

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a informațiilor noi privind siguranța. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține serplulimab 10 mg.

Un flacon de 10 ml de concentrat conține serplulimab 100 mg.

Serplulimab este un anticorp umanizat (izotipul IgG4/kappa cu o modificare a secvenței stabilizatoare în regiunea balama) produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține 0,98 mmol (22,5 mg) de sodiu.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă, pH 5,2-5,8, osmolaritate de aproximativ 280-340 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

HETRONIFLY în asociere cu carboplatină și cu etoposidă este indicat ca tratament de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer pulmonar cu celule mici, în stadiu avansat (ES-SCLC).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul cancerului.

Doze

Doza recomandată este de 4,5 mg serplulimab/kg la fiecare 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Întârzierea sau întreruperea dozei (vezi și pct. 4.4)

Nu se recomandă mărirea sau reducerea dozei de HETRONIFLY. Poate fi necesară suspendarea sau întreruperea dozei în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Suspendarea dozei timp de până la 12 săptămâni pentru tolerabilitate este acceptabilă (vezi pct. 4).

Serplulimab trebuie suspendat sau întrerupt pentru a gestiona reacțiile adverse descrise în tabelul 1.

Tabelul 1. Modificări recomandate ale tratamentului

Reacții adverse asociate imunității	Severitate	Modificarea tratamentului[#]
Boli pulmonare asociate imunității	Gradul 2	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Gradul 3 sau 4 sau gradul 2 recurent	Întrerupeți permanent
Colită	Gradul 2 sau 3	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Grad 4 sau grad 3 recurent	Întrerupeți permanent
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT > 3 până la 5 x ULN, sau bilirubină totală > 1,5 până la 3 x ULN	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Gradul 3 sau 4 cu AST sau ALT > 5 x ULN sau bilirubină totală > 3 x ULN	Întrerupeți permanent
Nefrită și disfuncție renală	Creștere la gradul 2 a creatininei serice	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Creștere la gradul 3 sau 4 a creatininei serice	Întrerupeți permanent
Endocrinopatii	Simptomatic Hipotiroidism de gradul 2 sau 3, Hipertiroidism de gradul 2 sau 3, Hipofizită de gradul 2 sau 3, Insuficiență suprarenală de gradul 2, Hiperglicemie de gradul 3 sau diabet zaharat de tip 1	Întrerupeți până la dispariția simptomelor și până la finalizarea tratamentului cu corticosteroizi. Tratamentul trebuie continuat în prezența terapiei de substituție hormonală cât timp nu sunt prezente simptome
	Hipotiroidism de gradul 4 Hipertiroidism de gradul 4 Hipofizită de gradul 4 Insuficiență suprarenală de gradul 3 sau 4 Hiperglicemie de gradul 4	Întrerupeți permanent
Reacții adverse cutanate	Gradul 3	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Sindrom Stevens Johnson (SJS) de gradul 4 sau necroliză epidermică toxică (TEN)	Întrerupeți permanent
Alte reacții adverse asociate imunității	Creștere la gradul 3 sau 4 a amilazei sau lipazei serice Pancreatită de gradul 2 sau 3 Miocardită de gradul 2* Au apărut pentru prima dată alte reacții adverse de gradul 2 sau 3 asociate imunității Scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie) sau a numărului de globule albe la gradul 3	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Pancreatită de gradul 4 sau pancreatită recurentă de orice grad Miocardită de gradul 3 sau 4 Encefalită de gradul 3 sau 4 Au apărut pentru prima dată alte reacții adverse de gradul 4 asociate imunității	Întrerupeți permanent

Reacții adverse asociate imunității	Severitate	Modificarea tratamentului [#]
	Scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie) sau a numărului de globule albe la gradul 4 sau gradul 3 recurent	
Reacții asociate perfuziei	Gradul 2	Reduceți debitul perfuziei la jumătate din debit sau întrerupeți. Tratamentul poate fi reluat atunci când evenimentul este rezolvat
	Gradul 3 sau 4	Întrerupeți permanent

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului Versiunea 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

ALT: alaninaminotransferază; AST: aspartataminotransferază; ULN: limita superioară a normalului.

[#]: Serplulimab trebuie întrerupt permanent pentru orice reacție adversă de gradul 3 asociată imunității care reapare și pentru orice reacție adversă de gradul 4 asociată imunității, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu hormoni de substituție (vezi pct. 4.4 și 4.8).

*: Siguranța repetării tratamentului cu serplulimab la pacienții care au prezentat miocardită asociată imunității nu este clară.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (CRCL=60-89 ml/min) sau moderată (CRCL=30-59 ml/min). Nu există date suficiente și nu se pot face recomandări de dozare la pacienții cu insuficiență renală severă (CRCL=15-29 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară ($BIL \leq ULN$ și $AST > ULN$ sau $BIL > 1$ până la $1,5 \times ULN$ și orice AST). Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică moderată ($BIL > 1,5$ până la $3 \times ULN$ și orice AST) și nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă ($BIL > 3 \times ULN$ și orice AST). Nu se pot face recomandări de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare relevantă a serplulimab la copii și adolescenți în indicația cancerului pulmonar cu celule mici.

Mod de administrare

HETRONIFLY este destinat utilizării intravenoase.

Debitul inițial de perfuzie trebuie setat la 100 ml pe oră. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi scurtate la 30 de minute (± 10 minute).

Atunci când se administrează în asociere cu chimioterapie, HETRONIFLY trebuie administrat primul, urmat de chimioterapie în aceeași zi. Utilizați pungi de perfuzie separate pentru fiecare perfuzie.

HETRONIFLY nu trebuie administrat ca o injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Doza totală de HETRONIFLY necesară trebuie diluată cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind diluarea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse mediate imun

Reacții adverse mediate imun, inclusiv cazuri severe și letale, au apărut la pacienții care au primit serplulimab (vezi pct. 4.8). Majoritatea reacțiilor adverse medicate imun apărute în timpul tratamentului au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, prin administrarea de corticosteroizi și/sau prin terapie de susținere (vezi pct. 4.2). Reacțiile adverse mediate imun au apărut, de asemenea, până la 3,6 luni după ultima doză. Pot apărea simultan reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un sistem al organismului.

În cazul reacțiilor adverse suspectate asociate imunității, trebuie asigurată o evaluare adecvată pentru a confirma etiologia sau pentru a exclude alte cauze. În funcție de gravitatea reacției adverse, tratamentul trebuie suspendat și trebuie administrat corticosteroid. Pentru majoritatea reacțiilor adverse de gradul 2 și pentru unele reacții adverse specifice de gradul 3 sau 4 asociate imunității, administrarea trebuie suspendată până la recuperare sau ameliorare la gradul 1. Serplulimab trebuie întrerupt permanent pentru orice reacție adversă de gradul 4 și pentru unele reacții adverse specifice de gradul 3 asociate imunității. În cazul reacțiilor adverse de gradul 3, 4 și în cazul unor reacții adverse specifice de gradul 2 asociate imunității (de exemplu, pneumonită asociată imunității, miocardită asociată imunității), trebuie administrat corticosteroid (1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent) și alte tratamente simptomatice, în funcție de simptomele clinice, până la recuperare sau ameliorare la gradul 1. După ameliorarea la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată reducerea treptată a corticosteroizilor și continuată timp de cel puțin 1 lună. Reducerea treptată rapidă poate duce la agravarea sau la reapariția reacției adverse. Terapia imunosupresoare cu non-corticosteroizi (de exemplu, infliximab) trebuie adăugată în cazul în care există o agravare sau nu există nicio îmbunătățire, în ciuda utilizării corticosteroizilor.

Boli pulmonare asociate imunității

La pacienții care primesc HETRONIFLY, au fost raportate pneumonite mediate imun, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de pneumonită mediate imun, cum sunt modificări radiografice (de exemplu, opacitate focală de sticlă, infiltrate neuniforme), dispnee și hipoxie. Suspiciunea de pneumonită mediată imun trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie excluse alte cauze. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2.

Colită asociată imunității

La pacienții care primesc serplulimab, au fost raportate colite asociate imunității, inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de colită mediate imun, cum sunt dureri abdominale, diaree, mucus sau sânge în scaun. Trebuie excluse infecțiile și alte etiologii legate de boală. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2. Riscul potențial de perforare gastrointestinală trebuie luat în considerare și confirmat prin imagistică radiografică și/sau prin endoscopie, dacă este necesar.

Hepatită asociată imunității

La pacienții care primesc serplulimab, a fost raportată hepatită asociată imunității, inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați periodic (în fiecare lună) pentru modificări ale funcției hepatice și pentru semne și simptome clinice de hepatită asociată imunității, cum ar fi creșterea transaminazelor și a bilirubinei totale. Etiologiile legate de infecții și boli trebuie excluse. Frecvența testelor funcției hepatice trebuie mărită, dacă apare hepatita asociată imunității. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2.

Nefrită și disfuncție renală asociate imunității

La pacienții care primesc serplulimab au fost raportate nefrită și disfuncție renală asociate imunității (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați periodic (în fiecare lună) pentru modificări ale funcției renale și semne și simptome clinice de nefrită și disfuncție renală asociate imunității. Frecvența testării funcției renale trebuie mărită, dacă apare nefrita asociată imunității. Majoritatea pacienților prezintă creșteri asimptomatice ale creatininei serice. Trebuie excluse etiologiile legate de boală. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2.

Endocrinopatii asociate imunității

Boli tiroidiene

Au fost raportate tulburări tiroidiene, inclusiv hipertiroidism, hipotiroidism și tiroidită la pacienții care primesc serplulimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției tiroidiene și pentru semne și simptome clinice ale afecțiunilor tiroidiene. Pentru hipotiroidismul simptomatic de gradul 2 sau 3, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiată substituția hormonilor tiroidieni, după cum este necesar. Pentru hipertiroidismul simptomatic de gradul 2 sau 3, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiat un medicament anti-tiroidian, după caz. Dacă se suspectează o inflamație acută a tiroidei, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiată terapia hormonală. Tratamentul poate fi reluat atunci când simptomele de hipotiroidism sau hipertiroidism sunt controlate, iar funcția tiroidiană este îmbunătățită. Pentru hipertiroidismul sau hipotiroidismul care pun în pericol viața, serplulimab trebuie întrerupt permanent. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată continuu pentru a asigura substituția hormonală adecvată (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni hipofizare

La pacienții care primesc serplulimab, a fost raportată hipofizită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hipofizită, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru hipofizita simptomatică de gradul 2 sau 3, serplulimab trebuie suspendat, iar substituția hormonală trebuie inițiată după cum este necesar. Dacă se suspectează hipofizită acută, trebuie inițiată administrarea de corticosteroizi. Pentru hipofizita de gradul 4 care amenință viața, serplulimab trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenală

A fost raportată insuficiență suprarenală la pacienții care primesc serplulimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru insuficiența suprarenală de gradul 2, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiată substituția hormonală, după caz. Pentru insuficiența suprarenală de gradul 3 sau 4 care pune în pericol viața, serplulimab trebuie întrerupt permanent. Funcția glandei suprarenale și nivelurile hormonale trebuie monitorizate continuu, pentru a asigura substituția hormonală adecvată (vezi pct. 4.2).

Hiperglicemie

Hiperglicemia sau diabetul zaharat de tip 1 au fost raportate la pacienții care au primit serplulimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie monitorizați în ceea ce privește nivelul glicemiei și semnele și simptomele clinice aferente. Terapia de substituție cu insulină trebuie inițiată după cum este necesar. În cazul diabetului zaharat de tip 1 cu control deficitar al glicemiei, serplulimab trebuie suspendat, iar terapia de substituție cu insulină trebuie inițiată până la ameliorarea simptomelor. Pentru diabetul de

tip 1 de gradul 4 care pune în pericol viața, serplulimab trebuie întrerupt permanent. Valorile glicemiei trebuie monitorizate continuu, pentru a asigura substituția adecvată cu insulină (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate asociate imunității

Reacții adverse cutanate asociate imunității au fost raportate la pacienții care au primit serplulimab (vezi pct. 4.8). Pentru erupțiile cutanate de gradul 1 sau 2, serplulimab poate fi continuat și se poate administra tratament simptomatic sau tratament local cu corticosteroizi. Pentru erupția cutanată de gradul 3, serplulimab trebuie suspendat și trebuie administrat tratament simptomatic sau tratament local cu corticosteroizi. Pentru erupții cutanate de gradul 4, pentru sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau pentru necroliză epidermică toxică (TEN), serplulimab trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Pancreatită asociată imunității

La pacienții care primesc serplulimab a fost raportată pancreatită asociată imunității, inclusiv creșteri ale nivelului de amilază și lipază serică și cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale lipazei și amilazei serice (la începutul tratamentului, periodic în timpul tratamentului și după cum se indică pe baza evaluării clinice) și semne și simptome clinice de pancreatită. Serplulimab trebuie suspendat în cazul creșterii la gradul 3 sau 4 a nivelului de amilază sau lipază serică și pancreatită de gradul 2 sau 3. Pentru pancreatită de gradul 4 sau pancreatită recurentă de orice grad, serplulimab trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Miocardită asociată imunității

La pacienții care primesc serplulimab, a fost raportată miocardită asociată imunității, inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de miocardită. Suspiciunea de miocardită asociată imunității trebuie confirmată prin examene enzimactice miocardice, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru miocardita de gradul 2, serplulimab trebuie suspendat și trebuie administrat tratament cu corticosteroizi. Siguranța reîncepterii tratamentului cu serplulimab la pacienții care s-au confruntat anterior cu miocardită asociată imunității este neclară. Se recomandă o discuție multidisciplinară înainte de a reîncepe serplulimab la pacienții cu miocardită anterioară de gradul 2, iar decizia trebuie să se bazeze pe diverși factori clinici, inclusiv gradul de recuperare cardiacă, răspunsul oncologic la tratament, disponibilitatea tratamentelor oncologice alternative și prognosticul. Pentru miocardita de gradul 3 sau 4, serplulimab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi. Odată ce se stabilește un diagnostic de miocardită, serplulimab trebuie suspendat sau întrerupt permanent. Enzimele miocardice și funcția cardiacă trebuie monitorizate îndeaproape pentru orice grad de miocardită (vezi pct. 4.2).

Uveită asociată imunității

Dacă uveita și alte reacții adverse asociate imunității apar în același timp, cum ar fi sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, trebuie administrați corticosteroizi sistemici pentru a preveni orbirea permanentă.

Alte reacții adverse asociate imunității

Având în vedere mecanismul de acțiune al serplulimab, pot apărea alte reacții adverse potențiale asociate imunității. La pacienții tratați cu serplulimab, au fost observate alte reacții adverse asociate imunității fatale și care pun în pericol viața în cadrul studiilor clinice pentru toate dozele și tipurile de tumori: trombocitopenie, sindrom coronarian acut, infarct miocardic și encefalită asociată imunității (vezi pct. 4.8).

În cazul altor reacții adverse suspectate asociate imunității, trebuie efectuată o evaluare adecvată pentru a confirma etiologia și a exclude alte cauze. Pe baza severității reacțiilor adverse, serplulimab trebuie suspendat în cazul reacțiilor adverse de gradul 2 sau 3 asociate imunității care apar pentru prima dată. În cazul reacțiilor adverse recurente de gradul 3 asociate imunității (cu excepția

endocrinopatiilor) și reacțiilor adverse de gradul 4 asociate imunității, serplulimab trebuie întrerupt definitiv. Corticosteroizii pot fi inițiați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Reacții asociate perfuziei

Au fost raportate reacții asociate perfuziei la pacienții care au primit serplulimab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor asociate perfuziei. Pacienții cu reacții de gradul 1 asociate perfuziei pot continua administrarea sub monitorizare atentă. Debitul perfuziei trebuie redus sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de gradul 2 asociate perfuziei. Antipireticele și antihistaminicele pot fi luate în considerare. Tratamentul cu serplulimab poate fi reluat sub monitorizare atentă atunci când reacțiile de gradul 2 asociate perfuziei sunt controlate. În cazul reacțiilor de gradul ≥ 3 asociate perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat, tratamentul trebuie întrerupt permanent și trebuie administrat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2).

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: antecedente de boală autoimună activă sau documentată anterior, pacienți cu tuberculoză activă sau hepatită B sau C sau infecție cu HIV sau pacienți care primesc vaccin cu virus viu atenuat în termen de 28 de zile înainte de administrarea serplulimab, pacienți cu orice infecție activă care necesită terapie sistemică anti-infecțioasă în termen de 14 zile înainte de prima doză, antecedente de pneumonită sau de boală pulmonară interstițială, pacienți cu metastaze cerebrale active, antecedente de boală cardiovasculară semnificativă (de exemplu, infarct miocardic în decurs de jumătate de an), istoric de hipersensibilitate la un alt anticorp monoclonal, la medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 2 săptămâni înainte de administrarea serplulimab.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,98 mmol (sau 22,5 mg) de sodiu per flacon de 10 ml, echivalent cu 1,1% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Cardul pacientului

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul despre riscurile terapiei cu serplulimab. Pacientul va primi cardul pacientului cu fiecare rețetă.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă. Deoarece anticorpul monoclonal nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime de metabolizare a medicamentelor, nu se preconizează că inhibarea sau inducerea acestor enzime de medicamentele administrate concomitent va afecta farmacocinetica HETRONIFLY.

Utilizarea corticosteroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor înainte de începerea serplulimab trebuie evitată din cauza interferenței lor potențiale cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea. Cu toate acestea, corticosteroizii sistemici sau alte imunosupresoare pot fi utilizați pentru tratarea reacțiilor adverse asociate imunității după începerea serplulimab (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepție

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză de serplulimab.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea serplulimab la femeile gravide. Studiile pe animale au demonstrat că inhibarea căii PD-1 determină toxicitate embrio-fetală (vezi pct. 5.3). Se știe că IgG uman traversează bariera placentară, iar serplulimab este un IgG4; prin urmare, are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul în dezvoltare. Serplulimab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă serplulimab este excretat în laptele uman. Se știe că IgG-urile umane sunt excretate în laptele matern în primele câteva zile după naștere, scăzând la concentrații scăzute în scurt timp; în consecință, nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat în această perioadă scurtă. Ulterior, serplulimab ar putea fi utilizat în timpul alăptării dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea fertilității. Astfel, efectul serplulimab asupra fertilității masculine și feminine este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Serplulimab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum ar fi oboseala (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau utilizează utilaje, până când sunt siguri că serplulimab nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța serplulimab în asociere cu chimioterapia se bazează pe datele obținute la 389 de pacienți cu ES-SCLC. Cele mai frecvente reacții adverse au fost neutropenia (82,8%), leucopenia (74,0%), anemia (72,8%), trombocitopenia (56,0%), alopecia (54,2%), greața (36,2%), hiperlipidemia (32,1%), scăderea apetitului (28,3%), hipoproteinemia (25,4%) și hiponatraemia (25,4%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul ≥ 3 au fost neutropenia (65,3%), leucopenia (33,7%), trombocitopenia (23,1%), anemia (19,8%), hiponatraemia (10,0%) și limfopenia (5,1%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost trombocitopenia (9,3%), neutropenia (7,7%), leucopenia (6,7%), pneumonia (3,3%) și hiperglicemia sau diabetul zaharat (2,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse asociate imunității au fost hipotiroidism (13,1%), hipertiroidism (10,8%), reacții adverse cutanate asociate imunității (7,5%), funcție hepatică anormală (4,1%), afecțiuni pulmonare asociate imunității (3,1%), anemie (2,8%), stare de rău (2,1%), hiperglicemie sau diabet zaharat (1,8%), colită asociată imunității (1,8%) și scăderea numărului de trombocite (1,5%).

Serplulimab a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la 5,4% dintre pacienți.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiului clinic și cursul experienței de după introducerea pe piață sunt enumerate în funcție de clasa sistemului de organe și de frecvență (vezi tabelul 2). Cu excepția cazului în care se menționează altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe toate frecvențele evenimentelor adverse, indiferent de cauză, identificate în studiul ASTRUM-005, în care 389 de

pacienți au fost expuși la serplulimab în asociere cu chimioterapia pe o durată medie de 22 de săptămâni. Vezi pct. 5.1, pentru informații privind principalele caracteristici ale pacienților din cadrul studiului clinic pivotal.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacții adverse la pacienții tratați cu HETRONIFLY* în ASTRUM-005

	Serplulimab cu carboplatină și etoposidă
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	pneumonie ^a
Frecvente	infecția tractului urinar ^b , infecția tractului respirator ^c
Foarte rare	șoc septic, infecție cutanată, enterită infecțioasă, infecție a buzelor, meningoencefalită herpetică
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie, limfopenie
Frecvente	Rezultate anormale la testele de coagulare ^d , granulocitopenie
Foarte rare	limfadenită
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacție asociată perfuziei ^e
Foarte rare	reacție anafilactică
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidism ^f , hipertiroidism, hiperglicemie sau diabet zaharat ^g
Frecvente	Rezultate anormale la testele funcției tiroidiene ^h , tiroidită ⁱ
Foarte rare	insuficiență suprarenală ^j , alte afecțiuni tiroidiene ^k , hiperadrenocorticism ^l , hipofizită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	hiperlipidemie, scăderea apetitului alimentar, hipoproteinemie, hiperuricemie, dezechilibru electrolitic ^m
Frecvente	scădere în greutate, hipoglicemie
Foarte rare	lipoproteine anormale
Tulburări psihiatrice	
Foarte frecvente	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	paretezii, cefalee, amețeli, neuropatie periferică ⁿ
Foarte rare	encefalită mediată imunologic ^o , vertij, neurotoxicitate, disfuncție motorie
Tulburări oculare	
Foarte rare	vedere încețoșată

Tulburări cardiace	
Foarte frecvente	aritmie ^p
Frecvente	tahicardie sinusală, defecte de conducere ^q , bradicardie sinusală, insuficiență cardiacă ^r , NT-proBNP crescută
Foarte rare	cardiomiopatie ^s , ischemie miocardică, efuziune pericardică, marker de necroză miocardică crescut, miocardită
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipertensiune arterială, vasculită ^t
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	tuse
Frecvente	pneumonită ^u , dispnee, durere toracică
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	greață, constipație, dureri abdominale, diaree, vărsături
Frecvente	disfagie, flatulență, afecțiuni gastrointestinale ^v , stomatită, dispepsie
Foarte rare	gură uscată, enterită ^w , gastrită, pancreatită asociată imunității, sângerare gingivală
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente	alaninaminotransferază crescută, aspartataminotransferază crescută, gamma-glutamyltransferază crescută
Frecvente	hiperbilirubinemie, leziuni hepatice ^x
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie ^y , alopecie
Frecvente	prurit, dermatită ^z , hiperhidroză
Foarte rare	tulburări de pigmentare, psoriazis, piele uscată
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	dureri musculo-scheletice ^{aa}
Frecvente	artralgie, durere la nivelul extremităților, disconfort musculo-scheletic ^{bb}
Foarte rare	miozită autoimună, artrită
Nu se cunoaște	miozită ^{cc}
Tulburări renale și urinare	
Frecvente	uree sanguină crescută, proteine urinare prezente, hematurie, leziuni renale ^{dd} , creatinină sanguină crescută, glicozurie, prezența leucocitelor în urină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	febră, astenie
Frecvente	oboseală, stare de rău, edem ^{ee}
Foarte rare	frisoane
Investigații	
Foarte frecvente	creșterea fosfatazei alcaline din sânge
Frecvente	mioglobina din sânge crescută, creatin-fosfokinaza din sânge crescută, troponina crescută

* Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în tabelul 2 să nu poată fi atribuite în totalitate numai medicamentului HETRONIFLY, ci pot conține contribuții de la boala de bază sau de la alte medicamente utilizate în asociere.

Următorii termeni reprezintă mai degrabă un grup de evenimente conexe care descriu o afecțiune decât un singur eveniment:

- a. Include pneumonie, pneumonie fungică.
- b. Include infecția tractului urinar, bacteriuria asimptomatică.
- c. Include infecția tractului respirator superior, faringo-amigdalita, amigdalita.
- d. Include prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată, timpul de tromboplastină parțial activată, scurtarea timpului de tromboplastină parțial activată, scăderea raportului internațional normalizat, creșterea nivelului de protrombină.
- e. Include hipersensibilitate la medicament, reacție asociată perfuziei.
- f. Include hipotiroidismul, creșterea hormonului de stimulare tiroidiană din sânge, scăderea tiroxinei libere, hipotiroidismul central, scăderea triiodotironinei.
- g. Include hiperglicemia, diabetul zaharat, cetoacidoza diabetică, creșterea nivelului de corpi cetonici din sânge, toleranța la glucoză afectată, cetoacidoza.
- h. Include scăderea hormonului de stimulare tiroidiană din sânge, creșterea triiodotironinei, anticorp anti-tiroidian pozitiv, creșterea tiroglobulinei, creșterea tiroxinei.
- i. Include afecțiuni tiroidiene, tiroidită.
- j. Include insuficiența suprarenală, scăderea cortizolului.
- k. Include sindromul bolii eutiroidiene, ecografie tiroidiană anormală.
- l. Include creșterea cortizolului, hiperadrenocorticismul.
- m. Include hiponatremie, hipocalcemie, hipokaliemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie, hipocloremie, hiperfosfatemie, hiperkaliemie, hipermagneziemie, hipercalcemie.
- n. Include neuropatia periferică, neuropatia senzorio-motorie periferică, neuropatia asociată imunității **.
- o. Include encefalita asociată imunității, encefalita autoimună.
- p. Include extrasistole supraventriculare, tahicardie supraventriculară, aritmie, extrasistole ventriculare, aritmie supraventriculară, fibrilație atrială, tahicardie atrială, bradiaritmie, sindrom de repolarizare precoce, aritmie ventriculară, electrocardiogramă cu interval QT prelungit, electrocardiogramă cu repolarizare anormală, electrocardiogramă cu undă T anormală.
- q. Include bloc atrioventricular de gradul I, bloc de ramură drept, prelungirea timpului de conducere atrială, bloc de ramură stâng, defect de conducere intraventricular.
- r. Include insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență ventriculară stângă.
- s. Include cardiomiopatie, cardiomiopatie metabolică.
- t. Include flebită, flebită superficială.
- u. Include boli pulmonare asociate imunității, pneumonită, boli pulmonare interstițiale.
- v. Include hemoragie gastrointestinală, tulburări gastrointestinale, hemoragie gastrointestinală inferioară.
- w. Include enterită, enterocolită asociate imunității **.
- x. Include funcție hepatică anormală, leziuni hepatice induse de medicamente, leziuni hepatice, hepatită asociată imunității, tulburări hepatice asociate imunității **, insuficiență hepatică **.
- y. Include erupții cutanate, erupții maculo-papulare, eczeme, erupții medicamentoase, eritem, toxicitate cutanată.
- z. Include dermatită autoimună, dermatită, dermatită alergică, dermatită buloasă, dermatită seboreică.
- aa. Include dureri de spate, mialgii, dureri toracice musculo-scheletale, dureri de coloană, dureri de gât.
- bb. Include slăbiciune musculară, disconfort musculo-scheletal.
- cc. Include miozită **, miozită asociată imunității **.
- dd. Include leziuni renale acute, insuficiență renală, insuficiență renală, leziuni renale.
- ee. Include edem al feței, edem periferic, umflături periferice, umflături, umflături ale feței.

** Eveniment după introducerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Serplulimab este asociat cu reacții adverse asociate imunității. Datele pentru următoarele reacții adverse asociate imunității se bazează pe 1.172 de pacienți care au primit serplulimab în monoterapie (n=263) sau în asociere cu alte medicamente (n=909) în opt doze (0,3, 1, 3, 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, 4,5 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, 200 mg la fiecare 2 săptămâni, 300 mg la fiecare 3 săptămâni sau 400 mg la fiecare 4 săptămâni) în opt studii clinice. Ghidurile de administrare pentru aceste reacții adverse sunt descrise în secțiunile 4.2 și 4.4.

Boli pulmonare asociate imunității

Boala pulmonară asociată imunității a apărut la 3,5% dintre pacienți, inclusiv gradul 3, 4 sau 5 la 0,9%, 0,1% și, respectiv, 0,3% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 3,25 luni (interval: 0,03-34,53 luni). Durata medie a fost de 1,91 luni (interval: 0,26-13,34 luni). 1,6% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Boala pulmonară asociată imunității a dus la întreruperea tratamentului la 1,0% dintre pacienți.

Colită asociată imunității

Colita asociată imunității a apărut la 2,4% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,6% dintre pacienți și gradul 5 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 3,01 luni (interval: 0,03-20,11 luni). Durata medie a fost de 0,43 luni (interval: 0,03-4,40 luni). 0,5% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Colita asociată imunității a dus la întreruperea tratamentului la 0,3% dintre pacienți.

Hepatită asociată imunității

Hepatita a apărut la 0,7% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,3% dintre pacienți, gradul 4 la 0,2% dintre pacienți și gradul 5 la 0,2% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,48 luni (interval: 0,43-6,60 luni). Durata medie a fost de 0,95 luni (interval: 0,53-1,51 luni). 0,2% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Hepatita a dus la întreruperea tratamentului la 0,3% dintre pacienți. Funcția hepatică anormală a apărut la 4,5% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 1,0% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 1,51 luni (interval: 0,07-29,73 luni). Durata medie a fost de 1,41 luni (interval: 0,26-17,54 luni). 0,3% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Funcția hepatică anormală a dus la întreruperea tratamentului la 0,3% dintre pacienți.

Nefrită și disfuncție renală asociate imunității

Nefrita și disfuncția renală asociate imunității au apărut la 2,4% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,3% dintre pacienți și gradul 4 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,78 luni (interval: 0,23-17,28 luni). Durata medie a fost de 1,12 luni (interval: 0,13-5,32 luni). 0,2% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Nefrita și disfuncția renală asociate imunității au dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Endocrinopatii asociate imunității

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a apărut la 11,2% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 3,84 luni (interval: 0,62-34,10 luni). Durata medie a fost de 2,76 luni (interval: 0,53-7,49 luni). 5,9% dintre pacienți au primit terapie de substituție cu hormoni tiroidieni. Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza hipotiroidismului.

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul a apărut la 6,3% dintre pacienți și nu a existat hipertiroidism de grad ≥ 3 . Timpul mediu până la debut a fost de 1,79 luni (interval: 0,69-31,18 luni). Durata medie a fost de 1,41 luni (interval: 0,07-4,21 luni). Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza hipertiroidismului.

Tiroidită

Tiroidita a apărut la 0,7% dintre pacienți și nu au existat tiroidite de grad ≥ 3 . Timpul mediu până la debut a fost de 5,65 luni (interval: 1,94-13,50 luni). Durata medie a fost de 5,93 luni (interval: 0,56-11,30 luni). 0,2% dintre pacienți au primit terapie de substituție cu hormoni tiroidieni. Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza tiroiditei.

Afecțiuni ale glandei suprarenale

Afecțiunile glandei suprarenale au apărut la 0,3% dintre pacienți, toate fiind de gradul 2. Timpul mediu până la debut a fost de 5,78 luni (interval: 5,75-6,93 luni). Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza afecțiunilor glandei suprarenale.

Afecțiuni hipofizare

Afecțiunile hipofizare au apărut la 0,9% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,2% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 6,97 luni (interval: 1,41-20,53 luni). Durata medie a fost de 2,43 luni. 0,3% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Afecțiunile hipofizare au dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Diabet zaharat/hiperglicemie

Diabetul zaharat/hiperglicemia au apărut la 1,0% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,5% dintre pacienți și gradul 4 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 4,09 luni (interval: 0,69-11,10 luni). Durata medie a fost de 2,96 luni. 0,6% dintre pacienți au primit terapie de substituție cu insulină. Diabetul zaharat/hiperglicemia au dus la întreruperea tratamentului la 0,1% dintre pacienți.

Reacții adverse cutanate asociate imunității

Reacțiile adverse cutanate asociate imunității au apărut la 8,7% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,8% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,10 luni (interval: 0,03-30,52 luni). Durata medie a fost de 0,82 luni (interval: 0,07-12,39 luni). 1,4% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Reacțiile adverse cutanate asociate imunității au dus la întreruperea tratamentului la 0,4% dintre pacienți.

Pancreatită asociată imunității

Pancreatita asociată imunității a apărut la 1,1% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,3% dintre pacienți, gradul 4 la 0,2% dintre pacienți și gradul 5 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,30 luni (interval: 0,23-12,42 luni). Durata medie a fost de 0,76 luni (interval: 0,16-10,12 luni). 0,2% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Pancreatita asociată imunității a dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Miocardită asociată imunității

Miocardita asociată imunității a apărut la 0,6% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,2% dintre pacienți și gradul 5 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 1,87 luni (interval: 0,26-25,36 luni). Durata medie a fost de 0,89 luni (interval: 0,72-4,57 luni). 0,3% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Miocardita asociată imunității a dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Uveită asociată imunității

Uveita asociată imunității a apărut la 0,1% dintre pacienți, aceasta fiind de gradul 1. Timpul până la debut a fost de 6,90 luni. Durata uveitei asociate imunității a fost de 1,35 luni. Evenimentul s-a rezolvat pentru pacient.

Alte reacții adverse asociate imunității

Alte reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic asociate imunității raportate la pacienții care au primit serplulimab au fost după cum urmează. Au fost raportate cazuri grave sau fatale pentru unele dintre aceste reacții adverse.

Sânge și sistem limfatic: anemie, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie.

Sistemul nervos: amețeli, encefalită asociată imunității, neuropatie periferică.

Afecțiuni oculare: vedere încețoșată.

Cardiac/vascular: sindrom coronarian acut, infarct miocardic, insuficiență cardiacă acută, cardiotoxicitate, troponină crescută.

Respirator, toracic și mediastinal: dispnee, boală pulmonară obstructivă cronică, insuficiență respiratorie.

Gastrointestinale: ulcerații bucale, vărsături, proctită.

Afecțiuni generale și stări la locul de administrare: astenie, oboseală, pirexie.

Altele: tulburare de panică, tinitus, colangită acută, sepsis, cortizol scăzut, fosfatază alcalină din sânge crescută, dezechilibru electrolitic.

Reacții asociate perfuziei

Reacții asociate perfuziei au apărut la 1,4% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,2% dintre pacienți și gradul 4 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 1,02 luni (interval: 0,03-9,86 luni). Durata medie a fost de 0,07 luni (interval: 0,03-0,53 luni). Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza reacțiilor asociate perfuziei.

Anomalii de laborator

Proporția de pacienți care au prezentat o schimbare de la valoarea inițială la o anomalie de laborator de gradul ≥ 3 a fost după cum urmează: 0,6% pentru scăderea numărului de trombocite, 0,4% pentru scăderea numărului de neutrofile, 0,3% pentru creșterea creatinfosfokinazei din sânge, 0,2% pentru scăderea numărului de globule albe, 0,1% pentru creșterea lactat dehidrogenazei din sânge și 0,1% pentru creșterea colesterolului din sânge.

Vârșnici

Nu au fost raportate diferențe generale în ceea ce privește siguranța între pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) și cei tineri. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la această populație.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în Anexa V**.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplastici, anticorpi monoclonali și conjugate anticorp-medicament, inhibitori PD-1/PD-L1 (moarte celulară programată 1/moarte a ligandului 1)
Cod ATC: L01FF12.

Mecanism de acțiune

Serplulimab (HLX10) este un anticorp IgG4 monoclonal umanizat, care se leagă de receptorul morții celulare programate-1 (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un regulator negativ al activității celulelor T care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. Angajarea PD-1 cu liganzii PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celulele care prezintă antigen și pot fi exprimați de tumori sau de alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Serplulimab potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 la liganzii PD-L1 și PD-L2.

Ocuparea receptorului PD-1 de celulele T periferice și capacitatea de eliberare a interleukinei-2 (IL-2) in vitro au fost studiate în studiul de fază 1 care a implicat 29 de pacienți chinezi cu tumori solide avansate, cărora li s-au injectat doze unice și multiple (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) de serplulimab. Rezultatul a arătat că serplulimab ar putea menține stabile starea de saturație a ocupării receptorului și blocarea funcțională susținută la doza de la 0,3 mg/kg la 10 mg/kg la fiecare interval de 2 săptămâni.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea serplulimab în asociere cu chimioterapia (carboplatină plus etoposidă) pentru tratamentul de primă linie a ES-SCLC a fost evaluată în studiul ASTRUM-005 (NCT04063163), un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, multiregional. Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (OS). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresie (PFS), rata de răspuns obiectiv (ORR) și durata răspunsului (DOR), evaluate de comitetul independent de evaluare radiologică (IRRC) și de investigator pe baza RECIST 1.1. Analiza pentru criteriul primar de evaluare a fost efectuată la 25 și 33 de luni de la începerea studiului clinic. Regimurile de tratament de studiu au fost trecute în regim deschis după analiza primară.

Studiul a inclus pacienți adulți (18 ani sau mai mult) cu ES-SCLC (conform sistemului de stadializare VALG [Veterans Administration Lung Study Group]) care nu au fost tratați cu terapie sistemică și cu un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au fost excluși dacă aveau metastaze active sau netratate ale sistemului nervos central; boală autoimună activă; administrarea de medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 14 zile înainte de prima doză.

Un total de 585 de pacienți au fost înrolați și randomizați (2:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament descrise în tabelul 3. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul de exprimare al PD-L1 (negativ: scoruri de proporție tumorală [TPS] < 1%, pozitiv: TPS ≥ 1% sau nu poate fi evaluat/nu este disponibil, măsurat prin PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit), metastaze cerebrale (da versus nu) și vârstă (≥ 65 de ani versus < 65 de ani).

Tabelul 3. Regimuri de tratament intravenos

Regim de tratament	Inducție (Patru cicluri de 21 de zile)	Întreținere (Cicluri de 21 de zile)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + carboplatină (AUC=5, până la 750 mg) ^b + etoposidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + carboplatină (AUC=5, până la 750 mg) ^b + etoposidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

b. Carboplatina și etoposida au fost administrate până la finalizarea a 4 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă, oricare dintre acestea a avut loc mai întâi.

c. Etoposida a fost administrată în zilele 1, 2 și 3 ale fiecărui ciclu.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între brațele de tratament. Dintre pacienții înscriși, 68,5% erau asiatici (401 pacienți), iar 31,5% erau non-asiatici (184 de pacienți), toți fiind albi. Vârsta medie a fost de 62 de ani (interval: 28-83) cu 39,3% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și 1,9% dintre pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani. 82,2% dintre pacienți au fost bărbați. Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (17,6%) sau 1 (82,4%). 16,9% dintre pacienți au fost PD-L1 pozitivi (TPS ≥ 1%). 13,3% dintre pacienți au avut un istoric de metastaze cerebrale.

La momentul întreruperii analizei intermediare pe 22 octombrie 2021, când au fost observate 66% din evenimentele OS predefinite (definite aproximativ 226, evenimente OS reale 246), pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 12,3 luni. Rezultatele OS, PFS și ORR din analiza intermediară sunt rezumate în tabelul 4.

Tabelul 4. Datele de eficacitate la analiza primară (data de încetare a datelor: 22 octombrie 2021)

		Brațul A (Serplulimab + carboplatină + etoposidă)	Braț B (Placebo + carboplatină + etoposidă)
Număr de pacienți		389	196
Criteriu final primar			
OS	Numărul de pacienți cu evenimente, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Durata medie OS (luni)	15,4	10,9
	Raport de risc (ÎÎ de 95%)	0,63 (0,49-0,82)	
	Valoare p	< 0,001	
Criterii finale secundare			
PFS -IRRC conform RECIST 1.1	Durata medie PFS (luni)	5,7	4,3
	Raport de risc (ÎÎ de 95%)	0,48 (0,38-0,59)	
Confirmat ORR	(%)	67,4%	58,7%
DOR median	Luni (ÎÎ de 95%)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Analiza actualizată după trecerea în regim deschis cu o durată mai lungă de urmărire (durata medie: 19.7 luni) a fost efectuată până la data de încetare 13 iunie 2022, când au fost observate 100% din evenimentele OS predefinite (definite aproximativ 342, evenimente OS reale 363). Durata medie a OS a fost de 15,8 luni în grupul serplulimab și de 11,1 luni în grupul placebo. Raportul de risc stratificat (ÎI de 95%) a fost de 0,62 (0,50, 0,76). Durata medie a PFS prin evaluarea IRRC conform RECIST 1.1 a fost de 5,7 luni și, respectiv, de 4,3 luni, cu un raport de risc stratificat (ÎI de 95%) de 0,47 (0,38, 0,58). Rezultatele de eficacitate ale analizei finale au fost în concordanță cu analiza primară. Curbele Kaplan-Meier pentru OS și PFS ale analizei finale sunt prezentate în figurile 1 și 2.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale în populația totală (ITT) la analiza actualizată (data de încetare a datelor: 13 iunie 2022)

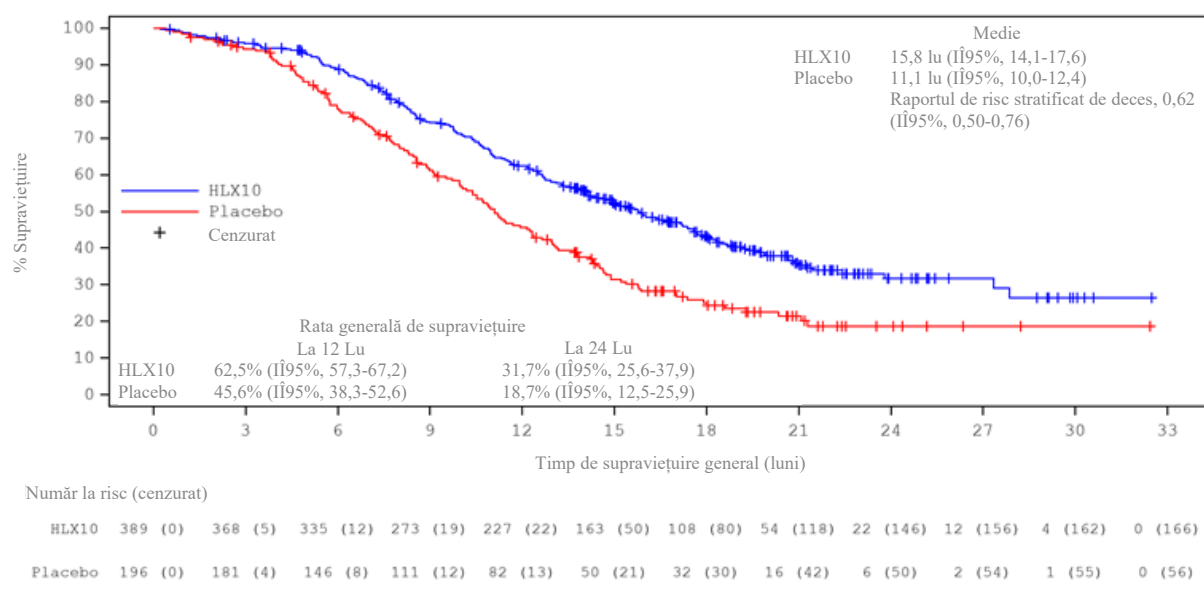
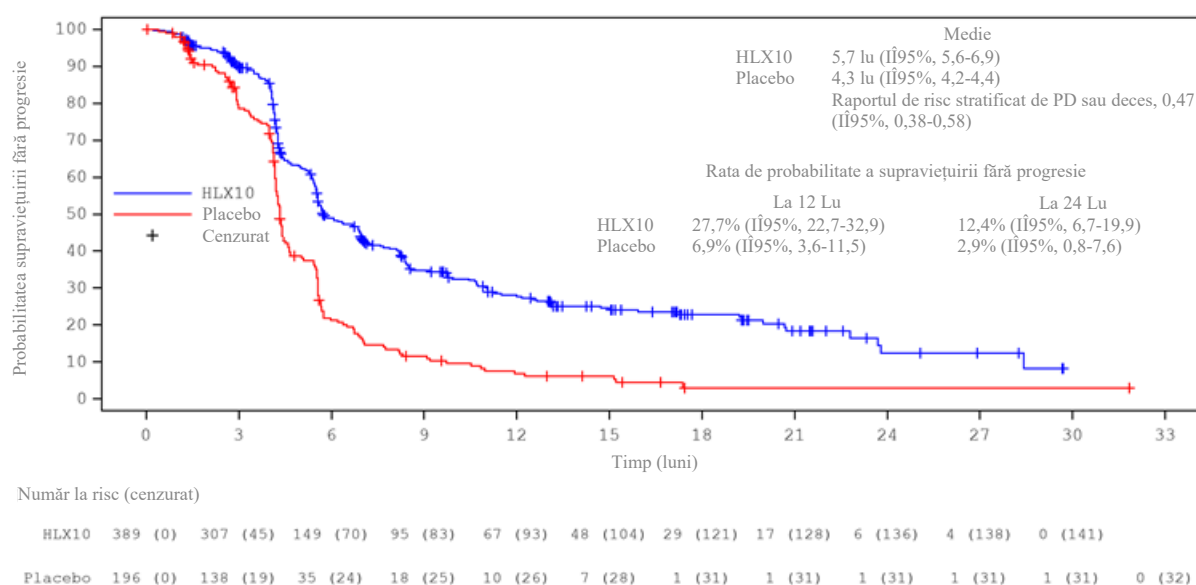


Figura 2. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie (RECIST 1.1) în funcție de IRRC în populația totală (ITT) (data de încetare a datelor: 13 iunie 2022)



Imunogenicitatea

Imunogenicitatea serplulimabului a fost evaluată la 389 de pacienți tratați cu serplulimab la 4,5 mg/kg o dată la 3 săptămâni în studiul ASTRUM-005. Șapte pacienți (1,8 %) au fost cu ADA pozitivi la orice vizită, dintre care 6 pacienți (1,5%) au fost cu ADA pozitivi în faza timpurie a tratamentului, definită ca cel puțin un pacient cu ADA pozitivi după momentul inițial.

În studiul privind escaladarea și extinderea dozei HLX10-001, ADA au fost observați la 13 dintre cei 66 de pacienți (19,7%).

Nu s-au observat anticorpi de neutralizare în niciunul dintre studiile-cheie. Nu au fost observate dovezi ale impactului ADA asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței. Cu toate acestea, datele sunt încă limitate.

Pacienți vârstnici

În studiul ASTRUM-005, dintre cei 389 de pacienți din grupul serplulimab din populația generală, 153 (39,3%) aveau ≥ 65 de ani. Nu au fost observate diferențe generale de eficacitate între pacienții vârstnici și pacienții tineri.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor cu serplulimab în toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru cancer pulmonar (cancer pulmonar cu celule mici și cancer pulmonar fără celule mici) (vezi pct. 4.2, pentru informații privind utilizarea pediatrică).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica serplulimab a fost investigată într-o analiză farmacocinetică a populației (popPK) care a inclus 1.144 de pacienți cu cancer pulmonar (inclusiv ES-SCLC) și cu alte tipuri de cancer solid din 8 studii. Pacienții au primit serplulimab intravenos ca monoterapie sau terapie combinată în doze cuprinse între 0,3 și 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, 4,5 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, 200 mg la fiecare 2 săptămâni, 300 mg la fiecare 3 săptămâni și 400 mg la fiecare 4 săptămâni. PK a fost descris de un model cu două compartimente cu clearance (CL) dependent de timp. Variabilitatea inter-individuală (coeficient de variație, CV) în CL de bază și volumul central de distribuție (Vc) au fost de 25,8% și 15,4%. Media (CV) observată prin concentrație în stare stabilă în studiul ASTRUM-005 a fost de 62,5 $\mu\text{g/mL}$ (36,3%).

Absorbție

Serplulimab se administrează prin perfuzie intravenoasă și, prin urmare, este imediat și complet biodisponibil. Alte căi de administrare nu au fost investigate.

Distribuție

Pe baza unei analize popPK, volumul de distribuție al serplulimab este de aproximativ 5,73 l.

Metabolizare

Calea metabolică a serplulimabului nu a fost caracterizată. Serplulimab se preconizează să fie catabolizat în peptide mici și aminoacizi prin procesele generale de degradare a proteinelor.

Eliminare

Pe baza unei analize popPK, clearance-ul (CL) serplulimab după prima doză este de 0,225 l/zi. Clearance-ul scade în timp cu un maxim de 30,5% (CV 26,3%) cu 106 zile pentru a atinge jumătate din efectul maxim. Timpul de înjumătățire la starea de echilibru este de aproximativ 24,3 zile.

Liniaritate/non-liniaritate

Serplulimab a prezentat o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de la 0,3 la 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni (inclusiv doze fixe de 200 mg la fiecare 2 săptămâni, 300 mg la fiecare 3 săptămâni și 400 mg la fiecare 4 săptămâni) atât după doze unice, cât și după doze multiple.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii dedicate în rândul grupelor speciale de pacienți. O analiză popPK nu a sugerat nicio diferență în clearance-ul sistemic total al serplulimab în funcție de vârstă (23-83 de ani), rasă (n=247 albi și n=895 asiatici) și scorul de performanță ECOG (0 sau 1). Clearance-ul serplulimabului a crescut odată cu creșterea greutății corporale.

Insuficiență renală

Nu s-a constatat niciun efect al creatininei sau clearance-ului creatininei (CRCL) (Cockcroft-Gault) asupra CL serplulimab pe baza unei analize popPK la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CRCL=60-89 ml/min; n=448), moderată (CRCL=30-59 ml/min; n=102) și severă (CRCL=15-29 ml/min; n=1) și funcție renală normală (CRCL ≥ 90 ml/min, n=591). Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență renală severă pentru recomandări de dozare (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-a constatat niciun efect al ALT, AST sau al bilirubinei totale asupra CL serplulimab pe baza unei analize popPK la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (BIL ≤ ULN și AST > ULN sau BIL > 1 la 1,5 × ULN și orice AST; n=176) și moderată (BIL > 1,5 la 3 × ULN și orice AST; n=2) și normală (BIL ≤ ULN și AST ≤ ULN; n=956). Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică moderată pentru recomandări de dozare. Serplulimab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (BIL > 3 × ULN și orice AST) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate doză repetată

În studiul de toxicitate a dozei repetate la maimuțele cynomolgus cu doze de până la 31 de săptămâni, la 100 mg/kg s-a observat o incidență ridicată a infiltrării celulelor mononucleare perivascularare legate de farmacologie în plexul coroid al creierului. Nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) în studiul de toxicitate de 31 de săptămâni a fost de 50 mg/kg/săptămână, care a produs o expunere de 36 de ori (calculată prin AUC₀₋₁) expunerea la om la doza de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere.

Calea PD-1/PD-L1 este considerată a fi implicată în menținerea toleranței la făt pe parcursul sarcinii. S-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 în modelele murine de sarcină perturbă toleranța la făt și duce la o creștere a pierderii fătului.

Doi anticorpi monoclonali anti-PD-L1 au fost evaluați la maimuțele cynomolgus în ceea ce privește toxicitatea pentru reproducere și dezvoltare și s-a dovedit că provoacă naștere prematură, pierdere a fătului și moarte neonatală prematură atunci când au fost administrați maimuțelor gravide.

Prin urmare, riscurile potențiale ale administrării serplulimab în timpul sarcinii includ creșterea ratelor de avort sau de naștere de copii morți. Pe baza mecanismului său de acțiune, expunerea fătului la serplulimab poate crește riscul de apariție a afecțiunilor asociate imunității sau de alterare a răspunsului imun normal și a afecțiunilor asociate imunității care au fost raportate la șoarecii knockout PD-1.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua potențialul genotoxic sau cancerigen al serplulimab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu (E331)
Clorură de sodiu
Manitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate în pct. 6.6. HETRONIFLY nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, produsul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. Această păstrare de 24 de ore poate include până la 6 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C). Dacă sunt refrigerate, flacoanele și/sau pungile intravenoase trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în frigider (2 °C-8 °C).

A nu se congela.

Păstrați în ambalajul original, pentru a proteja de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat într-un flacon din sticlă transparentă tip I de 10 ml cu dop din cauciuc clorobutil și capace cu combinație aluminiu-plastic care conține 100 mg de serplulimab.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătire și administrare

- Trebuie asigurată manipularea aseptică în timpul pregătirii perfuziei.
- Nu se agită flaconul.
- Se echilibrează flaconul la temperatura camerei (la 25 °C sau sub această temperatură).
- Înainte de administrare, produsul trebuie inspectat vizual pentru detectarea particulelor și a decolorării. Concentratul este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă. Se aruncă flaconul dacă sunt observate particule vizibile.
- Se confirmă doza de produs și se calculează volumul necesar de HETRONIFLY.
- Se extrage un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) corespunzător volumului de produs perfuzat din punga intravenoasă țintă cu ajutorul unei seringi sterile și se aruncă.
- Se utilizează o seringă pentru a extrage volumul necesar de HETRONIFLY din flacon și se injectează în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu un interval de concentrație finală de la 1,0 la 8,0 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin inversare ușoară.
- Se administrează soluția perfuzabilă intravenoasă, utilizând un filtru în linie sau add-on steril, nepirogenic, cu legare proteică scăzută de 0,2 până la 5,0 μm.
- Se setează debitul inițial de perfuzie la 100 ml pe oră (se recomandă 25 de picături pe minut). Rata perfuziei poate fi ajustată dacă apar reacții legate de perfuzie (vezi pct. 4.2). Dacă nu există nicio reacție adversă asociată perfuziei la prima perfuzie, durata administrării ulterioare poate fi redusă la 30 de minute (± 10 minute).
- Din punct de vedere microbiologic, produsul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată poate fi păstrată timp de 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. Această păstrare de 24 de ore poate include până la 6 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C). Dacă sunt refrigerate, flacoanele și/sau pungile intravenoase trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare (vezi pct. 6.3).
- La terminarea perfuziei, tubul de perfuzie este spălat cu soluție de clorură de sodiu 9mg/ml (0,9%) în conformitate cu procedura operațională de rutină a spitalului.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în dosarul pacientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1870/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
(Building D) Block 1
No. 1289 Yishan Road
Xuhui District, Shanghai
China

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Baggerman Farmanet N.V.
Barrierweg 3g
Eindhoven
Noord-Brabant
5622 CL
Țările de Jos

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei în cauză.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament care face obiectul unei prescripții medicale speciale și limitate (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) efectuează activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR aprobat prezentat în modulul 1.8.2 din autorizația de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se asigură că în fiecare stat membru în care HETRONIFLY este comercializat, toți pacienții/apartenenții care utilizează HETRONIFLY primesc materialul educațional pentru pacienți.

- **Compunerea pachetului de materiale educaționale:**

- Rezumatul caracteristicilor produsului/prospect (va fi furnizat în mod voluntar)
- Cardul pacientului

- **Riscurile acoperite de materialul educațional:**

- Reacții adverse asociate imunității
- Reacții severe la perfuzie

Materialul educațional include informații privind semnele și simptomele reacțiilor adverse asociate imunității și ale reacțiilor asociate perfuziei, precum și orientări privind importanța monitorizării pacienților și gestionarea clinică a acestor evenimente. Materialul va fi distribuit ca pachet către furnizorii relevanți de servicii medicale, iar pacienții vor primi materialele prin intermediul furnizorului de servicii medicale.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR NATURA/TIPUL AMBALAJULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
serplulimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE)

Un ml de concentrat conține serplulimab 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, citrat de sodiu, clorură de sodiu, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg/10 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1870/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional, care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat steril
serplulimab
Administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă serplulimab

▼ Acest medicament este supus unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a informațiilor noi privind siguranța. Puteți ajuta prin raportarea oricăror reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi sfârșitul pct. 4, pentru a afla cum să raportați reacțiile adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați cardul pacientului cu dumneavoastră în timpul tratamentului.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Aceasta include orice posibile reacții adverse care nu sunt enumerate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Hetronifly și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Hetronifly
3. Cum vi se administrează Hetronifly
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hetronifly
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Hetronifly și pentru ce se utilizează

Hetronifly este un medicament pentru cancer care conține substanța activă serplulimab. Acesta este un monoclonal anticorp, un tip de proteină care este proiectată să recunoască și să se atașeze la o țintă specifică din organism numită receptorul morții programate-1 (PD-1), care se găsește pe suprafața celulelor T și B (tipuri de globule albe care fac parte din sistemul imunitar, apărarea naturală a organismului). Atunci când PD-1 este activat de celulele canceroase, acesta poate opri activitatea celulelor T. Prin blocarea PD-1, Hetronifly împiedică dezactivarea celulelor T care ajută sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

Hetronifly este utilizat pentru tratarea adulților cu un tip de cancer pulmonar numit cancer pulmonar cu celule mici, în stadiu avansat (ES-SCLC). Se utilizează atunci când cancerul:

- s-a răspândit în plămâni (sau în alte părți ale corpului) și
- nu a fost tratat anterior.

Dacă aveți întrebări despre modul în care funcționează Hetronifly sau de ce vi s-a prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Hetronifly va fi administrat în asociere cu chimioterapia. Este important să citiți și prospectele pentru chimioterapia specifică pe care o primiți. Adresați-vă medicului dumneavoastră, dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hetronifly

Nu utilizați Hetronifly

Dacă sunteți alergic la serplulimab sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament.

Dacă nu sunteți sigur dacă sunteți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Hetronifly.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Hetronifly dacă:

- aveți o boală autoimună (o boală în care sistemul imunitar își atacă propriile celule)
- aveți probleme la nivelul ficatului
- aveți afecțiuni ale rinichilor
- aveți probleme pulmonare sau probleme de respirație
- ați avut un transplant de organe
- ați avut o reacție alergică la alte medicamente pentru cancer care acționează în același mod (terapii cu anticorpi monoclonali)

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus vi se aplică (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Hetronifly.

Când vi se administrează Hetronifly, puteți avea unele reacții adverse severe (vezi pct. 4).

Dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni, apălați sau consultați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente care previn complicațiile mai severe și vă ajută să vă reduceți simptomele. Medicul dumneavoastră poate amâna următoarea doză de Hetronifly sau vă poate întrerupe tratamentul cu Hetronifly.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră, dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- inflamarea plămânilor: simptomele pot include tuse nouă sau înrăutățire, dificultăți de respirație sau dureri în piept
- inflamarea ficatului și a canalelor biliare: simptomele pot include greață sau vărsături, senzație mai mică de foame, durere în partea dreaptă a stomacului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, somnolență, urină închisă la culoare sau sângerări sau vânătăi care se produc mai ușor decât în mod normal
- inflamarea intestinelor: simptomele pot include diaree sau mai multe scaune decât de obicei sau scaune negre, gudronate sau lipicioase cu sânge sau mucus, dureri severe de stomac sau sensibilitate
- inflamarea rinichilor: simptomele pot include o scădere a cantității de urină pe care o eliminați
- inflamarea pielii: simptomele pot include erupții cutanate, mâncărime, vezicule sau ulcere în gură sau pe alte suprafețe umede
- inflamarea glandelor (în special a tiroidei, suprarenalei, hipofizei și pancreasului): simptomele pot include ritm cardiac rapid, oboseală extremă, creștere sau scădere în greutate, amețeli sau leșin, căderea părului, senzație de frig, constipație, dureri de cap care nu vor dispărea sau dureri de cap neobișnuite, dureri abdominale, greață și vărsături
- diabet de tip 1: simptomele pot include glicemie ridicată, senzație de foame sau de sete mai mare decât de obicei, urinare mai frecventă decât de obicei, respirație rapidă și profundă, confuzie sau un miros dulce în respirație, un gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit în urină sau transpirație
- reacții asociate perfuziei: simptomele pot include frisoane sau tremurături, mâncărimi sau erupții cutanate, înroșire, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, amețeli sau febră
- inflamarea mușchilui inimii: simptomele pot include dureri în piept, dificultăți de respirație sau bătăi neregulate ale inimii
- inflamarea sau probleme ale mușchilor: simptomele pot include dureri musculare, slăbiciune musculară sau oboseală rapidă

- inflamarea creierului (encefalită): simptomele pot include convulsii, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, confuzie și probleme de memorie
- inflamarea ochilor, care poate include modificări ale vederii
- număr scăzut de trombocite: simptomele pot include sângerări (sângerări nazale sau ale gingiilor) și/sau vânătăi

Copii și adolescenți

Hetronifly nu este recomandat persoanelor sub vârsta de 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu există informații cu privire la cât de bine funcționează în această grupă de vârstă.

Hetronifly împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele pe bază de plante și medicamentele obținute fără prescripție medicală.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, exemplele includ derivații de cortizon, cum ar fi prednisonul. Aceste medicamente pot interfera cu modul de acțiune al Hetronifly. Cu toate acestea, odată ce sunteți tratat cu Hetronifly, medicul dumneavoastră vă poate administra derivați de cortizon pentru a reduce posibilele reacții adverse la Hetronifly. De asemenea, vă pot fi administrați derivați de cortizon înainte de a primi Hetronifly în asociere cu chimioterapia pentru a preveni și/sau a trata greața, vărsăturile și alte reacții adverse cauzate de chimioterapie.

Sarcina alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu trebuie să utilizați Hetronifly dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă în mod expres acest lucru.

Hetronifly vă poate afecta copilul nenăscut.

Alăptarea

Nu se știe dacă serplulimab trece în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să alăptați după ce ați primit serplulimab.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hetronifly poate provoca oboseală și alte reacții adverse. Nu conduceți și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat Hetronifly, cu excepția cazului în care sunteți sigur că vă simțiți bine.

Hetronifly conține sodiu

Acest medicament conține 22,5 mg de sodiu (componenta principală a sării de bucatărie/de masă) în fiecare flacon de 10 ml. Aceasta este echivalentă cu 1,1 % din aportul alimentar zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

3. Cum să utilizați Hetronifly

Hetronifly vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

Doza recomandată este de 4,5 mg pe kg de greutate corporală la fiecare 3 săptămâni.

Medicul dumneavoastră vă va administra Hetronifly prin perfuzie (picurare) în venă. Prima perfuzie este administrată pe o perioadă de aproximativ 1 oră. Următoarele perfuzii sunt administrate pe o perioadă de 30 de minute.

Dacă luați mai mult Hetronifly decât trebuie

Nu există informații privind supradozajul cu serplulimab. Acest medicament vă este administrat de un profesionist cu experiență. Probabilitatea de supradozaj este scăzută. În caz de supradozaj, veți fi monitorizat îndeaproape pentru semne sau simptome de reacții adverse. Medicul dumneavoastră va începe tratamentul adecvat.

Dacă lipșiți de la o programare pentru a primi Hetronifly

Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament. Dacă lipșiți de la o programare, sunați imediat medicul pentru a vă reprograma programarea.

Dacă nu mai utilizați Hetronifly

Întreruperea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu întrerupeți tratamentul cu Hetronifly decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare despre tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Fiți conștient de simptomele importante ale inflamației.

Hetronifly acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate provoca inflamații în anumite părți ale corpului. Acest lucru vă poate afecta grav organismul. Unele afecțiuni inflamatorii pot amenința viața și necesită tratament sau suspendarea Hetronifly (vezi punctul 2).

Reacții adverse grave

Discutați **imediat cu medicul dumneavoastră**, dacă observați oricare dintre următoarele simptome grave. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave, posibil mortale. Obținerea tratamentului medical imediat poate ajuta la stoparea agravării acestor probleme.

- inflamarea plămânilor (frecventă): simptomele pot include tuse nouă sau înrăutățire, dificultăți de respirație sau dureri în piept
- inflamarea ficatului și a canalelor biliare (frecventă): simptomele pot include greață sau vărsături, pierderea senzației de foame, durere în partea dreaptă a stomacului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, somnolență, urină închisă la culoare sau sângerări sau vânătăi care se produc mai ușor decât în mod normal
- inflamarea intestinelor (rară): simptomele pot include diaree sau mai multe scaune decât de obicei sau scaune negre, asemănătoare gudronului sau lipicioase cu sânge sau mucus, dureri severe de stomac sau sensibilitate
- inflamarea pancreasului (rară): simptomele pot include dureri abdominale, greață și vărsături
- inflamarea mușchiului inimii (rară): simptomele pot include dureri în piept, dificultăți de respirație sau bătăi neregulate ale inimii

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră, dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse care au fost raportate în studiile clinice cu pacienți care au primit Hetronifly în asociere cu chimioterapia:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție a plămânilor (pneumonie)
- scăderea numărului de globule albe (leucocite, neutrofile, limfocite), globule roșii (anemie) sau trombocite (trombocitopenie)
- activitate redusă a glandei tiroide (poate provoca oboseală sau creștere în greutate) sau activitate excesivă a glandei tiroide
- analize de sânge care arată niveluri ridicate de glucoză (hiperglicemie sau diabet zaharat)
- analize de sânge care arată valori mari de acid uric (hiperuricemie) sau de lipide (hiperlipidemie)
- analize de sânge care arată valori anormale ale electroliților (potasiu, sodiu, calciu, magneziu, fosfat sau clorură)
- analize de sânge care arată valori scăzute ale proteinelor (hipoproteinemie)
- apetit alimentar redus
- tulburări de somn
- ritm al bătăilor inimii anormal
- tuse
- greață
- constipație
- dureri abdominale
- diaree
- vărsături
- creșterea valorilor enzimelor hepatice în sânge (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, gamma-glutamilttransferază)
- erupție trecătoare pe piele
- căderea părului
- durere în mușchi și oase
- febră
- slăbiciune
- niveluri crescute de fosfatază alcalină în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție a tractului urinar
- infecție a tractului respirator superior
- rezultate anormale la testele de coagulare
- reacție legată de perfuzie
- inflamare a glandei tiroide, rezultate anormale la testele funcției tiroidiene
- pierdere în greutate
- valoare scăzută a zahărului din sânge
- afectarea sistemului nervos periferic care provoacă amorțeală, amețeli, dureri de cap, tulburări de senzație (parestezii)
- un ritm cardiac neregulat în care inima bate mai repede decât în mod normal, bătăi lente ale inimii, tulburări de conducere, insuficiență cardiacă, valoare crescută a peptidei natriuretice cerebrale care poate fi un semn de insuficiență cardiacă
- hipertensiune arterială, inflamarea vaselor de sânge
- inflamarea mucoasei bucale, indigestie, dificultăți de înghițire, distensie abdominală, afecțiuni gastrointestinale
- creșterea valorii bilirubinei din sânge (produs de degradare a hemoglobinei)
- mâncărime, inflamarea pielii, transpirație excesivă
- durere articulară (artralgie), durere la nivelul brațelor sau picioarelor, disconfort musculo-scheletal
- prezența glucozei în urină, proteine prezente în urină, globule roșii sau albe prezente în urină, leziuni ale rinichilor
- valoarea crescută a ureei sau creatininei în sânge
- senzație de oboseală, disconfort general, umflături

- creșterea valorilor în sânge a markerului de necroză miocardică (troponină), mioglobinei sau creatin-fosfokinazei

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecție severă, infecție a pielii, infecție a intestinului, infecție a buzelor, infecție a creierului și a învelișului creierului cauzată de virusul herpes simplex
- inflamarea ganglionilor limfatici
- reacție anafilactică
- scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, alte afecțiuni tiroidiene, activitate hiperactivă a glandelor suprarenale, inflamarea glandei pituitare situată la baza creierului
- lipoproteine anormale în sânge
- inflamație a creierului, neurotoxicitate, rău de mișcare, disfuncție motorie
- vedere încețoșată
- boală a mușchiului cardiac, o reducere a fluxului sanguin către mușchiul cardiac (ischemie miocardică), ischemie miocardică tisulară, o acumulare de lichid în pericard, nivel crescut al markerului de necroză miocardică
- gură uscată, inflamarea stomacului, sângerare gingivală
- creștere cutanată sub formă de piele îngroșată, uneori solzoasă, modificări ale culorii pielii, piele uscată
- inflamarea mușchilor (miozită autoimună), inflamarea articulațiilor
- frisoane

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile)

- inflamația mușchilor (miozită)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Aceasta include orice posibile reacții adverse care nu sunt enumerate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în Anexa V. Prin raportarea reacțiilor adverse, puteți contribui la furnizarea mai multor informații privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hetronifly

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

Păstrați în ambalajul original, pentru a proteja de lumină.

Produsul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu se utilizează imediat, s-a demonstrat că soluția diluată este stabilă timp de 24 de ore într-un frigider (2 °C până la 8 °C), care poate include până la 6 ore la temperatura camerei (la sau sub 25 °C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament prin apele reziduale sau deșeurile menajere. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății va elimina orice medicament care nu mai este utilizat. Aceste măsuri vor contribui la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hetronifly

Substanța activă este serplulimab.

Fiecare ml de concentrat conține 10 mg de serplulimab. Un flacon de 10 ml conține 100 mg de serplulimab.

Celelalte ingrediente sunt acid citric monohidrat, citrat de sodiu, clorură de sodiu (vezi pct. 2: Hetronifly conține sodiu), manitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Hetronifly și conținutul ambalajului

Hetronifly este un concentrat pentru soluție perfuzabilă intravenoasă, care este furnizat într-un flacon din sticlă cu un dop de cauciuc. Flaconul conține 10 mg/ml de serplulimab. Concentratul este un lichid incolor până la ușor gălbui, limpede până la ușor opalescent. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

Fabricantul

Baggerman Farmanet N.V.

Barrierweg 3g

Eindhoven

Noord-Brabant

5622 CL

Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit ultima dată în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea perfuziei

Trebuie asigurată manipularea aseptică în timpul pregătirii perfuziei.

- Nu se agită flaconul.
- Se echilibrează flaconul la temperatura camerei (la 25 °C sau sub această temperatură).
- Înainte de administrare, produsul trebuie inspectat vizual pentru detectarea particulelor și a decolorării. Concentratul este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă. Se aruncă flaconul dacă sunt observate particule vizibile.
- Se confirmă doza de produs și se calculează volumul necesar de Hetronifly.

- Se extrage un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) corespunzător volumului de produs perfuzat din punga intravenoasă țintă cu ajutorul unei seringi sterile și se aruncă.
- Se utilizează o seringă pentru a extrage volumul necesar de Hetronifly din flacon și se injectează în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu un interval de concentrație finală de la 1,0 la 8,0 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin inversare ușoară.
- Se administrează soluția perfuzabilă intravenoasă, utilizând un filtru în linie sau add-on steril, nepirogenic, cu legare proteică scăzută de 0,2 până la 5,0 μm .
- Se setează debitul inițial de perfuzie la 100 ml pe oră (se recomandă 25 de picături pe minut). Debitul perfuziei poate fi ajustat dacă apar reacții legate de perfuzie. Dacă nu există nicio reacție adversă asociată perfuziei la prima perfuzie, durata administrării ulterioare poate fi redusă la 30 de minute (± 10 minute).
- Din punct de vedere microbiologic, produsul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată poate fi păstrată timp de 24 de ore între 2 °C și 8 °C. Această păstrare de 24 de ore poate include până la 6 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C). Dacă sunt refrigerate, flacoanele și/sau pungile intravenoase trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
- La terminarea perfuziei, tubul de perfuzie este spălat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în conformitate cu procedura operațională de rutină a spitalului.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în dosarul pacientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.