

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cejemly 600 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 600 mg sugemalimabu.

Jeden ml koncentrátu obsahuje 30 mg sugemalimabu.

Sugemalimab je plně humánní monoklonální protilátka (izotyp IgG4) proti ligandu programované buněčné smrti 1 (PD-L1) produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO) s použitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 25,8 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok, v zásadě bez viditelných částic, pH 5,3 až 5,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cejemly je v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny indikován v první linii léčby dospělých s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez senzibilizujících mutací EGFR a bez aberací genomu ALK, ROS1 nebo RET.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Před zahájením léčby sugemalimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv (viz bod 4.5).

Doporučená dávka

Pro dlaždícobuněčný karcinom

Sugemalimab v dávce 1200 mg (u jedinců s tělesnou hmotností 115 kg nebo nižší) nebo 1500 mg (u jedinců s tělesnou hmotností vyšší než 115 kg) se podává intravenózní infuzí po dobu 60 minut, po níž následuje intravenózní infuze karboplatiny a paklitaxelu, a to 1. den po dobu až 4 cyklů každé

3 týdny. Poté se po celou dobu trvání léčby každé 3 týdny podává sugemalimab v dávce 1200 mg (u jedinců s tělesnou hmotností 115 kg nebo nižší) nebo 1500 mg (u jedinců s tělesnou hmotností vyšší než 115 kg).

Pro nedlaždicobuněčný karcinom

Sugemalimab v dávce 1200 mg (u jedinců s tělesnou hmotností 115 kg nebo nižší) nebo 1500 mg (u jedinců s tělesnou hmotností vyšší než 115 kg) se podává intravenózní infuzí po dobu 60 minut, po níž následuje intravenózní infuze karboplatiny a pemetrexedu, a to 1. den po dobu až 4 cyklů každé 3 týdny. Poté se po celou dobu trvání léčby každé 3 týdny podává sugemalimab v dávce 1200 mg (u jedinců s tělesnou hmotností 115 kg nebo nižší) nebo 1500 mg (u jedinců s tělesnou hmotností vyšší než 115 kg) a pemetrexed.

Sugemalimab se podává v kombinaci s chemoterapií. Viz SmPC pro přípravky používané v kombinaci s přípravkem Cejemly (viz také bod 5.1).

Doba trvání léčby

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Modifikace léčby

Dávka sugemalimabu se nemá zvyšovat ani snižovat. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušeni nebo ukončení léčby. Doporučené modifikace léčby jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené modifikace léčby přípravkem Cejemly

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Modifikace léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Stupeň 2	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Stupeň 3 nebo 4 nebo rekurentní stupeň 2	Trvale ukončit.
Imunitně podmíněná kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Stupeň 4 nebo rekurentní stupeň 3	Trvale ukončit.
Imunitně podmíněná nefritida	Zvýšení kreatininu v krvi stupně 2	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Zvýšení kreatininu v krvi stupně 3 nebo 4	Trvale ukončit.
Imunitně podmíněná pankreatitida	Pankreatitida stupně 2 [†]	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Pankreatitida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončit.
Imunitně podmíněné oční toxicity	Oční toxicity stupně 2	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Oční toxicity stupně 3 nebo 4	Trvale ukončit.
Imunitně podmíněné endokrinní poruchy	Symptomatická hypotyreóza stupně 2 nebo 3 Hypertyreóza stupně 2 nebo 3 Symptomatická hypofyzitida stupně 2 nebo 3 Adrenální insuficience stupně 2	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Modifikace léčby
	Hyperglykémie stupně 3 související s diabetem mellitem 1. typu	
	Hypotyreóza stupně 4 Hypertyreóza stupně 4 Symptomatická hypofyzitida stupně 4 Adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 Hyperglykémie stupně 4 související s diabetem mellitem 1. typu	Trvale ukončit.
Imunitně podmíněná hepatitida	Stupeň 2, aspartátaminotransferáza (AST) nebo alaninaminotransferáza (ALT) vyšší než 3 až 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) nebo celkový bilirubin (TBIL) vyšší než 1,5 až 3násobek ULN	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Stupeň 3 nebo 4, AST nebo ALT vyšší než 5násobek ULN nebo TBIL vyšší než 3násobek ULN	Trvale ukončit.
Imunitně podmíněné kožní reakce	Stupeň 3 Podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN)	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Stupeň 4 Potvrzený SJS nebo potvrzená TEN	Trvale ukončit.
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky	První výskyt jiných imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 2 nebo stupně 3 v závislosti na závažnosti a typu reakce	Přerušit, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na stupeň 0–1.
	Myokarditida stupně 2, 3 nebo 4 Encefalitida stupně 3 nebo 4 Myozitida stupně 4 První výskyt jiných imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 4	Trvale ukončit.
Rekurentní nežádoucí účinky	Rekurentní stupeň 3 nebo stupeň 4 (kromě endokrinních poruch)	Trvale ukončit.
Reakce související s infuzí	Stupeň 2	Je třeba přerušit infuzi, a pokud reakce související s infuzí vymizí nebo se zmírní na stupeň ≤ 1 , znovu ji zahájit při 50 % původní rychlosti za pečlivého sledování.
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončit.

* Stupně toxicity se určují v souladu s *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, verze 4.03 (NCI CTCAE V4.03).

† V případě asymptomatické pankreatitidy nebo zvýšení pankreatického enzymu / lipázy se doporučuje pokračovat v klinickém sledování, ale dočasné přerušení léčby není nutné.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná modifikace léčby sugemalimabem (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná modifikace léčby sugemalimabem (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyl sugemalimab hodnocen. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin musí být sugemalimab podáván s opatrností.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná modifikace léčby sugemalimabem (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyl sugemalimab hodnocen. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater musí být sugemalimab podáván s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sugemalimabu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Cejemly je určen pouze k intravenóznímu podání.

Sugemalimab se po naředění podává intravenózní infuzí po dobu 60 minut.

Sugemalimab se nesmí podávat jako rychlá intravenózní injekce ani jako bolus. Informace o léčbě reakcí souvisejících s infuzí jsou uvedeny v tabulce 1.

Nejprve se podává naředěný roztok sugemalimabu, poté chemoterapie. Chemoterapii lze zahájit 30 minut po dokončení podání sugemalimabu.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

U pacientů léčených sugemalimabem se vyskytly imunitně podmíněné nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních případů. Tyto imunitně podmíněné nežádoucí účinky se mohou objevit až po ukončení léčby. V klinických studiích byly imunitně podmíněné nežádoucí účinky většinou reverzibilní a daly se zvládnout přerušением léčby sugemalimabem, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Současně se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden orgánový systém.

Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Na základě závažnosti nežádoucího účinku léčbu sugemalimabem přerušte nebo trvale ukončete a zvažte podávání kortikosteroidů. Po zlepšení na stupeň 1 nebo 0 se má zahájit snižování dávky kortikosteroidů a pokračovat v něm po dobu nejméně 1 měsíce. Pokud nežádoucí účinky po snížení dávky kortikosteroidů zůstanou na stupni 1 nebo 0, znovu začněte podávat sugemalimab. Pokud dojde k další epizodě závažného nežádoucího účinku, léčbu sugemalimabem trvale ukončete (viz body 4.2 a 4.4).

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených sugemalimabem byla hlášena imunitně podmíněná pneumonitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu je třeba potvrdit rentgenovým snímkem a vyloučit jiné příčiny. V případě pneumonitidy stupně 2 se má léčba sugemalimabem přerušit a má se podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. Pokud se příznaky zlepší na stupeň 0 nebo 1, má se dávka kortikosteroidů postupně snižovat po dobu nejméně 1 měsíce. Pokud příznaky po snížení dávky kortikosteroidů zůstanou na stupni 0 nebo 1, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě těžké

(stupeň 3), život ohrožující (stupeň 4) nebo rekurentní středně těžké (stupeň 2) pneumonitidy (viz bod 4.2) a má se podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Imunitně podmíněné kožní reakce

U pacientů léčených sugemalimabem byly hlášeny imunitně podmíněné těžké kožní reakce (viz bod 4.8). Pacienty je třeba v případě podezření na těžké kožní reakce sledovat a vyloučit jiné příčiny. V případě kožních reakcí stupně 3 se má léčba sugemalimabem přerušit až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1 a má se podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. V případě kožních reakcí stupně 4 se má léčba sugemalimabem trvale ukončit a mají se podat kortikosteroidy.

U pacientů léčených inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce PD-1/PD-L1 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). V případě podezření na SJS nebo TEN je třeba léčbu sugemalimabem přerušit a pacienta je třeba odeslat na specializované pracoviště k vyšetření a léčbě. Pokud se SJS nebo TEN potvrdí, má se léčba sugemalimabem trvale ukončit (viz bod 4.2).

Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití sugemalimabu u pacientů, kteří prodělali těžké nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky při předchozí léčbě jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených sugemalimabem v monoterapii byla hlášena imunitně podmíněná kolitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy a vyloučit jiné příčiny. V případě kolitidy stupně 2 se má léčba sugemalimabem přerušit a má se podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. V případě kolitidy stupně 3 se má léčba sugemalimabem přerušit a má se podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku. Pokud příznaky po snížení dávky kortikosteroidů zůstanou na stupni 0 nebo 1, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě život ohrožující kolitidy (stupeň 4) nebo rekurentní kolitidy stupně 3 (viz bod 4.2) a má se podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených sugemalimabem byla hlášena imunitně podmíněná hepatitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba před léčbou sugemalimabem a podle klinického stavu i během této léčby sledovat abnormální jaterní testy. V případě hepatitidy stupně 2 se má léčba sugemalimabem přerušit a má se podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. Pokud příznaky po snížení dávky kortikosteroidů zůstanou na stupni 0 nebo 1, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě těžké hepatitidy (stupeň 3) nebo život ohrožující hepatitidy (stupeň 4) (viz bod 4.2) a má se podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Imunitně podmíněná nefritida

U pacientů léčených sugemalimabem byla hlášena imunitně podmíněná nefritida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba před léčbou sugemalimabem a pravidelně během této léčby sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin a řešit je, jak je doporučeno. V případě nefritidy stupně 2 se má léčba sugemalimabem přerušit a má se podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. Pokud v případě nefritidy stupně 2 příznaky po snížení dávky kortikosteroidů zůstanou na stupni 0 nebo 1, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě těžké nefritidy (stupeň 3) nebo život ohrožující nefritidy (stupeň 4) (viz bod 4.2) a má se podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

U pacientů léčených sugemalimabem byly hlášeny imunitně podmíněné endokrinopatie, včetně hypertyreózy, hypotyreózy, tyreoiditidy, diabetu mellitu, adrenální insuficience a hypofyzitidy (viz bod 4.8).

U pacientů léčených sugemalimabem byly hlášeny poruchy štítné žlázy včetně hypertyreózy, hypotyreózy a tyreoiditidy. Ty se mohou objevit kdykoli během léčby; pacienti proto mají být sledováni kvůli změnám funkce štítné žlázy a klinickým známkám a příznakům poruch štítné žlázy (na začátku léčby, pravidelně během léčby a podle indikace na základě klinického zhodnocení).

U symptomatické hypotyreózy se má léčba sugemalimabem přerušit a dle potřeby má být zahájena substituční léčba tyroxinem. U symptomatické hypertyreózy se má léčba sugemalimabem přerušit a dle potřeby má být zahájena antityreoidální léčba. Pokud jsou příznaky pod kontrolou a funkce štítné žlázy se zlepšuje, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě život ohrožující hypotyreózy a hypertyreózy (stupeň 4) (viz bod 4.2).

U pacientů léčených sugemalimabem byl hlášen diabetes mellitus 1. typu. U pacientů je třeba sledovat hyperglykémii a další známky a příznaky diabetu a řešit je inzulinem podle klinického stavu. Pokud se v souvislosti s diabetem mellitem 1. typu vyskytne hyperglykemie stupně 3, má se léčba sugemalimabem přerušit. Pokud je při substituční terapii inzulinem dosaženo metabolické kontroly, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě diabetu mellitu 1. typu spojeného s život ohrožující hyperglykemií (stupeň 4) (viz bod 4.2).

U pacientů léčených sugemalimabem byla hlášena adrenální insuficience. U pacientů léčených sugemalimabem byla dále hlášena hypofyzitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky adrenální insuficience nebo hypofyzitidy (včetně hypopituitarismu) a vyloučit jiné příčiny. V případě adrenální insuficience stupně 2 nebo hypofyzitidy stupně 2 nebo 3 se má léčba sugemalimabem přerušit (viz bod 4.2) a lze ji znovu zahájit poté, co se příznaky zlepší na stupeň 0 nebo 1. K léčbě adrenální insuficience nebo hypofyzitidy mají být podány kortikosteroidy a jiné hormonální substituční přípravky (např. tyroxin u pacientů s hypofyzitidou) podle klinického stavu. Je třeba monitorovat funkce hypofýzy a hladiny hormonů, aby byla zajištěna vhodná hormonální substituce. V případě adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 a v případě hypofyzitidy stupně 4 se má léčba sugemalimabem trvale ukončit.

Imunitně podmíněná myozitida

U pacientů léčených sugemalimabem byla hlášena imunitně podmíněná myozitida s velmi nízkou frekvencí nebo se zpožděným nástupem příznaků (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat výskyt potenciální myozitidy a vyloučit jiné příčiny. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky myozitidy, je třeba jej pečlivě sledovat a neprodleně odeslat k odbornému lékaři k vyšetření a léčbě. Na základě závažnosti nežádoucího účinku léčbu sugemalimabem přerušte nebo trvale ukončete (viz bod 4.2). V případě myozitidy stupně 2 se má podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. V případě myozitidy stupně 3 nebo 4 se má podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Imunitně podmíněná myokarditida

U pacientů léčených sugemalimabem byla hlášena imunitně podmíněná myokarditida (viz bod 4.8). Pacienty je třeba při podezření na myokarditidu sledovat a vyloučit jiné příčiny. V případě podezření na myokarditidu se má léčba sugemalimabem přerušit a má být zahájeno podávání systémových kortikosteroidů v dávce 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. Je třeba také urychleně zajistit konzultaci s kardiologem spolu se zahájením diagnostického vyšetření podle aktuálně platných klinických postupů. Pokud je diagnóza myokarditidy potvrzena, má se léčba sugemalimabem trvale ukončit, pokud se jedná o myokarditidu stupně 2, 3 nebo 4 (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná pankreatitida

U pacientů léčených sugemalimabem byla hlášena imunitně podmíněná pankreatitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba pečlivě sledovat známky a příznaky svědčící o akutní pankreatitidě a zvýšení amylázy nebo lipázy v séru. V případě pankreatitidy stupně 2 se má léčba sugemalimabem přerušit a má se podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. Pokud v případě pankreatitidy stupně 2 příznaky po snížení dávky kortikosteroidů zůstanou na stupni 0 nebo 1, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě těžké pankreatitidy (stupeň 3) nebo život ohrožující pankreatitidy (stupeň 4) (viz bod 4.2) a má se podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Imunitně podmíněné oční toxicity

U pacientů léčených sugemalimabem byly hlášeny imunitně podmíněné oční toxicity (viz bod 4.8). V případě očních toxicit stupně 2 se má léčba sugemalimabem přerušit a má se podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. Pokud v případě očních toxicit stupně 2 příznaky po snížení dávky kortikosteroidů zůstanou na stupni 0 nebo 1, lze znovu zahájit léčbu sugemalimabem. Léčba sugemalimabem se má trvale ukončit v případě těžkých očních toxicit (stupeň 3) nebo život ohrožujících očních toxicit (stupeň 4) (viz bod 4.2) a má se podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

U pacientů léčených sugemalimabem byly hlášeny další imunitně podmíněné nežádoucí účinky, včetně imunitně podmíněných poruch horního gastrointestinálního traktu, imunitně podmíněné artritidy, imunitně podmíněné pancytopenie/bicytopenie, imunitně podmíněné meningoencefalitidy/encefalitidy, imunitně podmíněného Guillainova-Barrého syndromu / demyelinizace a imunitně podmíněné rhabdomyolýzy/myopatie (viz bod 4.8).

Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky je třeba pacienty sledovat a provést adekvátní vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Na základě závažnosti nežádoucího účinku se má léčba sugemalimabem přerušit nebo trvale ukončit (viz bod 4.2). V případě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 2 se má podat 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku. V případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 se má podat 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentního přípravku.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených sugemalimabem byly hlášeny reakce související s infuzí, včetně anafylaktické reakce, hyperhidrózy, pyrexie, zimnice, erytému a vyrážky (viz bod 4.8). U pacientů je třeba pečlivě sledovat klinické známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí a řešit je dle doporučení v bodě 4.2.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Z klinické studie byli vyloučeni pacienti s následujícími stavy: aktivní autoimunitní onemocnění; imunosupresivní léčba; podání živé virové vakcíny v průběhu 28 dnů od zahájení léčby; infekce HIV, hepatitida B nebo hepatitida C; intersticiální plicní onemocnění nebo idiopatická plicní fibróza v anamnéze.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 51,6 mg sodíku v dávce 1200 mg a 64,5 mg sodíku v dávce 1500 mg, což odpovídá 2,58 % a 3,23 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Karta pacienta

Všichni lékaři podávající sugemalimab se musí seznámit s informacemi pro lékaře a pokyny pro léčbu. Lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby sugemalimabem. Pacient obdrží kartu pacienta a lékař ho poučí, aby ji nosil neustále u sebe.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Se sugemalimabem nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie interakcí. Vzhledem k tomu, že sugemalimab je odstraňován z oběhu prostřednictvím katabolismu, neočekávají se žádné metabolické interakce s jinými léčivými přípravky.

Před zahájením léčby sugemalimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to z důvodu jejich možného narušení farmakodynamické aktivity a účinnosti sugemalimabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze však použít po zahájení léčby sugemalimabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby se během léčby sugemalimabem vyvarovaly těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí během léčby sugemalimabem a ještě alespoň 4 měsíce po podání poslední dávky sugemalimabu používat účinnou antikoncepci (viz dále a bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání sugemalimabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech nebyly se sugemalimabem provedeny. U myších modelů březosti se však prokázalo, že inhibice signalizace PD-L1 může narušovat toleranci plodu a zvyšovat riziko jeho ztráty (viz bod 5.3).

Podávání sugemalimabu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sugemalimab vylučuje do lidského mateřského mléka. Protože je známo, že se protilátky mohou vylučovat do lidského mateřského mléka, riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby sugemalimabem pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání sugemalimabu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o možných účincích sugemalimabu na fertilitu. Údaje ze studií na zvířatech neodhalily výrazné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sugemalimab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byla po podání sugemalimabu hlášena únava (viz bod 4.8). Pacientům, kteří pociťují únavu, je třeba doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost sugemalimabu v kombinaci s chemoterapií byla hodnocena v klinických studiích s různými typy nádorů u 435 pacientů, kterým byla každé 3 týdny podávána dávka 1200 mg.

Incidence nežádoucích účinků u této populace pacientů byla 95,6 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 10 %) byly anémie (77,5 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (34,0 %), zvýšená alaninaminotransferáza (32,0 %), vyrážka (26,2 %), hyperlipidemie (21,6 %), hyperglykémie (18,4 %), hyponatremie (16,8 %), hypokalemie (15,6 %), proteinurie (14,0 %), bolest břicha (13,8 %), únava (13,3 %), artralgie (12,2 %), hypestezie (11,5 %), hypothyreóza (10,3 %) a hypokalcemie (10,1 %).

Incidence nežádoucích účinků stupně ≥ 3 u těchto pacientů byla 33,1 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 (≥ 1 %) byly anémie (17,5 %), hyponatremie (4,4 %), hypokalemie (3,0 %), hyperlipidemie (2,3 %), zvýšená amyláza (2,1 %), abnormální jaterní funkce (1,8 %), hyperglykemie (1,6 %), únava (1,4 %), vyrážka (1,4 %), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (1,1 %) a pneumonitida (1,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky léku pozorované v klinických studiích sugemalimabu v kombinaci s chemoterapií nebo sugemalimabu v monoterapii. Tyto nežádoucí účinky jsou seřazené podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající frekvence.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	anémie
Méně časté	hemolytická anémie [#] , imunitně podmíněná pancytopenie/bicytopenie [*]
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	anafylaktická reakce, vaskulitida s pozitivními protilátkami proti cytoplazmě neutrofilů [#]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	reakce související s infuzí
Endokrinní poruchy	
Velmi časté	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza
Méně časté	imunitně podmíněná hypofyzitida [*] , adrenální insuficience, imunitně zprostředkovaná tyreoiditida
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	hyperlipidemie ^a , hyperglykemie ^b , hyponatremie, hypokalemie, hypokalcemie ^c
Časté	hyperurikemie ^d , hypochloremie ^e , hypomagnezemie, diabetes mellitus
Méně časté	dyslipidemie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	hypestezie ^f
Časté	periferní neuropatie
Méně časté	imunitně podmíněná encefalitida, imunitně podmíněný Guillainův-Barrého syndrom / demyelinizace [*]
Srdeční poruchy	
Časté	tachykardie ^g
Méně časté	imunitně zprostředkovaná myokarditida
Poruchy oka	
Časté	konjunktivitida, suché oko
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	pneumonitida ^h
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	bolest břicha ⁱ
Časté	stomatitida ^j , sucho v ústech
Méně časté	pankreatitida, proktitida, kolitida [#]
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	abnormální jaterní funkce, hepatitida ^k
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka ^l
Časté	kožní hypopigmentace ^m
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	artralgie
Časté	myalgie, kostní bolest
Méně časté	myozitida [#] , imunitně zprostředkovaná artritida
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	proteinurie ⁿ
Časté	nefritida ^o
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava
Cévní poruchy	
Časté	hypertenze

Vyšetření	
Velmi časté	zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza
Časté	zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená amyláza, zvýšený bilirubin v krvi ⁿ , zvýšený tyreostimulační hormon v krvi, snížený tyreostimulační hormon v krvi, zvýšený tyroxin ^q , zvýšené aminotransferázy, zvýšená kreatinfosfokináza MB v krvi, snížený volný tyroxin, zvýšený volný trijodtyronin, zvýšená lipáza
Méně časté	zvýšený troponin T, snížený kortizol
<p>#Odhad frekvence je založen na incidenci v klinické studii sugemalimabu v monoterapii. *Seskupené termíny, které odkazují na třídu imunitně podmíněných nežádoucích účinků. V klinických studiích sugemalimabu v kombinaci s chemoterapií byla pozorována pouze myelosuprese, snížení kortikotropinu v krvi a neuritida pod termíny imunitně podmíněná pancytopenie/bicytopenie, hypofyzitida a Guillainův-Barrého syndrom / demyelinizace. Následující termíny označují skupinu souvisejících příhod, které popisují zdravotní stav, a nikoli jednu příhodu:</p> <ol style="list-style-type: none"> Hyperlipidemie (hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, zvýšené triacylglyceroly v krvi) Hyperglykemie (hyperglykemie, zvýšená glykemie) Hypokalcemie (hypokalcemie, snížená hladina kalcia v krvi) Hyperurikemie (hyperurikemie, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi) Hypochloremie (hypochloremie, snížená hladina chloridů v krvi) Hypestezie (hypestezie, anestezie) Tachykardie (tachykardie, sinusová tachykardie, supraventrikulární tachykardie, síňová tachykardie, fibrilace síní, fibrilace komor) Pneumonitida (pneumonitida, imunitně zprostředkované plicní onemocnění, intersticiální plicní onemocnění) Bolest břicha (bolest břicha, břišní diskomfort, břišní distenze, bolest horní poloviny břicha) Stomatitida (stomatitida, ulcerace úst) Hepatitida (hepatitida, imunitně zprostředkovaná porucha jater, imunitně zprostředkovaná hepatitida, polékové poškození jater, selhání jater) Vyrážka (vyrážka, makulopapulózní vyrážka, ekzém, erytém, dermatitida, akneiformní dermatitida, erytematózní vyrážka, svědivá vyrážka, kopřivka, pruritus, imunitně zprostředkovaná dermatitida) Kožní hypopigmentace (kožní hypopigmentace, kožní depigmentace, leukoderma) Proteinurie (proteinurie, přítomná bílkovina v moči) Nefritida (nefritida, porucha funkce ledvin, selhání ledvin, akutní poškození ledvin) Zvýšený bilirubin v krvi (zvýšený nekonjugovaný bilirubin v krvi, zvýšený konjugovaný bilirubin v krvi) Zvýšený tyroxin (zvýšený tyroxin, zvýšený volný tyroxin) 	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících imunitně podmíněných nežádoucích účincích jsou založeny na informacích o 435 pacientech léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií v klinických studiích. Pokyny pro léčbu těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Imunitně podmíněná hypothyreóza

Imunitně podmíněná hypothyreóza byla hlášena u 14,3 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Většina příhod byla stupně závažnosti 1 nebo 2 a tyto příhody byly hlášeny u 9,2 %, resp. 4,8 % pacientů. Hypothyreóza stupně 3 byla hlášena u 0,2 % pacientů. Nebyla hlášena žádná těžká hypothyreóza. Příhody, které vedly k přerušení a ukončení léčby, byly hlášeny u 0,9 %, resp. 0,2 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 112 dní (rozmezí: 16–607 dní) a medián doby trvání byl 83 dní (rozmezí: 1⁺ až 857⁺ dní).

Imunitně podmíněná hypertyreóza

Imunitně podmíněná hypertyreóza byla hlášena u 9,4 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1 a 2 a byly hlášeny u 8,7 %

resp. 0,7 % pacientů. Nevyskytly se žádné těžké příhody ani příhody, které vedly k přerušení nebo ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 91 dní (rozmezí: 20–620 dní) a medián doby trvání byl 44 dní (rozmezí: 10 až 484⁺ dní).

Imunitně podmíněná tyreoiditida

Imunitně podmíněná tyreoiditida byla hlášena u 0,5 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1. Nevyskytly se žádné těžké příhody ani příhody, které vedly k přerušení nebo ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 136 dní (rozmezí: 105–167 dní) a medián doby trvání nebyl dosažen (rozmezí: 736⁺ až 835⁺ dní).

Diabetes mellitus

Imunitně podmíněný diabetes mellitus byl hlášen u 2,8 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Většina příhod byla stupně závažnosti 1 a tyto příhody byly hlášeny u 2,3 % pacientů. Příhody stupně závažnosti 2 a 3 byly hlášeny u 0,2 % pacientů. Nevyskytly se žádné těžké příhody ani příhody, které vedly k přerušení nebo ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 154 dní (rozmezí: 43–635 dní) a medián doby trvání byl 41 dní (rozmezí: 2 až 307⁺ dní).

Imunitně podmíněná hypofyzitida

Imunitně podmíněná hypofyzitida byla hlášena u 0,9 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1. Nevyskytly se žádné těžké příhody ani příhody vedoucí k přerušení nebo ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 240,5 dne (rozmezí: 112–754 dní) a medián doby trvání nebyl dosažen (rozmezí: 13⁺ až 478⁺ dní).

Imunitně podmíněná adrenální insuficience

Imunitně podmíněná adrenální insuficience byla hlášena u 0,2 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Tato příhoda se vyskytla pouze u jednoho pacienta, byla stupně závažnosti 1 a nevedla k přerušení ani ukončení léčby.

Imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce

Imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce (kromě těžkých) byly hlášeny u 10,6 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1 a 2 a byly hlášeny u 7,1 %, resp. 3,4 % pacientů. Imunitně podmíněné nežádoucí kožní reakce (kromě těžkých), které vedly k přerušení léčby, byly hlášeny u 0,9 % pacientů. Nevyskytly se žádné těžké příhody ani příhody vedoucí k ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 158 dní (rozmezí: 3–990 dní) a medián doby trvání byl 31 dní (rozmezí: 1 až 950⁺ dní).

Imunitně podmíněná těžká nežádoucí kožní reakce byla hlášena u 1,6 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Těžké příhody byly hlášeny u 0,5 % pacientů, příhody vedoucí k přerušení léčby byly hlášeny u 0,9 % pacientů a příhody vedoucí k ukončení léčby byly hlášeny u 0,5 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 312 dní (rozmezí: 19–738 dní) a medián doby trvání byl 95 dní (rozmezí: 12 až 522⁺ dní).

Imunitně podmíněná hepatitida

Imunitně podmíněná hepatitida byla hlášena u 9,7 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Příhody stupně závažnosti 1, 2, 3 a 4 byly hlášeny u 5,7 %, 1,4 %, 2,3 %, resp. 0,2 % pacientů. Těžké příhody byly hlášeny u 2,5 % pacientů. Příhody vedoucí k přerušení a ukončení léčby byly hlášeny u 2,3 %, resp. 1,6 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 53 dní (rozmezí: 1–717 dní) a medián doby trvání byl 25 dní (rozmezí: 2 až 777⁺ dní).

Imunitně podmíněná pankreatitida

Imunitně podmíněná pankreatitida byla hlášena u 3,4 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Příhody stupně závažnosti 1, 2, 3 a 4 byly hlášeny u 1,6 %, 0,7 %, 0,9 %, resp. 0,2 % pacientů. Těžké příhody byly hlášeny u 0,2 % pacientů. Příhody vedoucí k přerušení léčby byly hlášeny u 0,5 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné příhody vedoucí k ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 42 dní (rozmezí: 20–629 dní) a medián doby trvání byl 53 dní (rozmezí: 2 až 958⁺ dní).

Imunitně podmíněná pneumonitida

Imunitně podmíněná pneumonitida byla hlášena u 3,0 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Příhody stupně závažnosti 1, 2, 3 a 5 byly hlášeny u 0,2 %, 1,6 %, 0,9 %, resp. 0,2 % pacientů. Těžké příhody byly hlášeny u 2,1 % pacientů. Příhody, které vedly k přerušení a ukončení léčby, byly hlášeny u 1,1 %, resp. 1,8 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 165 dní (rozmezí: 6–903 dní) a medián doby trvání byl 229 dní (rozmezí: 18 až 558⁺ dní).

Imunitně podmíněná myozitida

Imunitně podmíněná myozitida byla hlášena u 2,5 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1 a 2 a byly hlášeny u 0,9 %, resp. 1,6 % pacientů. Příhody vedoucí k přerušení léčby byly hlášeny u 0,2 % pacientů. Nevyskytly se žádné těžké příhody ani příhody, které vedly k ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 135 dní (rozmezí: 3–649 dní) a medián doby trvání byl 42 dní (rozmezí: 2 až 655⁺ dní).

Imunitně podmíněná kolitida

Imunitně podmíněná kolitida byla hlášena u 2,5 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1 a 2 a byly hlášeny u 1,1 %, resp. 1,4 % pacientů. Příhody vedoucí k přerušení léčby byly hlášeny u 0,2 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné těžké příhody ani příhody vedoucí k ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 103 dní (rozmezí: 1–682 dní) a medián doby trvání byl 9 dní (rozmezí: 2 až 445⁺ dní).

Imunitně podmíněná myokarditida

Imunitně podmíněná myokarditida byla hlášena u 2,1 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1 a 2 a byly hlášeny u 1,1 %, resp. 0,9 % pacientů. Těžké příhody byly hlášeny u 0,7 % pacientů. Příhody vedoucí k přerušení a ukončení léčby byly hlášeny u 1,1 %, resp. 0,2 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 221 dní (rozmezí: 41–442 dní) a medián doby trvání byl 23 dní (rozmezí: 1 až 429⁺ dní).

Imunitně podmíněná nefritida

Imunitně podmíněná nefritida (včetně renálního selhání) byla hlášena u 1,8 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Příhody stupně závažnosti 1, 2 a 3 byly hlášeny u 0,9 %, 0,2 %, resp. 0,7 % pacientů. Těžké příhody byly hlášeny u 0,9 % pacientů. Příhody vedoucí k přerušení a ukončení léčby byly hlášeny u 0,5 %, resp. 0,2 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 227,5 dní (rozmezí: 26–539 dní) a medián doby trvání byl 51,5 dní (rozmezí: 5 až 543⁺ dní).

Imunitně podmíněné oční toxicity

Imunitně podmíněné oční toxicity byly hlášeny u 1,4 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1 a 2 a byly hlášeny u 0,7 %, resp. 0,7 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné těžké příhody. Příhody vedoucí k přerušení a ukončení léčby byly hlášeny u 0,5 %, resp. 0,2 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 235,5 dne (rozmezí: 137–482 dní) a medián doby trvání byl 9,5 dne (rozmezí: 1 až 181 dní).

Imunitně podmíněné poruchy horního gastrointestinálního traktu

Imunitně podmíněná porucha horního gastrointestinálního traktu byla hlášena u 0,9 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Příhody stupně závažnosti 1, 2 a 3 byly hlášeny u 0,5 %, 0,2 %, resp. 0,2 % pacientů. Těžké příhody byly hlášeny u 0,2 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné příhody vedoucí k přerušení nebo ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 146 dní (rozmezí: 82–204 dní) a medián doby trvání byl 385 dní (rozmezí: 42 až 710 dní).

Imunitně podmíněná artritida

Imunitně podmíněná artritida byla hlášena u 0,9 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Všechny příhody byly stupně závažnosti 1 a 2 a byly hlášeny u 0,2 %, resp. 0,7 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné těžké příhody. Příhody vedoucí k přerušení léčby byly hlášeny u 0,5 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné příhody vedoucí k ukončení léčby. Medián doby do nástupu byl 173,5 dne (rozmezí: 96–257 dní) a medián doby trvání byl 98 dní (rozmezí: 50 až 958⁺ dní).

Imunitně podmíněná pancytopenie/bicytopenie

Imunitně podmíněná pancytopenie/bicytopenie byla hlášena u 0,2 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Tato příhoda se vyskytla pouze u jednoho pacienta, byla stupně závažnosti 4 a těžká a nevedla k přerušeni ani ukončení léčby.

Imunitně podmíněná meningoencefalitida/encefalitida

Imunitně podmíněná meningoencefalitida/encefalitida byla hlášena u 0,2 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Tato příhoda se vyskytla pouze u jednoho pacienta, byla stupně závažnosti 2 a vedla k ukončení léčby.

Imunitně podmíněný Guillainův-Barrého syndrom / demyelinizace

Imunitně podmíněný Guillain-Barreho syndrom / demyelinizace byla hlášena u 0,2 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Tato příhoda se vyskytla pouze u jednoho pacienta, byla stupně závažnosti 2 a těžká a nevedla k přerušeni ani ukončení léčby.

Imunitně podmíněná rabdomyolýza/myopatie

Imunitně podmíněná rabdomyolýza/myopatie byla hlášena u 0,2 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Tato příhoda se vyskytla pouze u jednoho pacienta, byla stupně závažnosti 2 a vedla k přerušeni léčby.

Reakce související s infuzí

Nežádoucí reakce související s infuzí byly hlášeny u 4,4 % pacientů léčených sugemalimabem v kombinaci s chemoterapií. Hlášenými příhodami byly reakce související s infuzí (0,9 %), anafylaktická reakce (0,7 %), hyperhidróza (0,5 %), pyrexie (0,5 %), erytém, vyrážka makulopapulózní vyrážka, kožní depigmentace, kožní porucha, kožní otok, třesavka, periferní edém, citlivost, nauzea, zadrženi dechu, resp. podráždění v hrdle (u každého 0,2 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování sugemalimabem. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, inhibitory PD-1/PD-L1 (protein 1 programované buněčné smrti / ligand proteinu 1), ATC kód: L01FF11.

Mechanismus účinku

Sugemalimab je plně humánní monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4. Ta se specificky váže na ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1) a blokuje jeho interakci s receptorem PD-1. PD-L1, exprimovaný nádorovými buňkami a imunitními buňkami infiltrujícími nádory, může přispět k inhibici protinádorové imunitní odpovědi. Vazba ligandu PD-L1 na receptory PD-1 a CD80 (B7.1), přítomné na T-lymfocytech a antigen prezentujících buňkách, potlačuje cytotoxickou aktivitu T-lymfocytů, proliferaci T-lymfocytů a sekreci cytokinů. Blokáda interakcí PD-L1/PD-1 a PD-L1/CD80 vede k potlačení inhibice imunitní odpovědi, aniž by došlo k indukci buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost sugemalimabu v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny pro léčbu dospělých ve věku ≥ 18 let s histologicky nebo cytologicky potvrzeným metastazujícím (stadium IV) dlaždicobuněčným nebo nedlaždicobuněčným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez senzibilizujících mutací EGFR, fúzí ALK a translokací ROS1 nebo RET byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (GEMSTONE-302). Kromě testování přítomnosti mutací EGFR u účastníků s nedlaždicobuněčným NSCLC nebylo testování genomových nádorových aberací / řídících (*driver*) nádorových mutací pro zařazení do studie povinné. Účastníci museli poskytnout vzorky nádorové tkáně fixované ve formalínu pro test PD-L1. Expres PD-L1 byla testována v centrální laboratoři imunohistochemickou metodou za použití testu Ventana PD-L1 (SP263) v přístroji BenchMark Autostainer (Roche Tissue Diagnostics, Oro Valley, AZ, USA) podle pokynů výrobce. Účastníci byli vyloučeni, pokud měli v anamnéze autoimunitní onemocnění, pokud jim byl během 2 týdnů před randomizací podáván systémový imunosupresivní léčivý přípravek, a pokud měli aktivní nebo neléčené metastázy v CNS.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresu (PFS), které bylo hodnoceno zkoušejícím podle kritérií RECIST v1.1. Sekundárními cílovými parametry byly celkové přežití (OS), PFS u účastníků s expresí PD-L1 ≥ 1 % (na základě hodnocení zkoušejících podle RECIST v1.1), míra objektivní odpovědi (ORR) hodnocená zkoušejícími podle kritérií RECIST v1.1 a doba trvání odpovědi (DoR). Chyba typu I byla ověřována metodou sekvenčního testování v tomto pořadí: PFS, OS, PFS u účastníků s expresí PD-L1 ≥ 1 % a ORR.

Celkem 479 účastníků bylo randomizováno (2:1) do následujících skupin:

- v případě dlaždicobuněčného NSCLC: sugemalimab 1200 mg s karboplatinou AUC = 5 mg/ml/min a paklitaxelem 175 mg/m² podávanými intravenózně jednou za 3 týdny po dobu až 4 cyklů, s následným podáváním sugemalimabu 1200 mg každé 3 týdny
 - v případě nedlaždicobuněčného NSCLC: sugemalimab 1200 mg s karboplatinou AUC = 5 mg/ml/min a pemetrexedem 500 mg/m² podávanými intravenózně jednou za 3 týdny po dobu až 4 cyklů, s následným podáváním sugemalimabu 1200 mg a pemetrexedu 500 mg/m² každé 3 týdny
- nebo
- placebo plus stejný režim chemoterapie na bázi platiny pro dlaždicobuněčný i nedlaždicobuněčný NSCLC jako skupina, která dostávala sugemalimab, po dobu až 4 cyklů; následně placebo v případě dlaždicobuněčného NSCLC nebo placebo plus pemetrexed v případě nedlaždicobuněčného NSCLC.

Maximální doba trvání léčby sugemalimabem nebo placebem byla 35 cyklů (přibližně 2 roky) nebo do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity, odvolání informovaného souhlasu, úmrtí nebo jiných důvodů definovaných v protokolu.

Účastníci, kteří dostávali placebo a chemoterapii a u nichž došlo k radiografické progresi onemocnění potvrzené zkoušejícím, mohli přejít na monoterapii sugemalimabem.

Během prvního roku léčby se prováděla zobrazovací vyšetření, a to v 6. a 12. týdnu po první dávce a poté každých 9 týdnů; po 1 roce se zobrazovací vyšetření prováděla každých 12 týdnů až do progresu onemocnění, ztráty kontaktu s pacientem, úmrtí nebo ukončení studie, podle toho, co nastalo dříve.

Všichni pacienti byli Asijsci s NSCLC v klinickém stadiu IV; medián věku byl 63,0 let; 80,0 % pacientů byli muži; 73,3 % pacientů byli dřívější nebo stávající kuřáci; 38,8 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 40,1 % pacientů mělo dlaždicobuněčný NSCLC; 59,9 % pacientů mělo nedlaždicobuněčný NSCLC; 60,8 % pacientů vykazovalo expresi PD-L1 ≥ 1 % nádoru; 11,9 % pacientů mělo ve výchozím stavu metastázy v játrech; 14,0 % pacientů mělo ve výchozím stavu metastázy v mozku; 82,5 % pacientů mělo výkonnostní stav podle ECOG 1.

Medián doby trvání léčby byl 10 cyklů (rozmezí 1 až 49) s mediánem doby trvání 7,15 měsíce u sugemalimabu oproti 6 cyklům (rozmezí 1 až 44) s mediánem doby trvání 4,6 měsíce u placeba. Výsledky účinnosti ve studii GEMSTONE-302 jsou shrnuty v tabulce 3, na obrázku 1 a na obrázku 2.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti ve studii GEMSTONE-302

Cílové parametry účinnosti	Sugemalimab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny (n = 320)	Placebo v kombinaci s chemoterapií (n = 159)
Přežití bez progresu (PFS)*		
Počet (%) účastníků s příhodou	223 (69,7 %)	135 (84,9 %)
Medián v měsících (95% CI)	9,0 (7,4; 10,8)	4,9 (4,8; 5,1)
Poměr rizik (95% CI) [†]	0,48 (0,39; 0,60)	
p-hodnota [†]	< 0,0001	
Celkové přežití (OS)		
Počet (%) účastníků s příhodou	156 (48,8 %)	97 (61,0 %)
Medián v měsících (95% CI) [†]	25,4 (20,1; NR)	16,9 (12,8; 20,7)
Poměr rizik (95% CI) [†]	0,65 (0,50; 0,84)	
p-hodnota [†]	0,0008	
Míra objektivní odpovědi*		
ORR n (%) (95% CI)	203 (63,4 %) (57,9; 68,7)	64 (40,3 %) (32,6; 48,3)
p-hodnota [§]	< 0,0001	

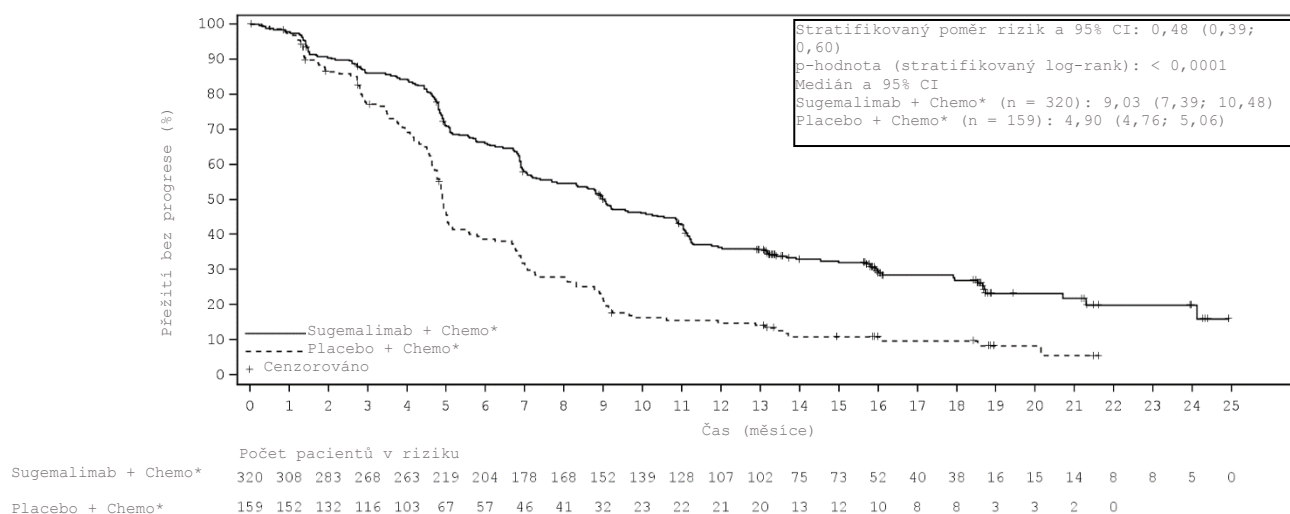
CI = Interval spolehlivosti, ORR= Míra objektivní odpovědi

* Dle hodnocení zkoušejícího

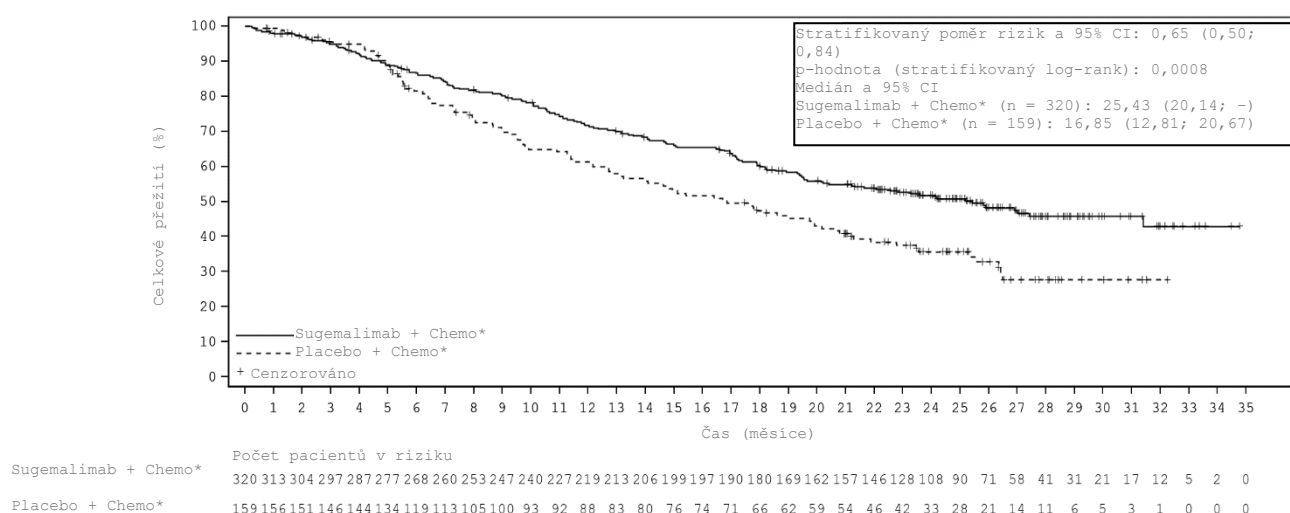
[†] Poměr rizik (HR) je založen na stratifikovaném Coxově modelu. p-hodnota je založena na stratifikovaném log-rank testu. Stratifikačními faktory (celkem 3) jsou výkonnostní stav podle ECOG, exprese PD-L1 a histologický typ z randomizace. Další vysvětlení histologického typu viz níže.

[§] p-hodnota založená na Cochranově-Mantelově-Haenszelově testu, se stratifikací podle výkonnostního stavu podle ECOG, exprese PD-L1 a histologického typu z randomizace.[¶]

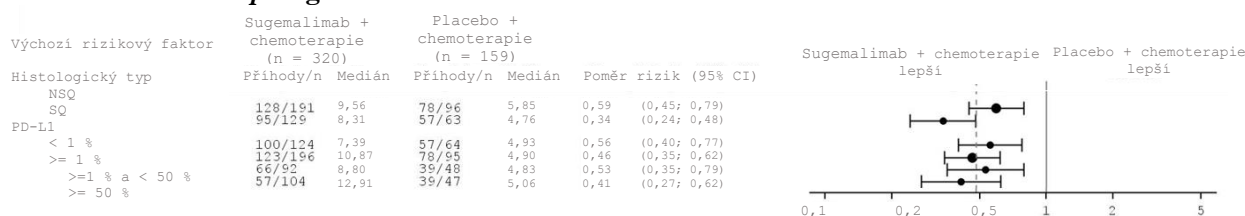
Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce dle hodnocení zkoušejícího – populace ITT – studie GEMSTONE-302



Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití – populace ITT – studie GEMSTONE-302



Obrázek 3. Forest-plot graf PFS – studie GEMSTONE-302



Poznámka: U analýz podskupin nebyla kontrolována chyba typu I.

Analýza podskupin ukázala zlepšení PFS při léčbě sugemalimabem bez ohledu na histologický podtyp a expresi PD-L1 ve shodě s celkovou populací se záměrem léčit (intent-to-treat, ITT).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se sugemalimabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě karcinomu plic (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Imunogenita

Ve studii fáze 3 u NSCLC byl výskyt protilátek proti léku (ADA) 17 % (53 pacientů), přičemž u 9 % (28 pacientů) se jednalo o ADA vyvolané léčbou. Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, k dispozici jsou však stále pouze omezené údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) sugemalimabu byla charakterizována pomocí populační farmakokinetické analýzy (PopPK), přičemž údaje o koncentraci byly získány od 1002 účastníků, kterým byl podáván sugemalimab v dávkách v rozmezí 3 až 40 mg/kg a fixní dávka 1200 mg intravenózně každé 3 týdny.

Absorpce

Sugemalimab se podává intravenózní infuzí, a proto je jeho biologická dostupnost okamžitá a úplná.

Po studii s eskalací jedné a více dávek sugemalimabu ($n = 29$) se expozice sugemalimabu (AUC a C_{max}) zvyšovala přibližně úměrně dávce v rozmezí dávkování 3 mg/kg až 40 mg/kg, včetně fixní dávky 1200 mg intravenózně každé 3 týdny. Po opakovaných intravenózních infuzích dávky 1200 mg každé 3 týdny ($n = 16$) došlo přibližně ke dvojnásobné kumulaci expozice sugemalimabu (tj. $R_{acc, C_{max}}$ a $R_{acc, AUC}$ byly 1,74, resp. 2,00).

Distribuce

Ve shodě s omezenou extravaskulární distribucí monoklonálních protilátek byl u pacientů s NSCLC v klinickém stadiu IV ve studii GEMSTONE-302 distribuční objem sugemalimabu v ustáleném stavu (V_{ss}) z analýzy popPK malý, s geometrickým průměrem (CV%) V_{ss} 5,56 l (21 %).

Biotransformace

Jako protilátka je sugemalimab katabolizován nespecifickými cestami; metabolismus nepřispívá k jeho clearance.

Eliminace

V analýze PopPK byl u pacientů s NSCLC ve studii GEMSTONE-302 odhadnut geometrický průměr (CV%) clearance (Cl) po jednorázové dávce 0,235 l/den (24,2 %). V ustáleném stavu je eliminace o něco nižší než po jednorázové dávce kvůli dispozici léku podle cíle. Geometrický průměr (CV%) poločas eliminace ($t_{1/2}$) odhadnutý na základě modelu PopPK byl u pacientů s NSCLC ve studii GEMSTONE-302 přibližně 17,9 dne (25,6 %) na konci cyklu 1.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, typ nádoru a výskyt protilátek proti léku

Analýza PopPK ukázala statisticky nevýznamný vliv kovariáty věku (18–78 let) na expozici sugemalimabu. Vliv dalších kovariát (albumin, pohlaví, protilátka proti léku a typ nádoru) na systémovou expozici sugemalimabu nebyl považován za klinicky významný. Na základě výsledků modelování a simulací se předpokládá, že zvýšením dávky na 1500 mg každé 3 týdny u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 115 kg se dosáhne srovnatelné expozice jako u pacientů v pivotní studii GEMSTONE-302, jimž byla podávána dávka 1200 mg každé 3 týdny.

Rasa

Vliv rasy u účastníků s pokročilými solidními nádory (včetně NSCLC), kteří dostávali sugemalimab, byl hodnocen v rámci analýzy PopPK a nebyl zjištěn žádný vliv rasy na PK sugemalimabu. Konkrétně nebyl pozorován žádný rozdíl v PK sugemalimabu mezi asijskými a neasijskými účastníky.

Porucha funkce jater

Vliv lehké poruchy funkce jater na PK sugemalimabu byl hodnocen v rámci analýz PopPK. Analýza kovariát neprokázala statisticky významný vliv markerů jaterních funkcí (AST a ALT) na expozici sugemalimabu.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na clearance sugemalimabu byl hodnocen v rámci analýzy PopPK u účastníků s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s účastníky s normální funkcí ledvin. Funkce ledvin neměla na PK sugemalimabu žádný vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Se sugemalimabem nebyly provedeny žádné studie karcinogenity ani reprodukční toxicity.

Podle údajů z literatury plní signalizační dráha PD-L1/PD-1 v těhotenství tu roli, že udržuje imunitní toleranci matky vůči plodu. U myších modelů březosti bylo prokázáno, že blokáda signalizace PD-L1 narušuje imunitní toleranci k plodu a zvyšuje riziko potratu plodu. Jak je uvedeno v literatuře, v souvislosti s blokádou signalizační dráhy PD-1/PD-L1 nebyly zjištěny žádné malformace plodů, nicméně u myši s inaktivovaným genem pro receptor PD-1 a PD-L1 (knockout) se vyskytly imunitně podmíněné poruchy. Vzhledem k mechanismu účinku sugemalimabu může fetální expozice sugemalimabu zvýšit riziko vzniku imunitně podmíněných poruch nebo ovlivnit normální imunitní odpověď.

Ve 4týdenních a 26týdenních studiích toxicity po opakovaném podávání u makaků jávských expozice sugemalimabu podávanému intravenózně jednou týdně neodhalila žádné zvláštní riziko s výjimkou dvou oftalmologických nálezů u samic po podání vysoké dávky: 1 případ depigmentace sítnice a 1 případ středně velkého fokálního zákalu rohovky při dávce 200 mg/kg, což odpovídá přibližně 16násobku a 18násobku klinické AUC při doporučené klinické dávce pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Histidin-hydrochlorid
Mannitol (E 421)
Chlorid sodný
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky ve stejné intravenózní lince, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
30 měsíců

Náředěný léčivý přípravek připravený pro infuzi

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 2°C až 8°C a po dobu až 4 hodin při pokojové teplotě (do 25°C) od okamžiku přípravy. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a

normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2°C až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml koncentrátu pro infuzní roztok ve skleněné injekční lahvičce (sklo třídy 1) s elastomerovou zátkou a modrým hliníkovým odtrhovacím uzávěrem, s obsahem 600 mg sugemalimabu.

Velikost balení: 2 injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Cejemly je dodáván v injekční lahvičce pro jednorázové použití a neobsahuje žádné konzervační látky. Při přípravě a podávání je nutno používat aseptickou techniku.

Informace o přípravě viz souhrn údajů o přípravku pro chemoterapeutické léčivé přípravky na bázi platiny a souhrn údajů o přípravku pro pemetrexed nebo paklitaxel.

Příprava a podání přípravku Cejemly koncentrát pro infuzní roztok

- a. Injekční lahvičkou netřepejte.
- b. **Dávka 1200 mg**
Abyste získali celou dávku 1200 mg, odeberte z každé ze 2 injekčních lahviček 20 ml (celkem 40 ml) přípravku Cejemly pomocí sterilní injekční stříkačky a přeneste je do 250ml intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Naředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Infuzní roztok chraňte před mrazem a netřepejte jím.
Dávka 1500 mg
Abyste získali celou dávku 1500 mg, odeberte z každé ze 2 injekčních lahviček 20 ml a z 1 injekční lahvičky 10 ml (celkem 50 ml) přípravku Cejemly pomocí sterilní injekční stříkačky a přeneste je do 250ml intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Naředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Infuzní roztok chraňte před mrazem a netřepejte jím.
- c. Stejnou infuzní linkou nepodávejte souběžně jiné léčivé přípravky. Infuzní roztok se podává přes intravenózní linku obsahující sterilní in-line filtr nebo přídavný filtr z polyethersulfonu (PES) s nízkou vazbou na proteiny s velikostí pórů 0,22 mikrometru.
- d. Před podáním nechte naředěný roztok dosáhnout pokojové teploty.
- e. Veškerou nepoužitou část přípravku, která zůstane v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Loerrach
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1833/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Cejemly uveden na trh, všichni lékaři a pacienti/pečovatelé, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat a používat přípravek Cejemly, obdrželi kartu pacienta nebo k ní měli přístup.

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové informace:

- Popis hlavních známek a příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků a důležitost okamžitého informování ošetřujícího lékaře při jejich výskytu.
- Upozornění, že pacient musí nosit kartu vždy u sebe.
- Kontaktní údaje lékaře, který přípravek Cejemly předepsal.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 2 INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cejemly 600 mg koncentrát pro infuzní roztok
sugemalimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 600 mg sugemalimabu ve 20 ml (30 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, histidin-hydrochlorid, mannitol (E 421), chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po naředění

Pouze k jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Loerrach, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1833/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cejemly 600 mg koncentrát pro infuzní roztok
sugemalimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 600 mg sugemalimabu ve 20 ml (30 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, histidin-hydrochlorid, E 421, chlorid sodný, E 433, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
i.v. podání po naředění
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1833/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cejemly 600 mg koncentrát pro infuzní roztok sugemalimab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste s sebou během léčby nosil(a) kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cejemly a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cejemly používat
3. Jak Vám bude přípravek Cejemly podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cejemly uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cejemly a k čemu se používá

Co je přípravek Cejemly

Přípravek Cejemly obsahuje léčivou látku sugemalimab, což je monoklonální protilátka (druh bílkoviny), která se naváže na specifickou cílovou strukturu v organismu nazývanou PD-L1.

K čemu se přípravek Cejemly používá

Přípravek Cejemly se používá k léčbě dospělých s nádorovým onemocněním plic nazývaným „nemalobuněčný karcinom plic“, které se rozšířilo. Přípravek Cejemly se používá v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny. Je důležité si přečíst také příbalové informace k ostatním protinádorovým přípravkům, které jsou Vám případně podávány.

Jak přípravek Cejemly působí

PD-L1 se nachází na povrchu určitých nádorových buněk a potlačuje imunitní (obrný) systém organismu, čímž chrání nádorové buňky před napadením imunitními buňkami. Přípravek Cejemly se váže na PD-L1 a pomáhá imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

Pokud máte jakékoli dotazy ohledně toho, jak tento přípravek působí nebo proč Vám byl předepsán, obraťte se na svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cejemly podán

Přípravek Cejemly Vám nesmí být podán, jestliže jste alergický(á) na sugemalimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Cejemly se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky),
- jste byl(a) během 28 dnů před zahájením léčby očkovan(a) živou virovou vakcínou,
- jste v minulosti prodělal(a) plicní onemocnění zvané intersticiální plicní onemocnění nebo idiopatická plicní fibróza,
- máte nebo jste měl(a) chronickou virovou infekci jater, včetně zánětu jater (hepatitidy) typu B (HBV) nebo zánětu jater (hepatitidy) typu C (HCV),
- jste nakaženi virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) nebo máte syndrom získaného selhání imunity (AIDS),
- máte problémy s játry,
- máte problémy s ledvinami.

Při podávání přípravku Cejemly se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky se někdy mohou stát život ohrožujícími a mohou vést až k úmrtí. Mohou se vyskytnout kdykoli během léčby nebo dokonce týdny či měsíce po jejím ukončení:

- Cejemly může způsobit reakce související s infuzí (např. náhlý těžký otok obličeje/hrdla/končetin nebo anafylaxi).
- Cejemly působí na imunitní systém a může způsobit zánět v některých částech těla. Zánět může způsobit závažné poškození organismu a některé zánětlivé stavy mohou vést k úmrtí a vyžadují léčbu nebo vysazení přípravku Cejemly. Tyto reakce se mohou týkat jednoho nebo více orgánových systémů. Mohlo by dojít k zánětu a ztrátě funkce plic, žaludku nebo střev, kůže, jater, ledvin, srdečního svalu, jiných svalů nebo žláz s vnitřní sekrecí.

Podrobnosti naleznete v bodě 4 – Možné nežádoucí účinky. Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli související příznaky, okamžitě kontaktujte lékaře.

Děti a dospívající

Tento přípravek se nemá podávat pacientům ve věku do 18 let, protože u dětí a dospívajících nebyl přípravek Cejemly hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Cejemly

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o lécích k potlačení imunitního systému a všech ostatních lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

To platí i pro léčivé přípravky dostupné bez lékařského předpisu, včetně rostlinných léků.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, neměla byste tento přípravek používat. Pokud během léčby přípravkem Cejemly otěhotníte, neprodleně to sdělte svému lékaři.

Antikoncepce

Pokud jste pacientka, která může otěhotnět, musíte používat spolehlivou metodu antikoncepce během léčby přípravkem Cejemly a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce, abyste zabránila otěhotnění.

Poradte se se svým lékařem o spolehlivých metodách antikoncepce, které musíte v tomto období používat.

Kojení

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, před podáním přípravku Cejemly se poradte se svým lékařem, který rozhodne, zda máte používat tento přípravek nebo kojit – obojí není možné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Cejemly může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se cítíte unavený(á), neřídte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Cejemly obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 51,6 mg sodíku v jedné dávce 1200 mg a 64,5 mg sodíku v jedné dávce 1500 mg. To odpovídá 2,58 % a 3,23 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

3. Jak Vám bude přípravek Cejemly podáván

Kolik přípravku dostanete

Doporučená dávka přípravku Cejemly je 1200 mg pro jedince s tělesnou hmotností 115 kg nebo nižší a 1500 mg pro jedince s tělesnou hmotností vyšší než 115 kg.

Jak se přípravek podává

Přípravek Cejemly Vám bude podán v nemocnici pod dohledem zkušeného lékaře. Přípravek Cejemly budete dostávat v infuzi (kapačce) do žíly po dobu 60 minut každé 3 týdny.

Přípravek Cejemly se podává v kombinaci s chemoterapií při nádorovém onemocnění plic; nejprve Vám bude podán přípravek Cejemly a poté chemoterapie.

Pokud zmeškáte návštěvu, na které Vám má být přípravek podán

Je velmi důležité, abyste chodil(a) na všechny domluvené návštěvy. Jestliže některý termín k podávání přípravku zmeškáte, co nejdříve si domluvte jiný.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Cejemly nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Po podání přípravku Cejemly se u Vás mohou projevit některé ze závažných nežádoucích účinků (viz bod 2). Lékař je s Vámi probere a vysvětlí Vám rizika a přínosy léčby.

Pokud se u Vás vyskytne zánět v jakékoli části těla, nebo pokud máte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků nebo pokud se tyto nežádoucí účinky zhorší, vyhledejte ihned lékařskou pomoc:

- **Reakce související s infuzí**, jako je zimnice, třesavka nebo horečka, kožní problémy jako svědění nebo vyrážka, zarudnutí nebo otok obličejů, potíže s dýcháním nebo sípání, pocit na zvracení, zvracení nebo bolest břicha (reakce na infuzi mohou být závažné nebo život ohrožující – tyto reakce se nazývají anafylaxe).
- **Problémy se žlázami s vnitřní sekrecí**, jako jsou výkyvy nálad, únava, slabost, kolísání tělesné hmotnosti, změny hladiny cukru a hladiny cholesterolu v krvi, ztráta zraku, bolest hlavy, která neustupuje, nebo neobvyklá bolest hlavy, zrychlený srdeční tep, zvýšené pocení, větší než obvyklý pocit chladu nebo horka, velká únava, závrať nebo mdloba, pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, vypadávání vlasů, zácpa, větší hloubka hlasu, velmi nízký krevní tlak, častější močení než obvykle, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, změny nálady nebo chování (např. snížená sexuální touha, podrážděnost nebo zapomnětlivost) (zánět nadledvin, podvěsku mozkového (hypofýzy) nebo štítné žlázy).
- **Známky cukrovky**, jako je pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější potřeba močení, úbytek tělesné hmotnosti, pocit únavy nebo pocit na zvracení, bolest břicha, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, neobvyklá spavost, sladký zápach z úst, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu.
- **Střevní potíže**, jako jsou časté průjmy, často s krví nebo hlenem, častější stolice než obvykle, černá nebo dehtovitá stolice a silná bolest nebo citlivost břicha (zánět tlustého střeva).
- **Problémy s ledvinami** – krvácení, otoky kotníků.
- **Problémy s plícemi**, např. nový nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi, zánět plic (pneumonitida).
- **Problémy s játry** – zežloutnutí kůže nebo očního bělma, silný pocit na zvracení nebo zvracení, bolest na pravé straně břicha, pocit spavosti, tmavá moč (barva čaje), častěji se vyskytující krvácení nebo snadnější tvorba modřin než obvykle a pocit menšího hladu než obvykle (zánět jater).

- **Problémy se slinivkou břišní**, jako je bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení (pankreatitida).
- **Kožní problémy**, jako je vyrážka nebo svědění, puchýře nebo vředy v ústech, nose, očích a na genitáliích
 - nevysvětlitelná bolest velké plochy kůže, červená nebo fialová vyrážka, která se rozšiřuje, odlupování kůže za několik dní po vytvoření puchýřů – závažné kožní onemocnění s názvem **„Stevensův-Johnsonův syndrom“**.
 - odlupování kůže a tvorba puchýřů na velké části těla – život ohrožující kožní onemocnění nazývané **„toxická epidermální nekrolýza“**.
- **Srdeční problémy**, jako jsou změny srdečního rytmu, zrychlený tep, zdánlivé vynechávání tepu nebo pocit bušení srdce, bolest na hrudi, dušnost.
- **Problémy se svaly a klouby**, jako např. bolest nebo otok kloubů, bolest svalů, slabost nebo ztuhlost.
- **Zánět mozku**, který může zahrnovat horečku, bolest hlavy, pohybové poruchy, ztuhlá šije.
- **Zánět nervů**, který může zahrnovat bolest, slabost a obrnu končetin (Guillainův-Barrého syndrom)
- **Zánět očí**, který může zahrnovat změny zraku.

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- snížený počet červených krvinek, které přenášejí kyslík po těle,
- zvýšené hodnoty jaterních enzymů (AST, ALT) v krvi,
- zvýšené hladiny cukru, triacylglycerolů, cholesterolu v krvi,
- snížený obsah vápníku, draslíku a sodíku v krvi,
- snížené hladiny hormonů štítné žlázy v krvi,
- zvýšené hladiny bílkoviny v moči,
- necitlivost některé části těla, brnění nebo snížená citlivost na dotek.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi,
- zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi,
- snížený obsah hořčíku a/nebo chloridů v krvi,
- zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy v krvi,
- abnormální jaterní funkce nebo jaterní testy,
- zvýšená hladina enzymů slinivky břišní (amyláza, lipáza),
- zánět nervů způsobující brnění, necitlivost, slabost nebo palčivou bolest horních nebo dolních končetin (neuropatie),
- zánět ústní sliznice, sucho v ústech,
- zvýšená hladina enzymu srdečního svalu v krvi,
- suché oko, zarudlé oko (zánět spojivek),
- snížená hladina hormonu kortikotropinu v krvi,
- vysoký krevní tlak,
- zvýšená hladina kreatininu v krvi,
- změna barvy kůže.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- abnormální hladiny lipidů (tuků) v krvi,
- snížená funkce nadledvin,
- snížené hladiny hormonu kortizolu v krvi,
- zánět krevních cév,
- abnormální snížení počtu červených krvinek a/nebo bílých krvinek.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cejemly uchovávat

Přípravek Cejemly je uchováván zdravotnickými pracovníky v nemocnici.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění se doporučuje přípravek použít ihned. Od okamžiku přípravy naředěním v intravenózním vaku však lze přípravek Cejemly před použitím uchovávat nejdéle 4 hodiny při pokojové teplotě do 25°C, a nejdéle 24 hodin v chladničce (2°C až 8°C).

Veškerá nepoužitá část infuzního roztoku musí být zlikvidována v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cejemly obsahuje

Léčivou látkou je sugemalimab. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 30 mg sugemalimabu. Jedna 20ml injekční lahvička s koncentrátem pro infuzní roztok obsahuje 600 mg sugemalimabu.

Dalšími složkami jsou histidin, histidin-hydrochlorid, mannitol (E 421), chlorid sodný (viz bod 2 „Přípravek Cejemly obsahuje sodík“), polysorbát 80 (E 433) a vodu pro injekci.

Jak přípravek Cejemly vypadá a co obsahuje toto balení

Cejemly koncentrát pro infuzní roztok je dodáván jako čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok, v zásadě bez pevných částic.

Jedna krabička obsahuje 2 skleněné injekční lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Loerrach
Německo

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití

Příprava a podání přípravku Cejemly koncentrát pro infuzní roztok

a. Injekční lahvičkou netřepejte.

b. Dávka 1200 mg

Abyste získali celou dávku 1200 mg, odeberte z každé ze 2 injekčních lahviček 20 ml (celkem 40 ml) přípravku Cejemly pomocí sterilní injekční stříkačky a přeneste je do 250ml intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Naředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Infuzní roztok chraňte před mrazem a netřepejte jím.

Dávka 1500 mg

Abyste získali celou dávku 1500 mg, odeberte z každé ze 2 injekčních lahviček 20 ml a z 1 injekční lahvičky 10 ml (celkem 50 ml) přípravku Cejemly pomocí sterilní injekční stříkačky a přeneste je do 250ml intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Naředěný roztok promíchejte opatrným převrácením. Infuzní roztok chraňte před mrazem a netřepejte jím.

c. Stejnou infuzní linkou nepodávejte souběžně jiné léčivé přípravky. Infuzní roztok se podává přes intravenózní linku obsahující sterilní in-line filtr nebo přídavný filtr z polyethersulfonu (PES) s nízkou vazbou na proteiny s velikostí pórů 0,22 mikrometru.

d. Před podáním nechte naředěný roztok dosáhnout pokojové teploty.

e. Veškerou nepoužitou část přípravku, která zůstane v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Uchovávání naředěného roztoku

Přípravek Cejemly neobsahuje konzervační látky.

Po přípravě je třeba naředěný roztok ihned podat. Pokud není naředěný roztok podán ihned, lze jej dočasně uchovávat, a to buď:

- při pokojové teplotě do 25°C po dobu nejvýše 4 hodin od přípravy do ukončení infuze, nebo
- v chladničce od 2°C do 8°C po dobu nejvýše 24 hodin od přípravy do ukončení infuze. Před podáním nechte naředěný roztok dosáhnout pokojové teploty.

Chraňte před mrazem.

Likvidace

Neuchovávejte žádnou nepoužitou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.