažnį. Dažnis apibūdintas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$). Nepageidaujamos reakcijos kiekviename dažnio grupėje pateiktos mažėjančio dažnio tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Kartu su chemoterapija	Monoterapija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	anemija	anemija
Nedažnas	imuninė pancitopenija / bicitopenija	hemolizinė anemija
Imuninės sistemos sutrikimai		
Nedažnas	anafilaksinė reakcija	padidėjęs jautrumas, vaskulitas esant antineutrofilinių citoplazminių antikūnų
Endokrininiai sutrikimai		
Labai dažnas	hipotirozė ^{a,#} , hipertirozė ^{b,#}	hipotirozė ^{a,#} , hipertirozė ^{b,#}
Nedažnas	imuninis hipofizitas*, antinksčių nepakankamumas, imuninis tiroiditas	imuninis hipofizitas*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažnas	hiperlipidemija ^c , hiperglikemija ^d , hiponatremija, hipokalemija, hipokalcemija ^e	hiperlipidemija ^c , hiperglikemija ^d
Dažnas	hiperurikemija ^f , hipochloremija ^f , hipomagnezija, cukrinis diabetas [#]	hipokalemija, hiponatremija
Nedažnas	dislipidemija	cukrinis diabetas [#]

Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	hipoestezija ^h	
Dažnas	periferinė neuropatija	
Nedažnas	imuninio atsako sukeltas encefalitas, imuninis Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barre</i>) sindromas / demielinacija*	
Akių sutrikimai		
Dažnas	konjunktyvitas, akių sausmė	
Nedažnas		konjunktyvitas
Širdies sutrikimai		
Dažnas	tachikardija ⁱ	tachikardija ⁱ
Nedažnas	imuninis miokarditas	miokarditas ^j
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažnas	hipertenzija	hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažnas	pneumonitas ^k	pneumonitas ^k
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažnas	pilvo skausmas ^l	
Dažnas	stomatitas ^m , burnos sausmė	viduriavimas, stomatitas ^m
Nedažnas	pankreatitas, proktitas	kolitas [#]
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai		
Labai dažnas	padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ⁿ	padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ⁿ , padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ^o
Dažnas	sutrikusi kepenų funkcija, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ^o , hepatitas ^p	sutrikusi kepenų funkcija
Nedažnas		hepatitas ^p
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažnas	išbėrimas ^q	išbėrimas ^q
Dažnas	odos hipopigmentacija ^r	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Labai dažnas	artralgija	
Dažnas	mialgija, kaulų skausmas	artralgija, mialgija
Nedažnas	imuninis artritas	miozitas ^s , imuninis artritas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Labai dažnas	proteinurija ^t	proteinurija ^t
Dažnas	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, nefritas ^{u,#}	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, nefritas ^{u,#}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažnas	nuovargis	karščiavimas
Dažnas		nuovargis
Tyrimai		
Dažnas	padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje ^v , padidėjęs amilazės aktyvumas, padidėjusi lipazė	padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje ^v , padidėjęs amilazės aktyvumas
Nedažnas	padidėjusi troponino T koncentracija, sumažėjusi kortizolio koncentracija	Padidėjusi troponino T koncentracija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Dažnas	su infuzija susijusi reakcija	
Nedažnas		su infuzija susijusi reakcija
* Sugrupuoti terminai, priskiriami klasei būdingam poveikiui, susijusiam su imuninio atsako sukeltomis nepageidaujamomis reakcijomis. Sugemalimabo, vartoto kaip monoterapija arba kartu su chemoterapija,		

klinikiniuose tyrimuose stebėta tik mielosupresija, sumažėjusi kortikotrofinio koncentracija kraujyje ir neuritas, atitinkamai įtraukti į imuninės pancitopenijos / bicitopenijos, hipofizito ir Gijeno-Bare sindromo / demielinacijos terminus.

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą (NRV) gali būti su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija.

Toliau išvardyti terminai apima susijusių reiškinių grupę ir skirti sveikatos būklei apibūdinti, o ne pavieniam reiškiniui nurodyti:

- a. Hipotiroidizmas, (hipotiroidizmas, padidėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje, sumažėjusi laisvo tiroksino koncentracija, sumažėjusi laisvo trijodtironino koncentracija)
- b. Hipertiroidizmas (hipertiroidizmas, sumažėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje, padidėjusi tiroksino koncentracija, padidėjusi laisvo tiroksino koncentracija, padidėjusi laisvo trijodtironino koncentracija)
- c. Hiperlipidemija (hiperlipidemija, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje, padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje)
- d. Hiperglikemija (hiperglikemija, padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje)
- e. Hipokalcemija (hipokalcemija, sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje)
- f. Hiperurikemija (hiperurikemija, padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje)
- g. Hipochloremija (hipochloremija, sumažėjusi chloridų koncentracija kraujyje)
- h. Hipoestezija (hipoestezija, anestezija)
- i. Tachikardija (tachikardija, sinusinė tachikardija, supraventrikulinė tachikardija, prieširdžių tachikardija, prieširdžių virpėjimas, skilvelių virpėjimas)
- j. Miokarditas (miokarditas, imuniteto sukeltas miokarditas)
- k. Pneumonitas (pneumonitas, imuninio atsako sukelta plaučių liga, intersticinė plaučių liga)
- l. Pilvo skausmas (pilvo skausmas, pilvo diskomfortas, pilvo pūtimas, viršutinės pilvo dalies skausmas)
- m. Stomatitas (stomatitas, burnos išopėjimas)
- n. Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (padidėjęs alanino aminotransferazės, padidėjęs aspartato aminotransferazės, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs gama-glutamilttransferazės, padidėjęs transaminazių aktyvumai)
- o. Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (padidėjusi nekonjuguotojo bilirubino koncentracija kraujyje, padidėjusi konjuguotojo bilirubino koncentracija kraujyje, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje)
- p. Hepatitas (hepatitas, imuninio atsako sukeltas kepenų sutrikimas, imuninis hepatitas, vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas, kepenų nepakankamumas)
- q. Išbėrimas (išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, egzema, eritema, dermatitas, akneforminis dermatitas, eriteminis išbėrimas, niežtinis išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, imuninis dermatitas, papulė, vaistinio preparato sukelta erupcija)
- r. Odos hipopigmentacija (odos hipopigmentacija, odos depigmentacija, leukodermija)
- s. Miozitas (miozitas, imuninės sistemos sukeltas miozitas)
- t. Proteinurija (proteinurija, baltymų buvimas šlapime)
- u. Nefritas (nefritas, inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų pažeidimas, inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų pažeidimas)
- v. Padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje (padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs kreatino fosfokinazės MB aktyvumas kraujyje)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duomenys apie toliau išvardytas su imunitetu susijusias nepageidaujamąs reakcijas pagrįsti informacija, gauta iš 1 003 pacientų, iš kurių klinikinių tyrimų metu 435 pacientai buvo gydyti sugemalimabu kartu su chemoterapija, o 568 pacientai – sugemalimabo monoterapija. Šių nepageidaujamų reakcijų valdymo gairės aprašytos 4.4 skyriuje.

Imuninio atsako sukeltos nepageidaujamos reakcijos

Imuninė hipotirozė

Imuninė hipotirozė registruota 14,3 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Dauguma reiškinių buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 9,2 % ir 4,8 % pacientų. 3 laipsnio hipotirozė registruota 0,2 % pacientų. Apie pavojingą hipotirozę pranešimų negauta. Reiškinių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, registruota atitinkamai 0,9 % ir

0,2 % pacientų. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 112 parų (diapazonas: nuo 16 iki 607 parų), o trukmės mediana – 83 paros (diapazonas: nuo 1⁺ iki 857⁺ parų).

Imuninis hipotirodizmas buvo registruotas 16,7 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Dauguma reiškinių buvo 1 arba 2 laipsnio sunkumo, atitinkamai pasireiškę 10,9 % ir 5,1 % pacientų. 3 laipsnio hipotirodizmas buvo nustatytas 0,7 % pacientų. Nebuvo pranešta apie pavojingus hipotirodizmo atvejus. Reiškiniai, dėl kurių gydymas buvo laikinai sustabdytas ir nutrauktas, registruota atitinkamai 1,6 % ir 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 92 dienos (diapazonas: nuo 20 iki 683 dienų), o vidutinė trukmė – 125 dienos (diapazonas: nuo 2⁺ iki 979⁺ dienų).

Imuninė hipertirozė

Imuninė hipertirozė registruota 9,4 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 8,7 % ir 0,7 % pacientų. Pavojingų reiškinių arba tokių, dėl kurių reikėtų sustabdyti arba nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 91 para (diapazonas: nuo 20 iki 620 parų), o trukmės mediana – 44 paros (diapazonas: nuo 10 iki 484⁺ parų).

Imuninis hipertirodizmas buvo registruotas 11,3 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Dauguma reiškinių buvo 1 arba 2 laipsnio sunkumo, atitinkamai pasireiškę 9,0 % ir 2,1 % pacientų. 3 laipsnio hipertirodizmas buvo registruotas 0,2 % pacientų. Nebuvo jokių pavojingų reiškinių ar reiškinių, dėl kurių gydymas būtų nutrauktas. Reiškiniai, dėl kurių gydymas buvo laikinai sustabdytas, buvo užregistruoti 0,4 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 44,5 dienos (diapazonas: nuo 20 iki 692 dienų), o vidutinė trukmė – 43 dienos (diapazonas: nuo 9 iki 1000⁺ dienų).

Imuninis tiroiditas

Imuninis tiroiditas registruotas 0,5 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 sunkumo laipsnio. Pavojingų reiškinių arba tokių, dėl kurių reikėtų sustabdyti arba nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 136 paros (diapazonas: nuo 105 iki 167 parų), o trukmės mediana nepasiekta (diapazonas: nuo 736⁺ iki 835⁺ parų).

Imuninis tiroiditas buvo registruotas 0,5 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 laipsnio sunkumo, atitinkamai pasireiškę 0,4 % ir 0,2 % pacientų. Nebuvo jokių pavojingų reiškinių ar reiškinių, dėl kurių būtų nutrauktas gydymas. Reiškiniai, dėl kurių gydymas buvo laikinai sustabdytas, buvo užregistruoti 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 42 dienos (diapazonas: nuo 40 iki 104 dienų), o vidutinė trukmė – 122,5 dienos (diapazonas: nuo 22 iki 616⁺ dienų).

Cukrinis diabetas

Imuninis cukrinis diabetas registruotas 2,8 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Dauguma reiškinių buvo 1 sunkumo laipsnio ir jie registruoti 2,3 % pacientų. 2 ir 3 laipsnio reiškinių registruota atitinkamai 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių arba tokių, dėl kurių reikėtų sustabdyti arba nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 154 paros (diapazonas: nuo 43 iki 635 parų), o trukmės mediana – 41 para (diapazonas: nuo 2 iki 307⁺ parų).

Imuninis diabetas buvo registruotas 2,3 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Dauguma reiškinių buvo 1 arba 2 laipsnio sunkumo, atitinkamai pasireiškę 1,8 % ir 0,4 % pacientų. 3 laipsnio nepageidaujami reiškiniai buvo registruoti 0,2 % pacientų. Nebuvo jokių pavojingų reiškinių ar reiškinių, dėl kurių reikėtų laikinai sustabdyti ar nutraukti gydymą. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 101 diena (diapazonas: nuo 20 iki 454 dienų), o vidutinė trukmė – 43 dienos (diapazonas: nuo 1 iki 911⁺ dienų).

Imuninis hipofizitas

Imuninis hipofizitas registruotas 0,9 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 sunkumo laipsnio. Pavojingų reiškinių arba tokių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 240,5 paros

(diapazonas: nuo 112 iki 754 parų), o trukmės mediana nepasiekta (diapazonas: nuo 13⁺ iki 478⁺ paros).

Imuninis hipofizitas buvo registruotas 0,4 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 laipsnio sunkumo. Nebuvo jokių pavojingų reiškinių ar reiškinių, dėl kurių reikėtų laikinai sustabdyti ar nutraukti gydymą. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 168 dienos (diapazonas: nuo 42 iki 294 dienų), o vidutinė trukmė – 22 dienos (diapazonas: nuo 22 iki 22 dienų).

Imuninis antinksčių nepakankamumas

Imuninis antinksčių nepakankamumas registruotas 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Reiškinys nustatytas vienam pacientui, buvo 1 sunkumo laipsnio ir dėl jo gydymas sustabdytas arba nutrauktas nebuvo.

Imuninis antinksčių nepakankamumas buvo registruotas 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Šis reiškinys pasireiškė vienam pacientui, buvo 1 laipsnio sunkumo ir dėl jo nereikėjo laikinai sustabdyti ar nutraukti gydymo.

Imuninio atsako sukeltos odos reakcijos

Imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų odos reakcijų (išskyrus sunkias) registruota 10,6 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 7,1 % ir 3,4 % pacientų. Imuninio atsako sukeltų nepageidaujamų odos reakcijų (išskyrus sunkias), dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti gydymą, registruota 0,9 % pacientų. Pavojingų reiškinių arba tokių, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 158 paros (diapazonas: nuo 3 iki 990 parų), o trukmės mediana – 31 para (diapazonas: nuo 1 iki 950⁺ parų).

Imuninio atsako sukeltos odos reakcijos (išskyrus sunkias) registruotos 9,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 arba 2 laipsnio sunkumo, atitinkamai pasireiškė 6,9 % ir 2,3 % pacientų. Nebuvo jokių pavojingų reiškinių ar reiškinių, dėl kurių reikėtų laikinai sustabdyti ar nutraukti gydymą. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 53 dienos (diapazonas: nuo 5 iki 441 dienos), o vidutinė trukmė – 77 dienos (diapazonas: nuo 2 iki 646⁺ dienų).

Imuninio atsako sukeltų sunkių nepageidaujamų odos reakcijų registruota 1,6 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Pavojingų reiškinių registruota 0,5 % pacientų; reiškinių, dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti gydymą – 0,9 % pacientų; o reiškinių, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą – 0,5 % pacientų. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 312 parų (diapazonas: nuo 19 iki 738 parų), o trukmės mediana – 95 paros (diapazonas: nuo 12 iki 522⁺ parų).

Imuninio atsako sukeltų sunkių nepageidaujamų odos reakcijų registruota 1,1 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Visi reiškiniai buvo 3 laipsnio. Nė vienas iš reiškinių nebuvo pavojingas. Reiškiniai, dėl kurių teko laikinai sustabdyti gydymą, buvo registruoti 0,7 % pacientų, o reiškiniai, dėl kurių teko nutraukti gydymą – 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 13 dienų (diapazonas: nuo 3 iki 138 dienų), o vidutinė trukmė – 285 dienos (diapazonas: nuo 41 iki 342⁺ dienų).

Imuninis hepatitas

Imuninis hepatitas registruotas 9,7 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. 1, 2, 3 ir 4 laipsnio reiškinių registruota atitinkamai 5,7 %, 1,4 %, 2,3 % ir 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių registruota 2,5 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, registruota atitinkamai 2,3 % ir 1,6 % pacientų. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 53 paros (diapazonas: nuo 1 iki 717 parų), o trukmės mediana – 25 paros (diapazonas: nuo 2 iki 777⁺ parų).

Imuninis hepatitas buvo registruotas 8,1 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. 3,4 ir 5 laipsnio sunkumo reiškiniai registruoti atitinkamai 0,7 %, 0,2 % ir 0,2 % pacientų. Pavojingi reiškiniai registruoti 0,7 % pacientų. Reiškiniai, dėl kurių gydymas turėjo būti laikinai sustabdytas ar nutrauktas, registruoti atitinkamai 0,9 % ir 0,4 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 86,5 dienos (nuo 20 iki 509 dienų), o vidutinė trukmė – 31 diena (diapazonas: nuo 5 iki 470⁺ dienų).

Imuninis pankreatitas

Imuninis pankreatitas registruotas 3,4 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. 1, 2, 3 ir 4 laipsnio reiškinių registruota atitinkamai 1,6 %, 0,7 %, 0,9 % ir 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių registruota 0,2 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti gydymą, registruota 0,5 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 42 paros (diapazonas: nuo 20 iki 629 parų), o trukmės mediana – 53 paros (diapazonas: nuo 2 iki 958⁺ parų).

Imuninis pankreatitas registruotas 1,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Dauguma reiškinių buvo 1 arba 2 laipsnio sunkumo, registruoti atitinkamai 0,9 % ir 0,2 % pacientų. Nė vienas iš reiškinių nebuvo pavojingas ir nelėmė gydymo nutraukimo. Reiškiniai, lėmę dozavimo pertrauką, buvo registruoti 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 42 dienos (diapazonas: nuo 20 iki 642 dienų), o trukmės mediana nebuvo pasiekta (diapazonas: nuo 22 iki 979⁺ dienų).

Imuninis pneumonitas

Imuninis pneumonitas registruotas 3,0 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. 1, 2, 3 ir 5 laipsnio reiškinių registruota atitinkamai 0,2 %, 1,6 %, 0,9 % ir 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių registruota 2,1 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, registruota atitinkamai 1,1 % ir 1,8 % pacientų. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 165 paros (diapazonas: nuo 6 iki 903 parų), o trukmės mediana – 229 paros (diapazonas: nuo 18 iki 558⁺ parų).

Imuninis pneumonitas registruotas 9,3 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. 1, 2, 3, 4 ir 5 laipsnio sunkumo reiškiniai registruoti atitinkamai 1,8 %, 6,0 %, 0,9 %, 0,4 % ir 0,4 % pacientų. Pavojingi reiškiniai registruoti 4,8 % pacientų. Reiškiniai, dėl kurių teko laikinai sustabdyti ar nutraukti gydymą registruoti atitinkamai 4,0 % ir 3,0 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 63 dienos (diapazonas: nuo 1 iki 490 dienų), o vidutinė trukmė – 556 dienos (diapazonas: nuo 2 iki 845⁺ dienų).

Imuninis pneumonitas dažniau pasireiškė *GEMSTONE-301* tyrimo pacientams, kurie per 1–42 dienas iki tyrimo gydymo pradžios buvo baigę gydymą suderintu arba nuosekliajau chemoterapijos būdu (21,6 %), nei kitiems pacientams, kuriems taikyta monoterapija (1,3 %).

GEMSTONE-301 tyrimo metu (n=255 sugemalimabo grupėje), imuninis pneumonitas pasireiškė 55 (21,6 %) pacientams. 1, 2, 3, 4 ir 5 laipsnio reiškiniai registruoti atitinkamai 3,1 %, 14,9 %, 2,4 %, 0,8 % ir 0,4 % pacientų. Pavojingi reiškiniai registruoti 12,5 % pacientų. Reiškiniai, lėmę gydymo laikiną sustabdymą ir nutraukimą registruoti atitinkamai 8,6 % ir 8,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 63 dienos (diapazonas: nuo 1 iki 784 dienų), vidutinės trukmės nebuvo galima įvertinti (diapazonas: nuo 9 iki 1601 dienų).

Imuninis miozitas

Imuninis miozitas registruotas 2,5 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 0,9 % ir 1,6 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti gydymą, registruota 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių arba tokių, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 135 paros (diapazonas: nuo 3 iki 649 parų), o trukmės mediana – 42 paros (diapazonas: nuo 2 iki 655⁺ parų).

Imuninis miozitas registruotas 2,3 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Dauguma reiškinių buvo 1 ar 2 laipsnio sunkumo, atitinkamai registruota 1,2 % ir 0,9 % pacientų. Pavojingi reiškiniai registruoti 0,7 % pacientų. Reiškiniai, lėmę gydymo laikiną sustabdymą ir nutraukimą registruoti atitinkamai 0,2 % ir 0,5 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 64 dienos (diapazonas: nuo 20 iki 323 dienų), o vidutinė trukmė – 71 diena (diapazonas: nuo 8 to 772⁺ dienų).

Imuninis kolitas

Imuninis kolitas registruotas 2,5 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 1,1 % ir 1,4 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti gydymą, registruota 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių arba tokių, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 103 paros (diapazonas: nuo 1 iki 682 parų), o trukmės mediana – 9 paros (diapazonas: nuo 2 iki 445⁺ parų).

Imuninis kolitas registruotas 1,4 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. 1, 2 ir 4 laipsnio reiškiniai atitinkamai registruoti 0,7 %, 0,5 % ir 0,2 % pacientų. Pavojingi reiškiniai registruoti 0,4 % pacientų. Reiškiniai, lėmę gydymo laikiną sustabdymą registruoti 0,2 % pacientų. Reiškinių, lėmusių gydymo nutraukimą, neregistruota. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 43,5 dienos (diapazonas: nuo 2 iki 637 dienų), o vidutinė trukmė – 11 dienų (diapazonas: nuo 2 iki 101⁺ dienos).

Imuninis miokarditas

Imuninis miokarditas registruotas 2,1 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 1,1 % ir 0,9 % pacientų. Pavojingų reiškinių registruota 0,7 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, registruota atitinkamai 1,1 % ir 0,2 % pacientų. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 221 para (diapazonas: nuo 41 iki 442 parų), o trukmės mediana – 23 paros (diapazonas: nuo 1 iki 429⁺ parų).

Imuninis miokarditas registruotas 2,8 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 laipsnio sunkumo ir atitinkamai registruoti 2,1 % ir 0,7 % pacientų. Pavojingi reiškiniai registruoti 0,7 % pacientų. Reiškiniai, lėmę gydymo laikiną sustabdymą ir nutraukimą registruoti atitinkamai 0,5 % ir 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 84 dienos (diapazonas: nuo 21 iki 505 dienų), trukmės mediana pasiekta nebuvo (diapazonas: nuo 1 iki 849⁺ dienų).

Imuninis nefritas

Imuninis nefritas (įskaitant inkstų nepakankamumą) registruotas 1,8 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. 1, 2 ir 3 laipsnio reiškinių registruota atitinkamai 0,9 %, 0,2 % ir 0,7 % pacientų. Pavojingų reiškinių registruota 0,9 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, registruota atitinkamai 0,5 % ir 0,2 % pacientų. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 227,5 paros (diapazonas: nuo 26 iki 539 parų), o trukmės mediana – 51,5 paros (diapazonas: nuo 5 iki 543⁺ parų).

Imuninis nefritas (įskaitant inkstų nepakankamumą) buvo registruotas 1,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ar 2 laipsnio sunkumo ir registruoti atitinkamai 1,1 % ir 0,2 % pacientų. Reiškiniai, lėmę dozavimo pertrauką registruoti 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių ir lėmusių gydymo nutraukimą neregistruota. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 197 dienos (diapazonas: nuo 42 iki 446 dienų), o vidutinė trukmė – 22 dienos (diapazonas: nuo 6 iki 570⁺ dienų).

Imuninio atsako sukeltas toksinis poveikis akims

Imuninio atsako sukeltas toksinis poveikis akims registruotas 1,4 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 0,7 % ir 0,7 %. Pavojingų reiškinių neregistruota. Reiškinių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, registruota atitinkamai 0,5 % ir 0,2 % pacientų. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 235,5 paros (diapazonas: nuo 137 iki 482 parų), o trukmės mediana – 9,5 paros (diapazonas: nuo 1 iki 181 paros).

Imuninio atsako sukeltas toksinis poveikis akims registruotas 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Šis reiškinys pasireiškė vienam pacientui, buvo 2 sunkumo laipsnio ir lėmė laikiną gydymo nutraukimą.

Imuninio atsako sukelti viršutinio virškinimo trakto sutrikimai

Imuninio atsako sukeltas viršutinio virškinimo trakto sutrikimas registruotas 0,9 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. 1, 2 ir 3 laipsnio reiškinių registruota atitinkamai 0,5 %, 0,2 % ir 0,2 % pacientų. Pavojingų reiškinių registruota 0,2 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo sustabdyti arba nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 146 paros (diapazonas: nuo 82 iki 204 parų), o trukmės mediana – 385 paros (diapazonas: nuo 42 iki 710 parų).

Imuninio atsako sukeltas viršutinio virškinimo trakto sutrikimas registruotas 0,5 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 laipsnio sunkumo. Nė vienas iš reiškinių nebuvo pavojingas ir nelėmė gydymo laikino sustabdymo ar nutraukimo. Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 5 dienos (diapazonas: nuo 2 iki 178 dienų), o vidutinė trukmė – 8 dienos (diapazonas: nuo 7 iki 154 dienų).

Imuninis artritas

Imuninis artritas registruotas 0,9 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Visi reiškiniai buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio ir jie registruoti atitinkamai 0,2 % ir 0,7 % pacientų. Pavojingų reiškinių neregistruota. Reiškinių, dėl kurių reikėjo laikinai sustabdyti gydymą, registruota 0,5 % pacientų. Reiškinių, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą, neregistruota. Laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 173,5 paros (diapazonas: nuo 96 iki 257 parų), o trukmės mediana – 98 paros (diapazonas: nuo 50 iki 958⁺ parų).

Imuninis artritas registruotas 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Šis reiškinys pasireiškė vienam pacientui ir buvo 2 sunkumo laipsnio. Reiškinyje nebuvo pavojingas ir nelėmė gydymo laikino sustabdymo ar nutraukimo.

Imuninė pancitopenija / bicitopenija

Imuninė pancitopenija / bicitopenija registruota 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Reiškinyje nustatytas vienam pacientui, buvo 4 sunkumo laipsnio ir pavojingas, bet gydymas dėl jo sustabdytas arba nutrauktas nebuvo.

Imuninė pancitopenija / bicitopenija registruota 0,4 % pacientų, gydytų monoterapija. Visi reiškiniai buvo ≥ 3 laipsnio ir pavojingi. Reiškinių, lėmę gydymo nutraukimą, registruoti 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki pirmojo reiškinio pradžios buvo 109,5 dienos (diapazonas: nuo 106 iki 113 dienų), trukmės mediana nebuvo pasiekta (nuo 57+ iki 239+ dienų).

Imuninis meningoencefalitas / encefalitas

Imuninis meningoencefalitas / encefalitas registruotas 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Reiškinyje nustatytas vienam pacientui, buvo 2 sunkumo laipsnio ir dėl jo gydymas buvo visiškai nutrauktas.

Pacientams, gydytiems sugemalimabo monoterapija, imuninis meningoencefalitas / encefalitas neregistruotas.

Imuninis Gijeno-Barre sindromas / demielinacija

Imuninis Gijeno-Barre sindromas / demielinacija registruoti 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Reiškinyje nustatytas vienam pacientui, buvo 2 sunkumo laipsnio ir pavojingas, bet gydymas dėl jo sustabdytas arba nutrauktas nebuvo.

Pacientams, gydytiems sugemalimabo monoterapija, imuninis Gijeno-Barre sindromas / demielinacija, neregistruotas.

Imuninė rbdomiolizė / miopatija

Imuninė rbdomiolizė / miopatija registruota 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Reiškinyje nustatytas vienam pacientui, buvo 2 sunkumo laipsnio ir dėl jo gydymas buvo laikinai sustabdytas.

Imuninė raudimolizė / miopatija registruota 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Šis reiškinys pasireiškė vienam pacientui ir buvo 1 sunkumo laipsnio. Reiškinys nebuvo pavojingas ir nelėmė gydymo laikino sustabdymo ar nutraukimo.

Imuninės sistemos sukelta hemolizinė anemija

Sugemalimabu kartu su chemoterapija gydytiems pacientams imuninės sistemos sukeltos hemolizinės anemijos atvejų neregistruota.

Imuninės sistemos sukelta hemolizinė anemija registruota 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Šis reiškinys pasireiškė vienam pacientui ir buvo 4 laipsnio sunkumo. Reiškinys buvo pavojingas ir nelėmė gydymo laikino sustabdymo ar nutraukimo.

Imuninės sistemos sukeltas vaskulitas

Sugemalimabu kartu su chemoterapija gydytiems pacientams imuninės sistemos sukulto vaskulito atvejų neregistruota.

Imuninės sistemos sukeltas vaskulitas registruotas 0,2 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Šis reiškinys pasireiškė vienam pacientui ir buvo 2 laipsnio sunkumo.

Imuninės patikros taško inhibitorių poveikis

Gydymo kitais imuninės patikros taško inhibitoriais metu buvo pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas, kurios taip pat gali pasireikšti gydymo sugemalimabu metu: kasos egzokrininis nepakankamumas, celiakinė liga.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusių nepageidaujamų reakcijų registruota 4,4 % pacientų, gydytų sugemalimabu kartu su chemoterapija. Registruoti reiškiniai buvo su infuzija susijusi reakcija (0,9 %), anafilaksinė reakcija (0,7 %), hiperhidrozė (0,5), karščiavimas (0,5 %), eritema, išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, odos depigmentacija, odos sutrikimas, odos pabrinkimas, šaltkrėtis, periferinė edema, jautrumas, pykinimas, kvapo gniaužimas ir gerklės sudirginimas (aptitinkamai po 0,2 %).

Reiškinys buvo pavojingas ir lėmė gydymo nutraukimą. Su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos registruotos 3,3 % pacientų, gydytų sugemalimabo monoterapija. Registruoti reiškiniai buvo atitinkamai karščiavimas (2,5 %), su infuzija susijusi reakcija (0,4 %), šaltkrėtis, skausmas, vėmimas, svaigulys, eritema ir niežėjimas (po 0,2 %).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pranešimų apie sugemalimabo perdozavimo atvejus negauta. Perdozavimo atveju pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų ir taikyti tinkamą simptominių gydymą, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės medžiagos, monokloniniai antikūnai ir antikūnų bei vaistinių preparatų junginiai, *PD-1 / PD-L1* (programuotos ląstelių žūties baltymo 1/ ląstelių žūties ligando 1) inhibitoriai, ATC kodas – L01FF11.

Veikimo mechanizmas

Sugemalimabas yra visiškai humanizuotas monokloninis antikūnas imunoglobulinas G4. Jis savituoju būdu rišasi su programuotos ląstelių žūties ligandu 1 (*PD-L1*), taip blokuodamas jo ligaciją su *PD-1*. Ant naviko ląstelių ir naviką infiltruojančių imuninių ląstelių išreiškiamas *PD-L1* gali padėti slopinti imuninį atsaką, nukreiptą prieš naviką. Nustatyta, kad *PD-L1* susirišus su *PD-1* ir *CD80* (B7.1) receptoriais, esančiais ant T ląstelių ir antigeną pateikiančių ląstelių, slopinami citotoksinis T ląstelių veikimas, T ląstelių vešėjimas ir citokinų gamyba. Blokavus *PD-L1* / *PD-1* ir *PD-L1* / *CD80* sąveiką paleidžiamas imuninio atsako slopinimo procesas, nesužadinant nuo antikūnų priklausomo ląstelių medijuojamo citotoksinio poveikio (angl. *Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC*).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pirmaeilis metastazavusio NSLPV gydymas

GEMSTONE-302: Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kai sugemalimabas vartojamas kartu su platinos preparatais pagrįsta chemoterapija, skirtas pirmos eilės pacientams, sergantiems išplitusiu nesmulkiąląstelinio plaučių vėžiu.

Sugemalimabo, vartojamo kartu su platinos chemoterapija, veiksmingumas ir saugumas gydant ≥ 18 metų suaugusiuosius, sergančius histologiškai arba citologiškai patvirtinta metastazavusia (IV stadijos) plokščialąsteline arba neplokščialąsteline NSLPV, kai nėra jautrinančių *EGFR* mutacijų, *ALK* sąlajų, *ROS1* arba *RET* translokacijų (perkėlimų) tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 3-iosios fazės (GEMSTONE-302) metu. Neplokščialąstelinio NSLPV sergantiems tiriamiesiems, kad būtų įtraukti į tyrimą, reikėjo nustatyti *EGFR* mutacijos būklę, o genominių naviko nukrypimų / onkogeninių variklių testo nereikalauta. Tiriamiesiems reikėjo pateikti formaliniu fiksuotus naviko audinio mėginius *PD-L1* tyrimui. *PD-L1* raiška centrinėje laboratorijoje vertinta atliekant imunohistocheminį tyrimą, kuriam naudotas *Ventana PD-L1* (SP263) tyrimas, atliekamas automatiniu histologinio dažymo aparatu *BenchMark* (Roche Tissue Diagnostics, Oro Valley, AZ, JAV) pagal gamintojo instrukcijas. Tiriamieji neįtraukti į tyrimą, jeigu turėjo autoimuninės ligos anamnezę, per 2 savaitių iki atrankos atsitiktinių imčių būdu laikotarpį vartojo sisteminių imunitetą slopinančiųjų vaistinių preparatų arba aktyvių ar negydytų metastazių CNS.

Pirminė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), vertinamas tyrėjo pagal *RECIST* v1.1. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė bendrąjį išgyvenamumą (BI); IbLP tiriamiesiems, kuriems nustatyta $\geq 1\%$ *PD-L1* raiška (vertinamas tyrėjų pagal *RECIST* v1.1); objektyvaus atsako rodiklį (OAR), vertinamą tyrėjų pagal *RECIST* v1.1, ir atsako trukmę (AT). I tipo paklaidai kontroliuoti nuosekliųjų bandymų metodas taikytas šia eilės tvarka: IbLP; IbLP tiriamiesiems, kuriems nustatyta $\geq 1\%$ *PD-L1* raiška, ir OAR.

Iš viso 479 pacientams atsitiktinių imčių būdu (santykiu 2:1) skirti šie gydymo režimai:

- sergantiems plokščialąstelinio NSLPV – 1 200 mg sugemalimabo su karboplatina ($AUC = 5$ mg/ml/min) ir 175 mg/m² paklitakselio į veną kas 3 savaites, gydymą tęsiant iki 4 ciklų, po kurių kas 3 savaites vartota 1 200 mg-sugemalimabo;
- sergantiems neplokščialąstelinio NSLPV – 1 200 mg sugemalimabo su karboplatina ($AUC = 5$ mg/ml/min) ir 500 mg/m² pemetreksedo į veną kas 3 savaites, gydymą tęsiant iki 4 ciklų, po kurių kas 3 savaites vartota 1 200 mg sugemalimabo ir 500 mg/m² pemetreksedo arba
- placebo plus tie patys platinos chemoterapijos režimai plokščialąsteliniam arba neplokščialąsteliniam NSLPV gydyti, kaip sugemalimabo grupėje, gydymą tęsiant iki 4 ciklų, po kurių plokščialąstelinio NSLPV atveju vartotas placebo, o neplokščialąstelinio NSLPV atveju – placebo plus pemetreksedas.

Maksimali gydymo sugemalimabu arba placebo trukmė siekė 35 ciklus (trukusius apie 2 metus) arba gydymas truko iki progresavo liga, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, atsiimtas informuoto asmens sutikimas, tiriamasis mirė arba gydymas nutrauktas dėl kitų protokole aptartų priežasčių.

Placebą plius chemoterapiją vartoję tiriamieji, kurių liga progresavo esant tyrėjo patvirtintų radiografinių įrodymų, galėjo pereiti į sugemalimabo monoterapijos grupę.

Per pirmuosius gydymo laikotarpio metus vertinimai pagal vaizdinius tyrimus atlikti 6-ąją ir 12-ąją savaitėmis po pirmosios dozės ir paskui kas 9 savaites. Po 1 metų: vertinimai pagal vaizdinius tyrimus atlikti kas 12 savaičių iki progresavo liga, tiriamasis neatvyko stebėjimui, tiriamasis mirė arba baigėsi tyrimas, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau.

Visi tiriamieji buvo azijiečiai ir sirgo IV stadijos NSLPV; amžiaus mediana buvo 63,0 metų; 80,0 % buvo vyrai; 73,3 % rūkė arba buvo rūkę anksčiau; 38,8 % buvo ≥ 65 metų; 40,1 % sirgo plokščialąsteliu NSLPV; 59,9 % sirgo neplokščialąsteliu NSLPV; 60,8 % navike nustatyta ≥ 1 % *PD-L1* raiška; 11,9 % pradinio vertinimo metu turėjo kepenų metastazių; 14,0 % pradinio vertinimo metu turėjo galvos smegenų metastazių; 82,5 % funkcinė būklė pagal *ECOG* įvertinta 1 balu.

Gydymo trukmės mediana buvo 10 ciklų (diapazonas: nuo 1 iki 49), kai trukmės mediana 7,15 mėn., sugemalimabo grupėje, palyginti su 6 ciklais (diapazonas: nuo 1 iki 44), kai trukmės mediana 4,6 mėn. placebo grupėje. Tyrimo *GEMSTONE-302* veiksmingumo rezultatų suvestinė pateikta 4 lentelėje, 1 pav. ir 2 pav.

4 lentelė. Tyrimo *GEMSTONE-302* veiksmingumo rezultatai

	Sugemalimabas kartu su platinos chemoterapija (n = 320)	Placebas kartu su platinos chemoterapija (n = 159)
Veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP)*		
Tiriamųjų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	223 (69,7 %)	135 (84,9 %)
Mediana mėnesiais (95 % PI)	9,0 (7,4; 10,8)	4,9 (4,8; 5,1)
Santykinė rizika (95 % PI) [†]	0,48 (0,39; 0,60)	
p vertė [‡]	< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Tiriamųjų, kuriems nustatyta reiškinių, skaičius (%)	156 (48,8 %)	97 (61,0 %)
Mediana mėnesiais (95 % PI)	25,4 (20,1; NP)	16,9 (12,8; 20,7)
Santykinė rizika (95 % PI) [†]	0,65 (0,50; 0,84)	
p vertė [‡]	0,0008	
Objektyvaus atsako rodiklis*		
OAR n (%) (95 % PI)	203 (63,4 %) (57,9; 68,7)	64 (40,3 %) (32,6; 48,3)
p vertė [§]	< 0,0001	

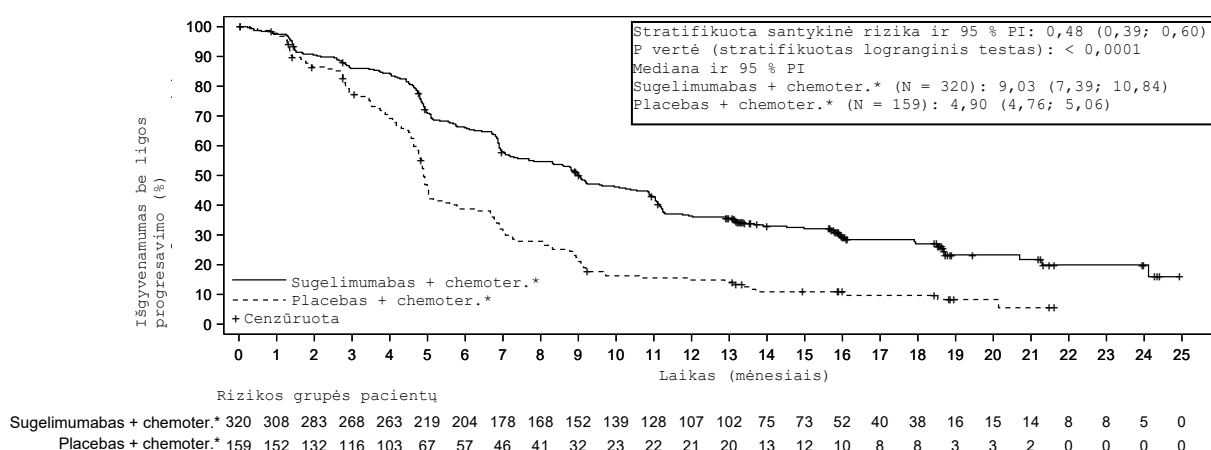
PI = pasikliautinis intervalas, OAR = objektyvaus atsako rodiklis

*Tyrėjų vertinimu

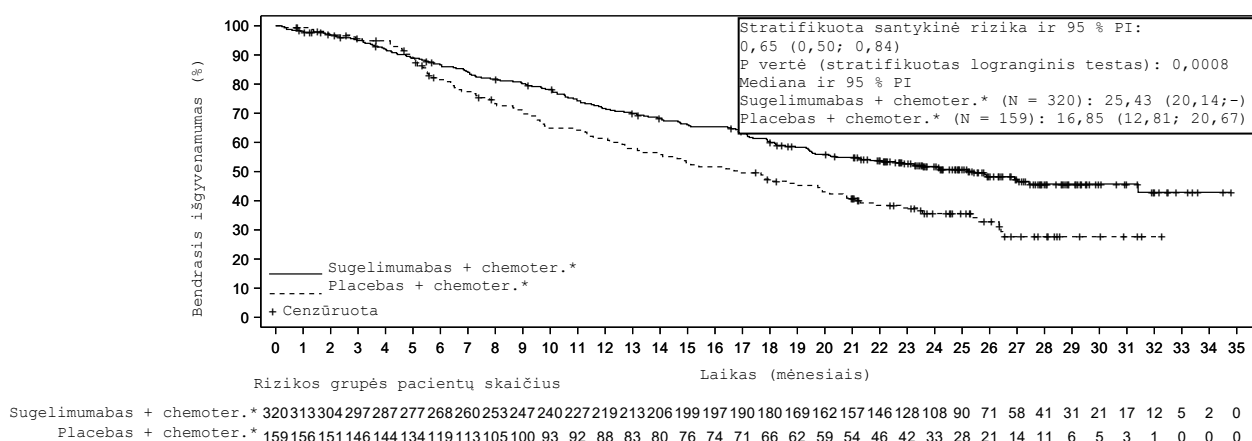
[†] Santykinė rizika (SR) apskaičiuota taikant stratifikuotą Kokso [*Cox*] modelį. p vertė apskaičiuota stratifikuoto logranginio testo būdu. Stratifikacija atlikta pagal 3 veiksnus: funkcinė būklė pagal *ECOG*; *PD-L1* ir histologinis naviko tipas skirstant atsiktinių imčių būdu. Išsamų histologinių naviko tipų paaiškinimą Sžr. toliau.

[§] p vertė apskaičiuota Kočrano-Mantelio-Henzelio [*Cochran-Mantel-Haenszel*] būdu, stratifikuojant pagal funkcinę būklę pagal *ECOG*, histologinį naviko tipą ir *PD-L1* skirstant atsiktinių imčių būdu.[¶]

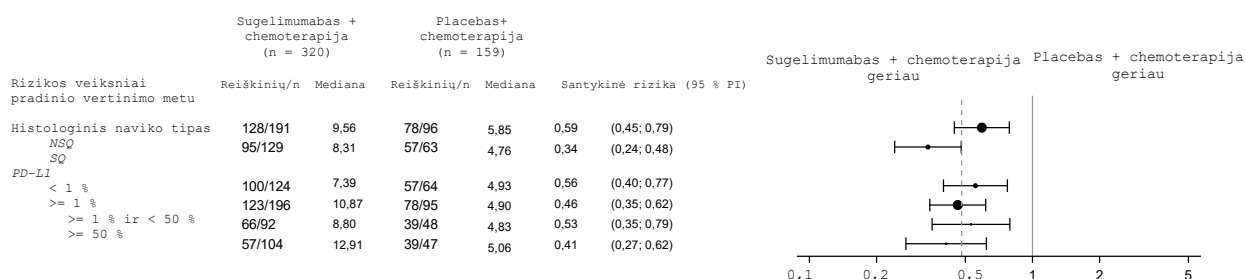
1 pav. Kaplano-Mejerio [Kaplan-Meier] kreivė, rodanti tyrėjo įvertintą išgyvenamumą be ligos progresavimo. ITT populiacija – tyrimas GEMSTONE-302



2 pav. Kaplano-Mejerio kreivė, rodanti bendrąjį išgyvenamumą. ITT populiacija – tyrimas GEMSTONE-302



3 pav. IbLP blobograma – tyrimas GEMSTONE-302



Pastaba: pogrupių analizės dėl 1 tipo paklaidos nekontroliuotos.

Pogrupių analizė parodė IbLP pagerėjimą vartojant sugelimumabą, nepriklausomai nuo histologinio naviko potipio ir PD-L1 raiškos; tai atitiko bendrosios ketinamos gydyti (angl. *Intention-To-Treat*, *ITT*) populiacijos rezultatus.

Neoperuotino III stadijos NSLPV konsolidacinis gydymas
GEMSTONE-301: Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, tiriantis sugelimumabą kaip konsolidacinį gydymą pacientams, sergantiems neoperuotinu III stadijos nesmulkiąstelinio plaučių

vėžiu (NSLPV), kuriems po suderinto arba nuoseklaus chemospindulinio gydymo nenustatytas ligos progresavimas.

Sugemalimabo, kaip monoterapijos, veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusius pacientus nuo 18 metų, sergančius histologiškai arba citologiškai patvirtintu neoperuočiu III stadijos NSLPV (stadija nustatyta pagal Tarptautinės plaučių vėžio tyrimo asociacijos (IASLC) klasifikaciją, 8 versiją), kuriems nėra jautrinančių *EGFR* mutacijų arba *ALK*, *ROS1* genomo naviko pakitimų, kurių liga neprogresavo po suderinto arba nuoseklaus chemospindulinio gydymo, buvo tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame 3 fazės tyrime (*GEMSTONE-301*). Išskyrus *EGFR* mutacijų būklės nustatymą neplokščialąsteliu NSLPV sergantiems dalyviams, įtraukiant į tyrimą genomo naviko anomalijos / onkogeninių veiksmų tyrimas nebuvo privalomas. PD-L1 būsenos nustatymo tyrimas nebuvo privalomas ir nebuvo sistemingai atliekamas. Dalyviai per 1–42 dienas iki tyrimo pradžios turėjo būti baigę bent 2 galutinės platinos preparatais pagrįstos chemoterapijos su spinduline terapija ciklus. Dalyviai buvo neįtraukiami, jei jiems anksčiau buvo diagnozuota autoimuninė liga arba jei per vieną savaitę iki atsitiktinės atrankos jie vartojo sisteminio poveikio imunosupresinius vaistinius preparatus (įskaitant sisteminį gydymą kortikosteroidais, atitinkantį daugiau kaip 10 mg prednizono per parą).

Pirminė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kurį pagal RECIST v1.1 įvertino koduotas nepriklausomas centrinis peržiūros komitetas (BICR). Svarbiausias antrinė vertinamoji baigtis yra bendras išgyvenamumas (BI).

Iš viso 381 pacientas buvo atsitiktinai (2:1) suskirstyti į grupes, kurios gavo

- sugemalimabą – 1 200 mg į veną kas 3 savaites arba
- placebo – į veną kas 3 savaites

Maksimali gydymo sugemalimabu arba placebo tyrimo vaistiniaisiais preparatais trukmė buvo dveji metai arba iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio.

Pirmaisiais gydymo laikotarpio metais vaizdiniai tyrimai buvo atliekami kas 9 savaites. Po 1 metų: vertinimai pagal vaizdinius tyrimus atlikti kas 12 savaičių iki liga progresavo, tiriamasis neatvyko stebėjimui, mirties ar tyrimo pabaigos, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau.

Visi tiriamieji buvo azijiečiai ir 27,8 % sirgo IIIa stadijos NSLPV, 55,4 % sirgo IIIb stadijos NSLPV ir 16,0 % sirgo IIIc stadijos NSLPV; 92,1 % buvo vyrai ir amžiaus vidurkis buvo 61 metai; 69,8 % sirgo plokščialąsteliu NSLPV, 29,7 % sirgo neplokščialąsteliu NSLPV; 69,6 % pagal ECOG buvo įvertinti 1 balu. 7,1 % buvo rūkantys, 77,7 % buvo rūkę anksčiau, 15,2 % nerūkė niekada. 66,7 % pacientų prieš atsitiktinę atranką buvo taikyta suderinta chemospindulinis gydymas, o 33,3 % – nuoseklus chemospindulinis gydymas. Iš 175 dalyvių, kurių *PD-L1* raiška buvo žinoma, 54,3 % buvo ≥ 1 %, o 45,7 % buvo < 1 %.

Sugemalimabo grupėje vidutinė gydymo trukmė buvo 12 ciklų (diapazonas: nuo 1 iki 72), o vidutinė trukmė – 9 mėn., palyginti su 10 ciklų (diapazonas: nuo 1 iki 60) ir vidutine trukme – 7,6 mėn. placebo grupėje.

Tyrimo metu nustatyta, kad sugemalimabo grupėje, palyginti su placebo grupe, statistiškai reikšmingai pailgėjo IBPL (pavojaus santykis (PS) = 0,65 (95 % PI: 0,50–0,84), $p = 0,0012$) galutinėje IBPL analizėje. Atnaujinti IBPL rezultatai su GEMSTONE-301 papildomais stebėjimais ir BI rezultatais yra apibendrinti 5 lentelėje ir 4 pav. Stebėjimo trukmės mediana yra 39,6 mėnesio.

5 lentelė. GEMSTONE-301 tyrimo veiksmingumo rezultatai

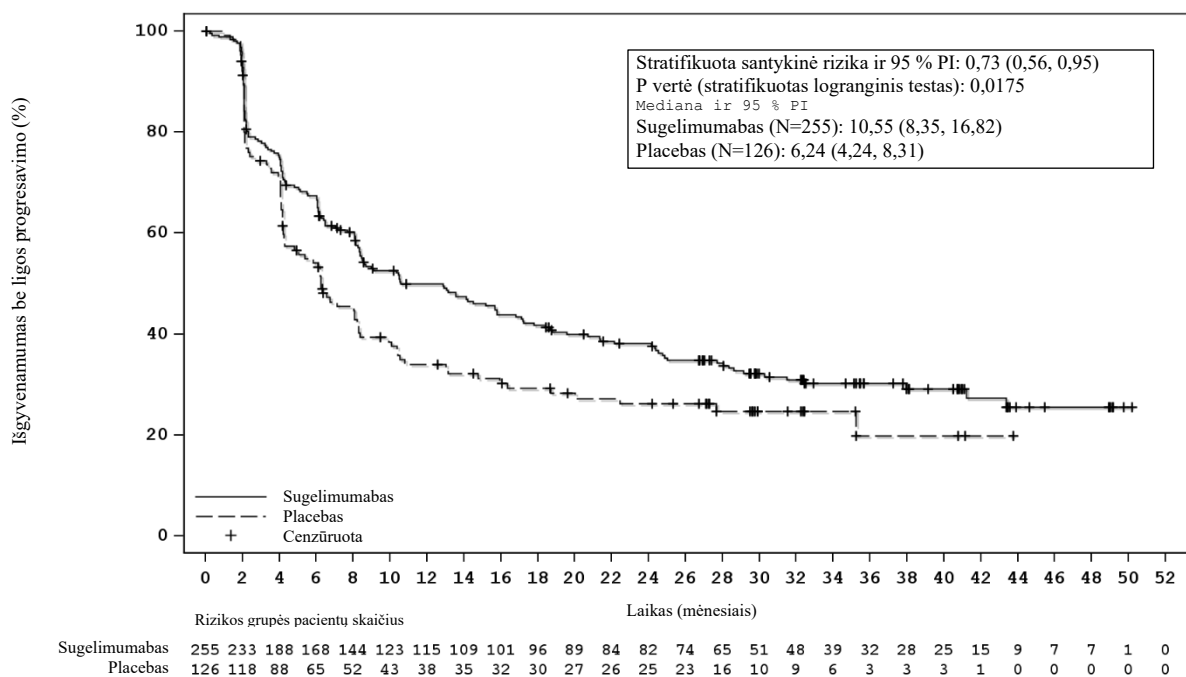
Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Sugemalimabas (n = 255)	Placebas (n = 126)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)		

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Sugemalimabas (n = 255)	Placebas (n = 126)
Reiškinių turėjusių dalyvių skaičius (%)	169 (66,3%)	90 (71,4%)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	10,6 (8,4, 16,8)	6,2 (4,2, 8,3)
Pavojaus santykis (95 % PI) [†]	0,73 (0,56, 0,95)	
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Reiškinių turėjusių dalyvių skaičius (%)	114 (44,7%)	66 (52,4%)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	47,4 (34,3, NR)	32,4 (24,1, NR)
Pavojaus santykis (95 % PI) [†]	0,78 (0,57, 1,05)	

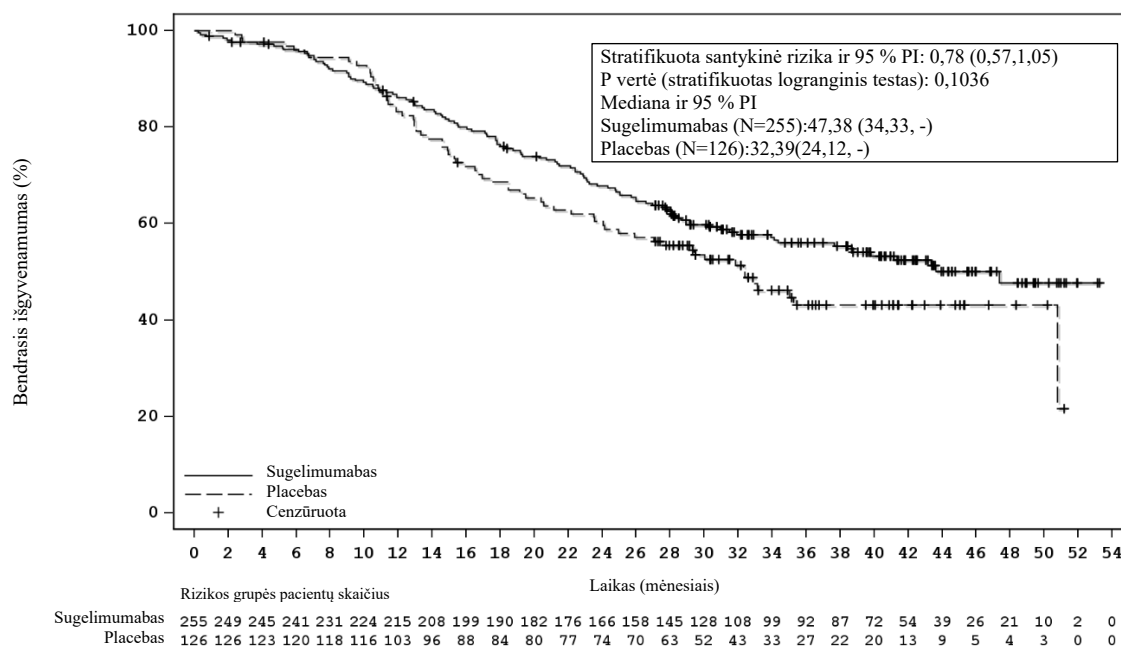
PI = Patikimumo intervalas, NP=Nepasiektas

[†] Pavojaus santykis (PS) apskaičiuotas naudojant stratifikuotą Cox modelį. Trys stratifikacijos veiksniai yra: ECOG funkcinės būklės įvertinimo balas, chemospindulinės terapijos tipas ir bendra spindulinės terapijos dozė.

4 pav. Kaplan-Meier kreivė, parodanti išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP), įvertinta BICR – Ketinimo gydyti analizės grupė – GEMSTONE-301 tyrimas



5 pav. Kaplan-Meier kreivė, parodanti bendrą išgyvenamumą (BI) – Ketinimo gydyti analizės grupė – GEMSTONE-301 tyrimas



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti sugemalimabo tyrimų su vaikų populiacija duomenis plaučių vėžio gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Imunogeniškumas

3 fazės IV stadijos NSLPV tyrime (GEMSTONE-302) antikūnų prieš vaistinį preparatą (ApV) nustatyta 17 % (53 pacientai), o gydymo metu atsiradusių ApV – 9 % (28 pacientai).

3 fazės III stadijos NSLPV tyrime (GEMSTONE-301), antikūnų prieš vaistinį preparatą (ApV) nustatyta 10,6 % (27 pacientai), o gydymo metu atsiradusių ApV – 5,9 % (15 pacientų).

Negauta įrodymų, kad ApV turi įtaką farmakokinetikai, veiksmingumui arba saugumui, tačiau vis dar nepakanka duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sugemalimabo FK apibūdinta pagal populiacijos FK (popFK) analizę, kurioje nagrinėti duomenys, gauti iš 1 002 tiriamųjų, kas 3 savaites vartojusių į veną leidžiamas 3-40 mg/kg sugemalimabo dozės ir fiksuotą 1 200 mg dozę.

Absorbcija

Sugemalimabas leidžiamas infuzijos į veną būdu, todėl jis iškart ir visas biologiškai prieinamas.

Pavienių ir kartotinių sugemalimabo dozių didinimo tyrimo (n = 29) metu, sugemalimabo ekspozicija (AUC ir C_{max}) didėjo maždaug dozei proporcingu būdu, kai kas 3 savaites į veną vartotos nuo 3 mg/kg iki 40 mg/kg dozės, įskaitant 1 200 mg. Po kartotinių 1 200 mg infuzijų kas 3 savaites (n = 16), nustatyta maždaug 2 kartus didesnė sugemalimabo ekspozicija (t. y. $R_{kaup.}$, C_{max} ir $R_{kaup.}$, AUC atitinkamai buvo 1,74 ir 2,00).

Pasiskirstymas

Monokloniniai antikūnai mažai pasiskirsto užkraujagyslinėse srityse, todėl pusiausvyrinės būsenos sugemalimabo pasiskirstymo tūris (V_{ss}), apskaičiuotas atlikus popFK analizę, buvo mažas.

popFK analizė įvertino, kad Vss geometrinis vidurkis (CV%) yra:

- 5.56 L (21 %) IV stadijos NSLPV sergantiems pacientams (*GEMSTONE-302* tyrimas).
- 4.74 L (20 %) III stadijos NSLPV sergantiems pacientams (*GEMSTONE-301* tyrimas).

Biotransformacija

Kadangi sugemalimabas yra antikūnas, jis katabolizuojamas veikiant nesavitiesiems mechanizms; jo klirensas metabolizmo būdu nevyksta.

Eliminacija

Atliekant PopFK analizę apskaičiuota, kad viso klirenso (KL) geometrinis vidurkis (KK%) *GEMSTONE-302* tyrime dalyvavusiems IV stadijos NSLPV sergantiems pacientams po pavienės dozės yra įvertintas kaip 0,235 l per parą (24,2 %), o *GEMSTONE-301* tyrime dalyvavusiems III stadijos NSLPV sergantiems pacientams – 0,214 l per parą (23,8 %). Eliminacija esant pusiausvirinei būsenai būna po pavienės dozės kiek žemesnė dėl taikinio medijuojamos vaistinio preparato dispozicijos. Pusinio eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) geometrinis vidurkis (KK%), apskaičiuotas pagal PopFK modelį, *GEMSTONE-302* tyrime dalyvavusiems IV stadijos NSLPV sergantiems pacientams 1-ojo ciklo pabaigoje buvo maždaug 17,9 paros (25,6 %), o *GEMSTONE-301* tyrime dalyvavusiems III stadijos NSLPV sergantiems pacientams 1-ojo ciklo pabaigoje – 16,6 paros (20,8 %).

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis, kūno masė, naviko tipas ir antikūnų prieš vaistinį preparatą būsena

PopFK analizė parodė statistiškai nereikšmingą amžiaus (18-78 metų) kovariantų poveikį sugemalimabo ekspozicijai. Kitų kovariantų (albumino, lyties, antikūnų prieš vaistinį preparatą ir naviko tipo) poveikis sisteminei sugemalimabo ekspozicijai kliniškai reikšmingu nelaikomas. Remiantis modeliavimo ir imitacijos rezultatais manoma, kad NSLPV pacientams, kurių kūno masė didesnė kaip 115 kg, padidinus dozę iki 1 500 mg 3k./sav. susidaro panaši ekspozicija, kaip registraciniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams, vartojusiems 1 200 mg 3k./sav.

Rasė

Rasės poveikis sugemalimabą vartojusiems tiriamiesiems, turintiems solidinių navikų (įskaitant NSLPV) įvertintas atlikus PopFK analizę ir rasės poveikio sugemalimabo FK nenustatyta. Konkrečiau, sugemalimabo FK skirtumų vertinant azijiečius ir neazijiečius tiriamuosius nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvo kepenų funkcijos sutrikimo poveikis sugemalimabo FK vertintas atlikus PopFK analizes. Kovariantų analizė statistiškai reikšmingo sugemalimabo ekspozicijos poveikio kepenų funkcijos žymenims (AST ir ALT) neparodė.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis sugemalimabo klirensui vertintas atliekant PopFK analizes su tiriamųjų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcija sutrikimas, duomenimis, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Inkstų funkcija sugemalimabo FK poveikio neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sugemalimabo kancerogeniškumo arba toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Remiantis literatūros vertinimu, *PD-L1 / PD-1* signalizavimo kelias yra reikšmingas neštumo metu, nes palaiko motinos organizmo toleranciją vaisiui. Atliekant bandymus su pelių vaikingumo modeliais nustatyta, kad *PD-L1* signalizavimo blokada gali panaikinti imuniteto toleranciją vaisiui ir padidinti persileidimų dažnį. Literatūroje nėra pranešimų apie vaisių formavimosi ydas, susijusias su *PD-L1 / PD-1* signalizavimo kelio blokada, tačiau pelėms, kurioms išaktyvinti PD-1 ir PD-L1 genai, stebėta imuninio atsako sukeltų ligų. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, sugemalimabo ekspozicija vaisiui gali padidinti imuninio atsako sukeltų sutrikimų riziką arba gali pakeisti normalų imuninį atsaką.

Atliekant 4 ir 26 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su *Cynomolgus* porūšio krabaėdėmis makakomis, sugemalimabo, suleidžiamo į veną vieną kartą per savaitę, ekspozicija neparodė specifinio pavojaus, išskyrus poveikį akims, stebėtą dviem didelėmis dozėmis gavusioms patelėms: 1 atveju nustatyta tinklainės depigmentacija ir 1 atveju – vidutinio dydžio židininis ragenos drumstis, kai dozė buvo 200 mg/kg, kas atitinka maždaug 16-18 kartų didesnę klinikinę AUC žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą klinikinę dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino monohidrochloridas
Manitolis (E421)
Natrio chloridas
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato toje pačioje intraveninėje linijoje maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
36 mėnesių

Praskiestas vaistinis preparatas, paruoštas infuzijai

Cheminės ir fizinės paruošto vaistinio preparato savybės išlieka stabilios iki 24 val., laikant 2°C – 8°C temperatūroje, ir iki 4 val., laikant kambario temperatūroje (iki 25°C). Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Nevartojant iškart, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vaistinį preparatą skiriantis asmuo, tačiau laikyti galima ne ilgiau kaip 24 val. 2°C – 8°C temperatūroje, nebent skiedimas atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml infuzinio tirpalo koncentrato, kuriame yra 600 mg sugemalimabo, 1 tipo stikliniame flakone su elastomeriniu kamščiu ir mėlyną nuplėšiamu aliuminio sandarikliu.

Pakuotės dydis: 2 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Cejemly tiekiamas vienkartiniam flakone ir jame nėra konservantų. Ruošiant ir leidžiant tirpalą reikia laikytis aseptikos taisyklių.

Kaip ruošti platinos chemoterapinius vaistinius preparatus ir pemetreksedą arba paklitakselį, žr. jų PCS.

Cejemly koncentrato infuziniam tirpalui ruošimas ir skyrimas

- a. Nekratykite flakono.
- b. **1 200 mg dozė**
Steriliu švirkštu iš kiekvieno iš 2 flakonų išsiurbkite po 20 ml (iš viso 40 ml) Cejemly ir suleiskite į 250 ml intraveninį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo, kad gautųsi visa 1 200 mg dozė. Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai vartydami. Neužšaldykite ir nekratykite tirpalo.
1 500 mg dozė
Steriliu švirkštu iš kiekvieno iš 2 flakonų išsiurbkite po 20 ml, o iš 1 flakono – 10 ml (iš viso 50 ml) Cejemly ir suleiskite į 250 ml intraveninį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo, kad gautųsi visa 1 500 mg dozė. Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai vartydami. Neužšaldykite ir nekratykite tirpalo.
- c. Neleiskite kitų vaistinių preparatų ta pačia infuzine linija. Infuzinį tirpalą reikia sulašinti per intraveninę liniją, kurioje integruotas sterilus, mažai baltymus rišantis integruotas filtras arba pridedamasis polietersulfoninis (PES) 0,22 mikronų porų dydžio filtras.
- d. Prieš suleidami leiskite praskiestam tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.
- e. Pašalinkite nesuvartotą tirpalą, jeigu liko flakone.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1833/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2024 m. liepos 24 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Sciencepharma Sp. z o.o.
Ul. Chelmska 30/34, Warsaw, 00-725, Lenkija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas Cejemly, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams (prižiūrintiesiems asmenims), galintiems išrašyti ar vartoti Cejemly, galėtų gauti paciento kortelę arba ji būtų įteikta.

Paciento kortelėje turi būti pateikti šie pagrindiniai elementai:

- Pagrindinių su imuniniu atsaku susijusių nepageidaujamų reakcijų (iaNR) požymių ir simptomų aprašas bei nuoroda, kad atsiradus simptomų būtų informuotas gydantis gydytojas.

- Priminimas, paciento kortelę visada turėti su savimi.
- Cejemly išrašiusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 2 FLAKONAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cejemly 600 mg koncentratas infuziniam tirpalui
sugemalimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 600 mg sugemalimabo 20 ml tirpalo (30 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino monohidrochloridas, E421, natrio chloridas, E433, injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
600 mg / 20 ml
2 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1833/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cejemly 600 mg koncentratas infuziniam tirpalui
sugemalimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 600 mg sugemalimabo 20 ml tirpalo (30 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino monohidrochloridas, E421, natrio chloridas, E433, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
600 mg / 20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus leisti i.v.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CStone Pharmaceuticals Ireland Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1833/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cejemly 600 mg koncentratas infuziniam tirpalui sugemalimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydomo metu svarbu visada turėti paciento kortelę su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cejemly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cejemly
3. Kaip Jums bus skiriamas Cejemly
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cejemly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cejemly ir kam jis vartojamas

Kas yra Cejemly

Cejemly sudėtyje yra veikliosios medžiagos sugemalimabo, kuris yra monokloninis antikūnas (tam tikro tipo baltymas), kuris prisijungia prie konkretaus taikinio organizme, vadinamo *PD-L1*.

Kam Cejemly vartojamas

Cejemly skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiašlėsteliu plaučių vėžiu. Jis vartojamas vienas, jei Jūsų plaučių vėžys:

- išplitęs plaučiuose ir negali būti pašalintas chirurginiu būdu, tačiau po pradinio gydymo chemoterapija ir spinduliniu gydymu liga sureagavo arba stabilizavosi.

Jis vartojamas kartu su platinos preparatais pagrįsta chemoterapija, kai Jūsų plaučių vėžys:

- išplitęs ir negali būti pašalintas chirurginiu būdu.

Svarbu perskaityti ir kitų vaistų nuo vėžio, kuriuos galbūt vartosite kartu, pakuotės lapelius.

Kaip veikia Cejemly

PD-L1 randama ant tam tikrų navikinių ląstelių paviršiaus, jis slopina natūralią kūno gynybos sistemą (imunitetą), kad nesaugotų vėžinių ląstelių nuo imuninių ląstelių puolimo. Cejemly prisijungia prie *PD-L1* ir padeda imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

Jeigu turite bet kokių klausimų, kaip veikia šis vaistas arba kodėl Jums jį išrašė, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Cejemly

Cejemly vartoti draudžiama

Jums draudžiama skirti Cejemly, jeigu yra alergija sugemalimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Cejemly, jeigu:

- sergate autoimunine liga (tai sutrikimas, kai organizmas naikina savo paties ląsteles);
- ne anksčiau kaip 28 dienas prieš pradedant gydymą paskiepijote gyvųjų virusų vakcina;
- Jūsų ligos istorijoje yra buvę plaučių ligų: spindulinis pneumonitas, intersticinė plaučių liga arba idiopatinė plaučių fibrozė;
- sergate arba sirgote lėtine virusine kepenų infekcine liga, įskaitant hepatitą B (HBV) arba hepatitą C (HCV);
- esate užsikrėtę žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) arba sergate įgytu imunodeficito sindromu (angl. *AIDS*);
- pažeistos Jūsų kepenys;
- pažeisti Jūsų inkstai.

Jums skiriant Cejemly gali pasireikšti tam tikras pavojingas šalutinis poveikis. Tas šalutinis poveikis kartais gali būti pavojingas gyvybei ir gali sukelti mirtį. Jis gali apsireikšti bet kada gydymo metu ar netgi po gydymo baigimo praėjus savaitėms arba mėnesiams:

- Cejemly gali sukelti su infuzija susijusių reakcijų (pvz., gali staigiai ir stipriai patinti veidas, gerklę, galūnės arba ištikti anafilaksija).
- Cejemly veikia imuninę sistemą ir gali sukelti organizmo dalių uždegimą. Uždegimas gali stipriai pažeisti kūną, o kai kurios uždegiminės būklės gali sukelti mirtį ir jas reikia gydyti arba nutraukti Cejemly vartojimą. Šios reakcijos gali apimti vieną arba kelias organų sistemas. Dėl jų gali kilti plaučių, skrandžio arba žarnyno, odos, kepenų, inkstų, širdies raumens, kitų raumenų arba hormonus išskiriančių liaukų uždegimas arba jie gali nustoti veikti.

Išsami informacija pateikiama 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“. Jeigu pasireiškia bet kokių minėtų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto draudžiama vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nes Cejemly netirtas su vaikais ir paaugliais.

Kiti vaistai ir Cejemly

Jeigu Jums taikomas ar neseniai taikytas imunitetą slopinantis gydymas arba vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Tai taikoma ir nereceptiniams vaistams bei vaistažolių preparatams.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, šio vaisto Jums vartoti negalima. Nedelsdama praneškite gydytojui, jeigu pastojote gydymo Cejemly metu.

Kontracepcija

Jeigu esate moteris, galinti pastoti, turite taikyti veiksmingą pastojimo kontrolės būdą, kad nepastotumėte gydymo Cejemly metu ir ne trumpiau kaip 4 mėnesius po paskutinės dozės.

Pasitarkite su gydytoju apie patikimus kontracepcijos metodus, kuriuos turite taikyti šiuo laikotarpiu.

Žindymas

Jeigu žindote ar planuojate žindyti, gydytojas nuspręs, ar turite vartoti vaistą, ar žindyti, nes abiejų vienu metu daryti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cejemly gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu jaučiate nuovargį, nevairuokite arba nevaldykite mechanizmų.

Cejemly sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto 1 200 mg dozėje yra 51,6 mg natrio, o kiekvienoje 1 500 mg dozėje – 64,5 mg natrio. Tai atitinka 2,58 % ir 3,23 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Tačiau prieš vartojant Cejemly, jis sumaišomas su tirpalu, kurio sudėtyje yra natrio. Pasitarkite su gydytoju, jeigu laikotės dietos, kurioje yra mažai druskos.

Cejemly sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienoje šio vaisto 1 200 mg dozėje yra 4,08 mg polisorbato 80, o kiekvienoje 1 500 mg dozėje yra 5,10 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip Jums bus skiriamas Cejemly

Kokią dozę gausite

Rekomenduojama Cejemly dozė yra 1 200 mg asmenims, sveriantiems 115 kg arba mažiau, ir 1 500 mg asmenims, sveriantiems daugiau kaip 115 kg.

Kaip bus skiriamas vaistas

Cejemly vartosite ligoninėje arba klinikoje, prižiūrint patyrusiam gydytojui. Jums sulašins Cejemly infuzijos (per lašinę) į veną būdu; infuzija truks maždaug 60 minučių ir bus atliekama kas 3 savaites. Cejemly plaučių vėžiui gydyti vartojamas kartu su chemoterapija; iš pradžių Jums skirs Cejemly, o paskui chemoterapinius vaistus.

Jeigu praleidote apsilankymą

Labai svarbu atvykti visiems apsilankymams. Jeigu praleidote apsilankymą, skirtą vaistui vartoti, susitarkite dėl kito apsilankymo kaip galima greičiau.

4. Galimas šalutinis poveikis

Cejemly, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jums skiriant Cejemly gali pasireikšti tam tikras pavojingas šalutinis poveikis (žr. 2 skyrių). Gydytojas aptars jį su Jumis ir paaiškins gydymo riziką bei naudą.

Kreipkitės skubios medicinos pagalbos, jeigu išsivystė bet kurios kūno dalies uždegimas ar jei pasireiškia bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis arba jei jis sustiprėja:

- **Su infuzija susijusios reakcijos**, pvz., šaltkrėtis, drebulys arba karščiavimas; odos problemos, pvz., niežėjimas arba išbėrimas, veido išraudimas arba patinimas; kvėpavimo sutrikimai arba švokštimas; pykinimas, vėmimas arba pilvo skausmas (su infuzija susijusios reakcijos gali būti sunkios arba pavojingos gyvybei – tokios reakcijos vadinamos anafilaksija).
- **Su hormonus gaminančiomis liaukomis susiję sutrikimai**, pavyzdžiui: nuotaikos svyravimai, nuovargis, silpnumas, nepastovus kūno svoris, gliukozės ir cholesterolio kraujyje pokyčiai arba apakimas, nepraeinantis galvos skausmas arba neįprasti galvos skausmai, spartus širdies plakimas, sustiprėjęs prakaitavimas, stipresnis nei įprastai šalimas arba kaitimas, stiprus nuovargis, svaigulys arba alpimas, stipresnis nei įprastai alkio arba troškulio pojūtis, plaukų slinkimas, vidurių užkietėjimas, žemesnis balsas, labai žemas kraujospūdis, dažnesnis šlapinimasis, pykinimas arba vėmimas, pilvo skausmas, nuotaikos arba elgsenos pokyčiai (pavyzdžiui, silpnesnis lytinis potraukis, dirglumas ir užmaršumas), antinksčių, hipofizės arba skydliaukės uždegimas.
- **Cukrinio diabeto požymiai**, pavyzdžiui stipresnis nei įprastai alkio arba troškulio pojūtis, poreikis dažniau šlapintis, svorio netekimas, nuovargio ar negalavimo pojūtis, pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas, saldus iškvėpiamo oro kvapas, saldus arba metalinis skonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas.
- **Žarnyno sutrikimai**, pavyzdžiui, dažnas viduriavimas (dažnai su krauju arba gleivėmis), dažnesnis nei įprastai tuštinimasis, juodos arba dervos pavidalo išmatos ir stiprus pilvo skausmas arba jautrumas.
- **Inkstų sutrikimai** – kraujingas šlapimas, patinusios kulkšnys.
- **Plaučių sutrikimai**, pavyzdžiui, atsiradęs arba sustiprėjęs kosulys, kvapo gniaužimas arba skausmas krūtinės ląstoje (plaučių uždegimas (pneumonitas)).

- **Kepenų sutrikimai**, pavyzdžiui odos arba akių obuolių pageltimas, stiprus pykinimas arba vėmimas, skausmas dešiniojoje pilvo pusėje, mieguistumas, tamsus šlapimas (juodosios arbatos spalvos), greičiau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos ir apetito praradimas (kepenų uždegimas).
- **Kasos sutrikimai**, pavyzdžiui, pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas (pankreatitas).
- **Odos sutrikimai**, pavyzdžiui, išbėrimas arba niežėjimas, pūslelės ar opos burnos, nosies, akių ir lytinių organų srityje:
 - nepaaiškinamas išplitęs odos skausmas, plintantis raudonas ar violetinis išbėrimas, odos lupimasis praėjus kelioms dienoms po pūslių susidarymo – sunkus odos sutrikimas, vadinamas **Stivenso-Džonsono sindromu**;
 - odos lupimasis ir pūslių susidarymas dideliame kūno plote – gyvybei pavojingas odos sutrikimas, vadinamas **toksine epidermio nekrolize**.
- **Širdies sutrikimai**, pavyzdžiui širdies plakimo pokyčiai, greitas širdies plakimas, širdies permušimai arba širdies daužymosi pojūtis, skausmas krūtinės ląstoje, kvapo gniaužimas.
- **Raumenų ir sąnarių sutrikimai**, pavyzdžiui, sąnarių skausmas arba patinimas, raumenų skausmas, silpnumas arba sąstingis.
- **Galvos smegenų uždegimas**, galintis apimti karščiavimą, galvos skausmą, sutrikusius judesius, sprando sąstingį.
- **Nervų uždegimas**, kuris gali apimti galūnių skausmą, silpnumą ir paralyžių (Gijeno-Bare sindromas).
- **Akių uždegimas**, kuris gali apimti regos pakitimus.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių, pernešančių kūne deguonį, skaičius;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis, bilirubino kiekis kraujyje;
- padidėjusi cukraus (gliukozės), trigliceridų, cholesterolio koncentracija kraujyje;
- sumažėjusi kalcio, kalio ir natrio koncentracija kraujyje;
- padidėjusi baltymų koncentracija šlapime;
- bet kurios kūno dalies nutirpimas, dilgčiojimas arba sumažėjęs jautrumas lytėjimui;
- karščiavimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje;
- sumažėjusi magnio ir (arba) chloridų koncentracija kraujyje;
- pakitusi kepenų funkcija;
- padidėjęs kasos fermentų (amilazės, lipazės) aktyvumas;
- nervų uždegimas, sukeliantis rankų arba kojų dilgčiojimą, nutirpimą, silpnumą ar deginantį skausmą (neuropatija);
- burnos mukozitas, burnos sausmė;
- padidėjęs raumenų (širdies raumens arba griaučių raumens) fermentų aktyvumas kraujyje;
- akių sausmė, akių paraudimas (konjunktyvitas);
- aukštas kraujospūdis;
- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje;
- odos spalvos pakitimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- nenormali lipidų koncentracija kraujyje;
- susilpnėjusi antinksčių funkcija;
- sumažėjusi hormono kortizolio koncentracija kraujyje;
- kraujagyslių uždegimas;
- nenormalus eritrocitų ir (arba) baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas.

Vartojant kitus panašius vaistus buvo pranešta apie šį šalutinį poveikį:

- kasos gaminamų virškinimo fermentų trūkumas arba sumažėjimas (kasos egzokrininis nepakankamumas);
- celiakinė liga (kuriai būdingi tokie simptomai kaip skrandžio skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra glitimo);

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cejemly

Cejemly laiko sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai: laikyti šaldytuve (2°C – 8°C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Visgi paruoštą ir praskiestą Cejemly į veną leidžiamam tirpalui skirtame maišelyje galima prieš vartojimą laikyti ne ilgiau kaip 4 valandas ne aukštesnėje kaip 25°C kambario temperatūroje ir ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2°C – 8°C temperatūroje).

Nesuvartotą infuzinio tirpalo dalį reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Cejemly sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra sugemalimabas. Viename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 30 mg sugemalimabo. Kiekviename 20 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 600 mg sugemalimabo.

Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino monohidrochloridas, manitolis (E421), natrio chloridas (žr. „Cejemly sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje), polisorbato 80 (E433) (žr. „Cejemly sudėtyje yra polisorbato 80“ 2 skyriuje) ir injekcinis vanduo.

Cejemly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cejemly koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas kaip skaidrus arba opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kuriame iš esmės nesimato dalelių.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 2 stikliniai flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

Sciencepharma Sp. z o.o.
Ul. Chelmska 30/34
Warsaw, 00-725
Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:
AT / CY / DK / EL / FI / FR / IE / IS / LU / MT / NO / PT / SE

CStone Pharmaceuticals Ireland Limited
Ireland
Tel: +353 1 575 9239

België/Belgique/Belgien

Gentili Pharma B.V.
Tél/Tel: +32 16 891 600

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

Deutschland

Istituto Gentili S.r.l
Tel: 08006850000

Nederland

Gentili Pharma B.V.
Tel: +31-242049706

Eesti

Ewopharma OÜ
Tel: + 372 600 4440

España

QUALITECFARMA REGULATORY &
BUSINESS STRATEGIES SL
Tel: +34 913 728 399

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

Italia

Istituto Gentili S.r.l
Tel: +39 02 89132 700

Latvija

Ewopharma SIA
Tel: + 371 6770 4000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas < MMMM m. {mėnesio} mėn.>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo instrukcija

Cejemly koncentrato infuziniam tirpalui ruošimas ir skyrimas

- a. Nekratykite flakono.
- b. **1 200 mg dozė**
Steriliu švirkštu iš kiekvieno iš 2 flakonų išsiurbkite po 20 ml (iš viso 40 ml) Cejemly ir suleiskite į 250 ml intraveninį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo, kad gautųsi visa 1 200 mg dozė. Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai vartydami. Neužšaldykite ir nekratykite tirpalo.
1 500 mg dozė
Steriliu švirkštu iš kiekvieno iš 2 flakonų išsiurbkite po 20 ml, o iš 1 flakono – 10 ml (iš viso 50 ml) Cejemly ir suleiskite į 250 ml intraveninį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo. Sumaišykite praskiestą tirpalą atsargiai vartydami. Neužšaldykite ir nekratykite tirpalo.
- c. Neleiskite kitų vaistinių preparatų ta pačia infuzine linija. Infuzinį tirpalą reikia sulašinti per intraveninę liniją, kurioje yra sterilus, mažai baltymus rišantis integruotasis filtras arba pridedamasis polietersulfoninis (PES) 0,22 mikronų porų dydžio filtras.
- d. Prieš suleidami leiskite praskiestam tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.
- e. Pašalinkite nesuvartotą tirpalą, jeigu liko flakone.

Praskiesto tirpalo laikymas

Cejemly sudėtyje nėra konservantų.

Paruoštą praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu praskiestas tirpalas nesuvartojamas nedelsiant, jį galima kurį laiką laikyti:

- kambario temperatūroje iki 25°C – ne ilgiau kaip 4 val. nuo tirpalo paruošimo laiko iki infuzijos pabaigos
arba
- šaldytuve nuo 2°C iki 8°C – ne ilgiau kaip 24 val. nuo tirpalo paruošimo laiko iki infuzijos pabaigos Prieš suleidami leiskite praskiestam tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.

Negalima užšaldyti.

Atliekų tvarkymas

Nelaikykite nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies vėlesniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.