

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HETRONIFLY 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg серплулимаб (serplulimab). Един флакон с 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg серплулимаб.

Серплулимаб е хуманизирано антитяло (IgG4/каппа изотип със стабилизираща промяна в секвенциите в шарнирната област), произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон от 10 ml съдържа 0,98 mmol (22,5 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Безцветен до бледожълт, бистър до леко опалесциращ разтвор, pH 5,2-5,8, осмоалитет приблизително 280-340 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

HETRONIFLY в комбинация с карбоплатин и етопозид е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти в екстензивен стадий на дребноклетъчен рак на белия дроб (ES-SCLC).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на лекар, специализиран в лечението на ракови заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза е 4,5 mg/kg серплулимаб на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Отлагане на дозата или прекратяване на приложението (вж. също точка 4.4)

Не се препоръчва повишаване или понижаване на дозата на HETRONIFLY. Временно преустановяване на прилагането на дозата или прекратяване на приложението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. Временно преустановяване

на прилагането на дозата за период до 12 седмици поради поносимост е приемливо (вж. точка 4.4).

За овладяване на нежеланите реакции, както е описано в Таблица 1, приложението на серплулимаб трябва да бъде временно преустановено или прекратено.

Таблица 1 Препоръчителни промени в лечението

Имуносвързани нежелани реакции	Тежест	Промяна в лечението[#]
Имуносвързано белодробно заболяване	Степен 2	Преустановете приложението до отшумяване на нежеланите реакции или подобрение до степен 1
	Степен 3 или 4, или рецидивираща степен 2	Окончателно прекратете приложението
Колит	Степен 2 или 3	Преустановете приложението до отшумяване на нежеланите реакции или подобрение до степен 1
	Степен 4 или рецидивираща степен 3	Окончателно прекратете приложението
Хепатит	Степен 2 с AST или ALT > 3 до 5 пъти ULN или общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ULN	Преустановете приложението до отшумяване на нежеланите реакции или подобрение до степен 1
	Степен 3 или 4 с AST или ALT > 5 пъти ULN, или общ билирубин > 3 пъти ULN	Окончателно прекратете приложението
Нефрит и бъбречна дисфункция	Повишаване на серумния креатинин степен 2	Преустановете приложението до отшумяване на нежеланите реакции или подобрение до степен 1
	Повишаване на серумния креатинин степен 3 или 4	Окончателно прекратете приложението
Ендокринопатии	Симптоматичен хипотиреоидизъм степен 2 или 3, хипертиреоидизъм степен 2 или 3, хипофизит степен 2 или 3, адренална недостатъчност степен 2, хипергликемия степен 3 или захарен диабет тип 1	Преустановете приложението до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия. Лечението трябва да бъде продължено при наличието на хормонозаместителна терапия, докато липсват симптоми
	Хипотиреоидизъм степен 4, хипертиреоидизъм степен 4, хипофизит степен 4, адренална недостатъчност степен 3 или 4, хипергликемия степен 4	Окончателно прекратете приложението
Кожни нежелани реакции	Степен 3	Преустановете приложението до отшумяване на нежеланите

Имуносвързани нежелани реакции	Тежест	Промяна в лечението [#]
		реакции или подобрение до степен 1
	Синдром на Stevens Johnson (SJS) степен 4 или токсична епидермална некролиза (TEN)	Окончателно прекратете приложението
Други имуносвързани нежелани реакции	Повишаване на серумната амилаза или липаза степен 3 или 4, панкреатит степен 2 или 3, миокардит степен 2*, други имуномедиирани нежелани реакции степен 2 или 3, възникнали за първи път, намален брой тромбоцити (тромбоцитопения) степен 3 или брой бели кръвни клетки	Преустановете приложението до отшумяване на нежеланите реакции или подобрение до степен 1
	Панкреатит от степен 4 или рецидивиращ панкреатит от всякаква степен, миокардит степен 3 или 4, енцефалит степен 3 или 4, други имуносвързани нежелани реакции степен 4, възникнали за първи път, намален брой тромбоцити (тромбоцитопения) степен 4 или рецидивираща степен 3 или брой бели кръвни клетки	Окончателно прекратете приложението
Реакции, свързани с инфузията	Степен 2	Намалете скоростта на инфузията наполовина или я прекъснете. Лечението може да бъде възобновено, когато събитието отзвучи
	Степен 3 или 4	Окончателно прекратете приложението

Забележка: Степените на токсичност са в съответствие с Общи терминологични критерии за нежелани реакции на Националния онкологичен институт на САЩ, версия 5,0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0) (NCI-CTCAE v5.0).

ALT: аланин аминотрансфераза; AST: аспартат аминотрансфераза; ULN: горна граница на нормата.

[#]: Серплулимаб трябва да бъде окончателно спрял при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 3, която се повтаря, и при всички имуномедиирани нежелани реакции степен 4, с изключение на ендокринопатии, които се контролират чрез хормонално заместване (вж. точки 4.4 и 4.8).

*: Безопасността на повторното лечение със серплулимаб при пациенти с имуносвързан миокардит не е ясна.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека (CRCL=60-89 ml/min) или умерена (CRCL=30-59 ml/min) степен на бъбречно увреждане. Няма достатъчно данни и не може да се

направи препоръка за дозиране при пациенти с тежка (CRCL=15-29 ml/min) степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека ($BIL \leq ULN$ и $AST > ULN$ или $BI > 1$ до $1,5 \times ULN$ и каквато и да е стойност на AST) степен на чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с умерена степен ($BIL > 1,5$ до $3 \times ULN$ и каквато и да е стойност на AST) на чернодробно увреждане и липсват данни при тежка ($BIL > 3 \times ULN$ и каквато и да е стойност на AST) степен на чернодробно увреждане. Не може да бъде направена препоръка за дозиране при пациенти с умерено или тежка степен на чернодробно увреждане. (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на серплулимаб в педиатричната популация за показанието дребноклетъчен рак на белия дроб.

Начин на приложение

HETRONIFLY е за интравенозно приложение.

Първоначалната скорост на инфузия трябва да се настрои на 100 ml на час. Ако първата инфузия се понася добре, всички последващи инфузии могат да бъдат съкратени до 30 минути (± 10 минути).

Когато се прилага в комбинация с химиотерапия, първо трябва да се приложи HETRONIFLY, последван от химиотерапия в същия ден. За всяка инфузия трябва да се използват отделни инфузионни сакове.

HETRONIFLY не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

Необходимата обща доза HETRONIFLY трябва да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (вж. точка 6.6).

За указания относно разреждането и работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, описани в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Имуносвързани нежелани реакции

Имуносвързани нежелани реакции, включително тежки и летални случаи, са наблюдавани при пациенти, получаващи серплулимаб (вж. точка 4.8). Повечето имуносвързани нежелани реакции, възникващи по време на лечението, са обратими и се овладяват с прекъсвания на лечението, приложение на кортикостероиди и/или поддържащи грижи (вж. точка 4.2). Имуносвързани нежелани реакции са възникнали и след 3,6 месеца след последната доза. Имуносвързани нежелани реакции, засягащи повече от една система на организма, могат да

възникнат едновременно.

При съмнение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се осигури подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, лечението трябва да временно да се спре и да се приложи кортикостероидна терапия. За повечето имуносвързани нежелани реакции степен 2 и някои конкретни имуносвързани реакции степен 3 или 4, приложението трябва временно да се спре до възстановяване или подобрене до степен 1. Приложението на серплулимаб трябва да се спре окончателно при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4 и някои конкретни имуносвързани реакции степен 3. За имуносвързани нежелани реакции степен 3, 4 и някои конкретни имуносвързани нежелани реакции степен 2 (напр. имуносвързан пневмонит, имуносвързан миокардит), трябва да се приложи кортикостероид (1-2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент) и друго симптоматично лечение според клиничните симптоми до възстановяване или подобрене степен 1. При подобрене до степен ≤ 1 трябва да се започне постепенно намаляване на дозата кортикостероид, което да продължи поне 1 месец. Бързото намаляване на дозата може да доведе до влошаване или повторна поява на нежеланата реакция. Трябва да се добави некортикостероидна имуносупресивна терапия (напр. инфликсимаб), ако има влошаване или няма подобрене въпреки употребата на кортикостероиди.

Имуносвързано белодробно заболяване

При пациенти, приемащи HETRONIFY, се съобщава за имуносвързан пневмонит, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на имуносвързан пневмонит, като например рентгенографски промени (напр. фокални лезии тип матово стъкло, фрагментирани инфилтрати), диспнея и хипоксия. При съмнение за имуносвързан пневмонит диагнозата трябва да се потвърди рентгенографски и да се изключат други причини. За промяна на лечението вж. точка 4.2.

Имуносвързан колит

При пациенти, приемащи серплулимаб, се съобщава за имуносвързан колит, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на имуносвързан колит, като например коремна болка, диария и слуз или кръв в изпражненията. Трябва да се изключи инфекция и друга свързана със заболяване етиология. За промяна на лечението вижте точка 4.2. Потенциалният риск от стомашно-чревна перфорация трябва да бъде взет под внимание и потвърден рентгенографски и/или с ендоскопия, ако е необходимо.

Имуносвързан хепатит

При пациенти, приемащи серплулимаб, се съобщава за имуносвързан хепатит, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва периодично (всеки месец) да бъдат проследявани за промени в чернодробната функция и клиничните признаци и симптоми на имуносвързан хепатит, като повишение на трансаминазите и общия билирубин. Трябва да се изключи инфекция и друга свързана със заболяване етиология. Честотата на чернодробните функционални изследвания трябва да се увеличи при поява на имуносвързан хепатит. За промяна на лечението вижте точка 4.2.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

При пациенти, приемащи серплулимаб, се съобщава за имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция (вж. точка 4.8). Пациентите трябва периодично (всеки месец) да бъдат наблюдавани за промени в бъбречната функция и клиничните признаци и симптоми на имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция. Честотата на изследване на бъбречната функция трябва да се увеличи при поява на имуносвързан нефрит. Повечето пациенти показват асимптоматични повишения на серумния креатинин. Трябва да се изключи свързана със заболяване етиология. За промяна на лечението вижте точка 4.2.

Имуносвързани ендокринопатии

Заболявания на щитовидната жлеза

Има съобщения за нарушения на щитовидната жлеза, включително хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм и тиреоидит при пациенти, получаващи серплулимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени във функцията на щитовидната жлеза и клинични признаци и симптоми на нарушения на щитовидната жлеза. При симптоматичен хипотиреозидизъм степен 2 или 3, серплулимаб трябва да се прекъсне и при необходимост да се започне тиреоидна хормонозаместителна терапия. При симптоматичен хипертиреозидизъм степен 2 или 3, серплулимаб трябва да се прекъсне и при необходимост да се започне лечение с антитиреоиден лекарствен продукт. При съмнение за остро възпаление на щитовидната жлеза, серплулимаб трябва да се прекъсне и да се започне хормонална терапия. Лечението може да бъде възобновено, когато симптомите на хипотиреозидизъм или хипертиреозидизъм са овладени и функцията на щитовидната жлеза се подобри. При животозастрашаващ хипертиреозидизъм или хипотиреозидизъм приемът на серплулимаб трябва да се прекрати окончателно. Функцията на щитовидната жлеза трябва да се проследява постоянно, за да се осигури подходяща хормонозаместителна терапия (вж. точка 4.2).

Хипофизни нарушения

При пациенти, приемащи серплулимаб, се съобщава за хипофизит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на хипофизит и да се изключат други причини. При симптоматичен хипофизит степен 2 или 3, приемът на серплулимаб трябва да се прекъсне и при необходимост да се започне хормонозаместителна терапия. Ако се подозира остър хипофизит, трябва да се започне лечение с кортикостероиди. При животозастрашаващ хипофизит степен 4, приемът на серплулимаб трябва да се прекрати окончателно (вж. точка 4.2).

Адренална недостатъчност

При пациенти, приемащи серплулимаб, се съобщава за адренална недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми и да се изключат други причини. При симптоматична адренална недостатъчност степен 2, приемът на серплулимаб трябва да се прекъсне и при необходимост да се започне хормонозаместителна терапия. При животозастрашаваща адренална недостатъчност степен 3 или 4, приемът на серплулимаб трябва да се прекрати окончателно. Функцията на хипофизата и нивата на хормоните трябва да се проследяват непрекъснато, за да се осигури подходяща хормонозаместителна терапия (вж. точка 4.2).

Хипергликемия

При пациенти, приемащи серплулимаб, се съобщава за хипергликемия или захарен диабет тип 1 (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нива на кръвната захар и свързаните с тях клинични признаци и симптоми. При необходимост трябва да се започне инсулинова заместителна терапия. При захарен диабет тип 1 с лош контрол на кръвната захар, серплулимаб трябва да се прекъсне и да се започне инсулинова заместителна терапия, докато симптомите се подобрят. При животозастрашаващ диабет степен 4, приложението на серплулимаб трябва да се прекрати окончателно. Нивата на кръвната захар трябва да се проследяват непрекъснато, за да се осигури подходяща инсулинова заместителна терапия (вж. точка 4.2).

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Имуносвързани кожни нежелани реакции са съобщени при пациенти, получаващи серплулимаб (вж. точка 4.8). При обрив степен 1 или 2, серплулимаб може да бъде продължен и може да се приложи симптоматично лечение или лечение с локални кортикостероиди. При обрив степен 3, приложението на серплулимаб трябва да се прекъсне и да се приложи симптоматично лечение или лечение с локални кортикостероиди. При обрив степен 4, синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN), приемът на серплулимаб трябва да се прекрати окончателно (вж. точка 4.2).

Имуносвързан панкреатит

Съобщава се за имуносвързан панкреатит, включително повишаване на серумните нива на амилаза и липаза, както и случаи с летален изход при пациенти, получаващи серплулимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за промени в серумната липаза и амилаза (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано въз основа на клиничната оценка), както и за клинични признаци и симптоми на панкреатит. Серплулимаб трябва да се преустанови при повишаване на серумните нива на амилаза или липаза степен 3 или 4, както и при панкреатит степен 2 или 3. При панкреатит степен 4 или рецидивиращ панкреатит от каквато и да е степен, приложението на серплулимаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

Имуносвързан миокардит

Съобщава се за имуносвързан миокардит при пациенти, получаващи серплулимаб, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на миокардит. При съмнение за имуномедиран миокардит диагнозата трябва да бъде потвърдена с изследвания на миокардните ензими, като се изключат други причини. При миокардит степен 2, приложението на серплулимаб трябва да се прекъсне и да се започне лечение с кортикостероиди. Безопасността на възобновяване на лечението със серплулимаб при пациенти, които преди това са имали имуносвързан миокардит, е неясна. Препоръчва се мултидисциплинарно обсъждане преди възобновяване на лечението със серплулимаб при пациенти с предишен миокардит втора степен, като решението трябва да се основава на различни клинични фактори, включително степента на сърдечно възстановяване, онкологичния отговор на лечението, наличието на алтернативно онкологично лечение и прогнозата. При миокардит степен 3 или 4, приложението на серплулимаб трябва да се прекрати окончателно и да се започне лечение с кортикостероиди. След като се установи диагноза миокардит, приложението на серплулимаб трябва да се прекъсне или окончателно да се прекрати. Миокардните ензими и сърдечната функция трябва да се проследяват внимателно за миокардит от всяка степен (вж. точка 4.2).

Имуносвързан увеит

При едновременна поява на увеит и други имуномедиирани нежелани реакции, като синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, трябва да се прилагат системни кортикостероиди, за да се предотврати трайна слепота.

Други имуносвързани нежелани реакции

Като се има предвид механизмът на действие на серплулимаб, могат да възникнат и други потенциални имуносвързани нежелани реакции. При пациенти, лекувани със серплулимаб в клинични изпитвания при различни дози и видове тумори, са наблюдавани други летални и животозастрашаващи имунно-медиирани нежелани реакции: тромбоцитопения, остър коронарен синдром, инфаркт на миокарда и имунно-медиран енцефалит (вж. точка 4.8). При съмнение за други имуносвързани нежелани реакции трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланите реакции приложението на серплулимаб трябва да се преустанови при имуносвързани нежелани реакции степен 2 или 3, които възникват за първи път. При повтарящи се имуносвързани нежелани реакции степен 3 (с изключение на ендокринопатии) и имуносвързани нежелани реакции степен 4, приложението на серплулимаб трябва да се прекрати окончателно. Може да се започне лечение с кортикостероиди според клиничните показания (вж. точка 4.2).

Реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за реакции, свързани с инфузията, при пациенти, получаващи серплулимаб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Пациентите с реакции, свързани с инфузията, степен 1, могат да продължат приложението при внимателно наблюдение. Скоростта на инфузията трябва да се намали или лечението трябва да се прекъсне при пациенти с реакции, свързани с инфузията, степен 2. Може да се обмисли приложението на антипиретици и антихистамини. Лечението със серплулимаб може да се възобнови при внимателно наблюдение, когато реакциите, свързани с инфузията, степен 2 бъдат овладени. При реакции, свързани с инфузията, степен ≥ 3 , инфузията трябва да се спре незабавно, лечението трябва да се прекрати окончателно и да се приложи подходящо лечение (вж. точка 4.2).

Пациенти, изключени от клиничните изпитвания

От клиничните изпитвания са изключени пациенти със следните състояния: анамнеза за активно или предходно документирано аутоимунно заболяване, пациенти с активна туберкулоза или хепатит В или С или HIV инфекция или пациенти, получаващи жива атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди приложението на серплулимаб, пациенти с активна инфекция, изискваща системна антиинфекциозна терапия в рамките на 14 дни преди първата доза, анамнеза за пневмонит или интерстициално белодробно заболяване, пациенти с активни мозъчни метастази, анамнеза за значимо сърдечносъдово заболяване (напр. инфаркт на миокарда в рамките на половин година), анамнеза за свръхчувствителност към друго моноклонално анти тяло, системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди приложението на серплулимаб.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,98 mmol (или 22,5 mg) натрий на флакон от 10 ml, които са еквивалентни на 1,1% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията със серплулимаб. На пациента ще бъде предоставяна карта на пациента при всяко предписание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство. Тъй като моноклоналните антитела не се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) ензимите или други лекарство-метаболизиращи ензими, инхибирането или индуцирането на тези ензими от едновременно прилагани лекарствени продукти не се очаква да повлияе фармакокинетиката на HETRONIFLY.

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори трябва да се избягва преди началото на приложение на серплулимаб поради потенциално засягане на фармакодинамичното действие и ефикасността на серплулимаб. Въпреки това системни кортикостероиди или други имunosупресори могат да се използват за лечение на имunosвързани нежелани реакции след започване на лечението със серплулимаб (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на

лечение с серплулимаб и поне 6 месеца след последната доза серплулимаб.

Бременност

Липсват данни от употребата на серплулимаб при бременни жени. Проучванията при животни показват, че инхибирането на пътя PD-1 предизвиква ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Известно е, че човешките IgG преминават плацентарната бариера и поради това серплулимаб може да бъде предаден от майката на развиващия се фетус. Серплулимаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали серплулимаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, което скоро намалява до ниски концентрации; следователно не може да се изключи риск за кърмачето през този кратък период. След това серплулимаб може да се използва по време на кърмене при клинична необходимост.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на серплулимаб върху фертилитета. Поради това ефектът на серплулимаб върху мъжкия и женския фертилитет не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Серплулимаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради възможните нежелани реакции, като умора (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини, докато не се уверят, че серплулимаб няма нежелан ефект върху тях.

4.8 Нежелани реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на серплулимаб в комбинация с химиотерапия се основава на данни при 389 пациенти с ES-SCLC. Най-честите нежелани реакции са неутропения (82,8%), левкопения (74,0%), анемия (72,8%), тромбоцитопения (56,0%), алопеция (54,2%), гадене (36,2%), хиперлипидемия (32,1%), намален апетит (28,3%), хипопротеинемия (25,4%) и хипонатриемия (25,4%).

Най-честите нежелани реакции степен ≥ 3 са неутропения (65,3%), левкопения (33,7%), тромбоцитопения (23,1%), анемия (19,8%), хипонатриемия (10,0%) и лимфопения (5,1%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са тромбоцитопения (9,3%), неутропения (7,7%), левкопения (6,7%), пневмония (3,3%) и хипергликемия или захарен диабет (2,3%).

Най-честите имуносвързани нежелани реакции са хипотиреоидизъм (13,1%), хипертиреоидизъм (10,8%), имуносвързани кожни нежелани реакции (7,5%), нарушена чернодробна функция (4,1%), имуносвързана белодробна болест (3,1%), анемия (2,8%), неразположение (2,1%), хипергликемия или захарен диабет (1,8%), имуносвързан колит (1,8%) и намален брой тромбоцити (1,5%).

При 5,4 % от пациентите лечението е преустановено поради нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните изпитвания и в постмаркетинговия период, са изброени по системо-органен клас и честота (вж. Таблица 2). Освен ако не е посочено друго, честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, идентифицирана в изпитването ASTRUM-005, при което 389 пациенти са били с експозиция на серпзулимаб в комбинация с химиотерапия в продължение на средно 22 седмици. Вижте точка 5.1 за информация относно основните характеристики на пациентите в основното клинично изпитване.

Честотата е определена по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 2. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с HETRONIFLY* в ASTRUM-005

	Серпзулимаб с карбоплатин и етопозид
Инфекции и инфестации	
Много чести	пневмония ^а
Чести	инфекция на пикочните пътища ^б , инфекция на дихателните пътища ^в
Нечести	септичен шок, кожна инфекция, инфекциозен ентерит, инфекция на устните, херпетичен менингоенцефалит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения, лимфопения
Чести	отклонения от нормата при изследване на коагулационната функция ^г , гранулоцитопения
Нечести	лимфаденит
Нарушения на имунната система	
Чести	реакция, свързана с инфузията ^д
Нечести	анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	
Много чести	хипотиреоидизъм ^е , хипертиреоидизъм, хипергликемия или захарен диабет ^ж
Чести	отклонения от нормата при изследване на функцията на щитовидната жлеза ^з , тиреоидит ^и
Нечести	надбъбречна недостатъчност ^й , друго нарушение на щитовидната жлеза ^к , хиперглюкокортицизъм ^л , хипофизит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	хиперлипидемия, намален апетит, хипопротеинемия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс ^м
Чести	намалено тегло, хипогликемия
Нечести	отклонение в нивата на липопротеините
Психични нарушения	
Много чести	безсъние
Нарушения на нервната система	

Чести	парестезия, главоболие, замаяност, периферна невропатия ^н
Нечести	имуномедиран енцефалит ^о , замаяност, невротоксичност, двигателна дисфункция
Нарушения на очите	
Нечести	замъглено зрение
Сърдечни нарушения	
Много чести	аритмия ^п
Чести	синусова тахикардия, проводни дефекти ^р , синусова брадикардия, сърдечна недостатъчност ^с , повишен N-терминален прохормон мозъчен натриуретичен пептид
Нечести	кардиомиопатия ^т , исхемия на миокарда, перикарден излив, повишен маркер за некроза на миокарда, миокардит
Съдови нарушения	
Чести	хипертония, васкулит ^у
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	кашлица
Чести	пневмонит ^ф , диспнея, болка в гръдите
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене, запек, коремна болка, диария, повръщане
Чести	дисфагия, флатуленция, стомашно-чревно нарушение ^х , стоматит, диспепсия
Нечести	сухота в устата, ентерит ^и , гастрит, имуномедиран панкреатит, кървене от венците
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспрат аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза
Чести	хипербилирубинемия, чернодробно увреждане ^ч
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ⁱⁱⁱ , алопеция
Чести	сърбеж, дерматит ⁱⁱⁱ , хиперхидроза
Нечести	нарушение на пигментацията, псориазис, суха кожа
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетна болка ^б
Чести	артралгия, болка в крайниците, мускулно-скелетен дискомфорт ^ю
Нечести	автоимунен миозит, артрит
С неизвестна честота	миозит ^я
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	повишена урея в кръвта, наличие на белтък в урината, хематурия, бъбречно увреждане ^{аа} , повишен креатинин в кръвта, глюкозурия, положителен резултат за бели кръвни клетки в урината
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	пирексия, астения
Чести	умора, неразположение, оток ^{бб}

Нечести	втрисане
Изследвания	
Много чести	повишена алкална фосфатаза в кръвта
Чести	повишен миоглобин в кръвта, повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повишен тропонин

* Честотата на нежеланите реакции, представена в Таблица 2, може да не се дължи изцяло само на HETRONIFY, а да има принос от основното заболяване или от други лекарствени продукти, използвани в комбинация.

Следните термини представляват група от свързани събития, които описват по-скоро заболяване, отколкото единично събитие.

- а. Включва пневмония, гъбична пневмония.
- б. Включва инфекция на пикочните пътища, асимптоматична бактериурия
- в. Включва инфекция на горните дихателни пътища, фаринготонзилит, тонзилит.
- г. Включва удължено активирано парциално тромбoplastиново време, активирано парциално тромбoplastиново време, скъсено активирано парциално тромбoplastиново време, намалено международно нормализирано съотношение, повишено ниво на протромбин.
- д. Включва лекарствена свръхчувствителност, реакция, свързана с инфузията.
- е. Включва хипотиреоидизъм, повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта, понижен свободен тироксин, централен хипотиреоидизъм, понижен трийодтиронин.
- ж. Включва хипергликемия, захарен диабет, диабетна кетоацидоза, повишен брой кетонни тела в кръвта, нарушен глюкозен толеранс, кетоацидоза.
- з. Включва понижен тиреостимулиращ хормон в кръвта, повишен трийодтиронин, положителни антииреоидни антитела, повишен тиреоглобулин, повишен тироксин.
- и. Включва нарушения на щитовидната жлеза, тиреоидит.
- й. Включва надбъбречна недостатъчност, понижен кортизол.
- к. Включва еутиреоиден болестен синдром, отклонения при ултразвуково изследване на щитовидната жлеза.
- л. Включва повишен кортизол, хиперглюкокортицизъм.
- м. Включва хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипофосфатемия, хипохлоремия, хиперфосфатемия, хиперкалиемия, хипермагнезиемия, хиперкалциемия.
- н. Включва периферна невропатия, периферна сензомоторна невропатия, имуномедирана невропатия **.
- о. Включва имуномедиран енцефалит, автоимунен енцефалит.
- п. Включва суправентрикуларни екстрасистолы, суправентрикуларна тахикардия, аритмия, камерни екстрасистолы, суправентрикуларна аритмия, предсърдно мъждене, предсърдна тахикардия, брадиаритмия, синдром на ранна реполяризация, камерна аритмия, удължен QT интервал на електрокардиограмата, аномалия на реполяризацията на електрокардиограмата, абнормна Т-вълна на електрокардиограмата.
- р. Включва атриовентрикуларен блок първа степен, десен бедрен блок, удължаване на времето на предсърдната проводимост, ляв бедрен блок, нарушена интравентрикуларна проводимост.
- с. Включва сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност.
- т. Включва кардиомиопатия, метаболитна кардиомиопатия.
- у. Включва флебит, повърхностен флебит.
- ф. Включва имуномедирана белодробна болест, пневмонит, интерстициална белодробна болест.
- х. Включва стомашно-чревен кръвоизлив, стомашно-чревно нарушение, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт.
- ц. Включва ентерит, имуномедиран ентероколит **.
- ч. Включва абнормна чернодробна функция, лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, чернодробно увреждане, имуномедиран хепатит, имуномедирано

- чернодробно нарушение **, чернодробна недостатъчност **.
- ш. Включва обрив, макулопапулозен обрив, екзема, лекарствен обрив, еритем, кожна токсичност.
 - щ. Включва аутоимунен дерматит, дерматит, алергичен дерматит, булозен дерматит, себореен дерматит.
 - ъ. Включва болки в гърба, миалгия, мускулно-скелетни болки в гърдите, болки в гръбначния стълб, болки във врата.
 - ю. Включва мускулна слабост, мускулно-скелетен дискомфорт.
 - я. Включва миозит **, имуномедиран миозит **.
 - аа. Включва остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност, бъбречно нарушение, бъбречно увреждане.
 - бб. Включва оток на лицето, периферен едем, периферно подуване, подуване, подуване на лицето.

** Постмаркетингово събитие.

Описание на избрани нежелани реакции

Серплулимаб се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Данните за следните имуносвързани нежелани реакции се основават на 1 172 пациенти, които са получавали монотерапия със серплулимаб (n=263) или в комбинация с други лекарствени продукти (n=909) при осем дози (0,3, 1, 3, 10 mg/kg на всеки 2 седмици, 4,5 mg/kg на всеки 3 седмици, 200 mg на всеки 2 седмици, 300 mg на всеки 3 седмици или 400 mg на всеки 4 седмици) в осем клинични изпитвания. Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точки 4.2 и 4.4.

Имуносвързано белодробно заболяване

Имуносвързано белодробно заболяване е възникнало при 3,5% от пациентите, включително степен 3, 4 или 5 съответно при 0,9%, 0,1% и 0,3% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 3,25 месеца (диапазон: 0,03-34,53 месеца). Медианата на продължителността е 1,91 месеца (диапазон: 0,26-13,34 месеца). 1,6% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Имуносвързаното белодробно заболяване е довело до прекратяване на лечението при 1,0% от пациентите.

Имуносвързан колит

Имуносвързан колит е възникнал при 2,4% от пациентите, включително степен 3 при 0,6% от пациентите и степен 5 при 0,1% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 3,01 месеца (диапазон: 0,03-20,11 месеца). Медианата на продължителността е 0,43 месеца (диапазон: 0,03-4,40 месеца). 0,5% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Имуносвързаният колит е довел до прекратяване на лечението при 0,3% от пациентите.

Имуносвързан хепатит

Хепатит е възникнал при 0,7% от пациентите, включително степен 3 при 0,3% от пациентите, степен 4 при 0,2% от пациентите и степен 5 при 0,2% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,48 месеца (диапазон: 0,43-6,60 месеца). Медианата на продължителността е 0,95 месеца (диапазон: 0,53-1,51 месеца). 0,2% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Хепатитът е довел до прекратяване на лечението при 0,3% от пациентите. Абнормна чернодробна функция се наблюдава при 4,5% от пациентите, включително степен 3 при 1,0% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,51 месеца (диапазон: 0,07-29,73 месеца). Медианата на продължителността е 1,41 месеца (диапазон: 0,26-17,54 месеца). 0,3% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Абнормната чернодробна функция е довела до прекъсване при 0,3% от пациентите.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция са възникнали при 2,4% от пациентите, включително степен 3 при 0,3% от пациентите и степен 4 при 0,1% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,78 месеца (диапазон: 0,23-17,28 месеца). Медианата на продължителността е 1,12 месеца (диапазон: 0,13-5,32 месеца). 0,2% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Имуносвързаният нефрит и бъбречната дисфункция са довели до прекъсване при 0,2% от пациентите.

Имуносвързани ендокринопатии

Хипотиреоидизъм

Хипотиреоидизъм е възникнал при 11,2% от пациентите, включително степен 3 при 0,1% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 3,84 месеца (диапазон: 0,62-34,10 месеца). Медианата на продължителността е 2,76 месеца (диапазон: 0,53-7,49 месеца). 5,9% от пациентите са получавали заместителна терапия с хормони на щитовидната жлеза. Нито един пациент не е преустановил серпнулимаб поради хипотиреоидизъм.

Хипертиреоидизъм

Хипертиреоидизъм е възникнал при 6,3% от пациентите, като не е имало хипертиреоидизъм степен ≥ 3 . Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,79 месеца (диапазон: 0,69-31,18 месеца). Медианата на продължителността е 1,41 месеца (диапазон: 0,07-4,21 месеца). Нито един пациент не е преустановил серпнулимаб поради хипертиреоидизъм.

Тиреоидит

Тиреоидит е възникнал при 0,7% от пациентите, като не е имало тиреоидит степен ≥ 3 . Медианата на времето до настъпване на реакцията е 5,65 месеца (диапазон: 1,94-13,50 месеца). Медианата на продължителността е 5,93 месеца (диапазон: 0,56-11,30 месеца). 0,2% от пациентите са получавали заместителна терапия с хормони на щитовидната жлеза. Нито един пациент не е преустановил серпнулимаб поради тиреоидит.

Нарушения на надбъбречната жлеза

Нарушения на надбъбречната жлеза са възникнали при 0,3% от пациентите, всички от които са степен 2. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 5,78 месеца (диапазон: 5,75-6,93 месеца). Нито един пациент не е преустановил серпнулимаб поради нарушения на надбъбречната жлеза.

Хипофизни нарушения

Нарушения на хипофизата възникват при 0,9% от пациентите, включително степен 3 при 0,2% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 6,97 месеца (диапазон: 1,41-20,53 месеца). Медианата на продължителността на проследяване е 2,43 месеца. 0,3% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Нарушенията на хипофизата са довели до прекратяване на лечението при 0,2% от пациентите.

Захарен диабет/хипергликемия

Захарен диабет/хипергликемия настъпва при 1,0% от пациентите, включително степен 3 при 0,5% от пациентите и степен 4 при 0,1% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 4,09 месеца (диапазон: 0,69-11,10 месеца). Медианата на продължителността на проследяване е 2,96 месеца. 0,6% от пациентите са получавали инсулинова заместителна терапия. Захарен диабет/хипергликемия са довели до прекратяване на лечението при 0,1% от пациентите.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Имуносвързани кожни нежелани реакции са възникнали при 8,7% от пациентите, включително степен 3 при 0,8% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,10 месеца (диапазон: 0,03-30,52 месеца). Медианата на продължителността е 0,82 месеца

(диапазон: 0,07-12,39 месеца). 1,4% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Имуносвързаните кожни нежелани реакции са довели до прекратяване на лечението при 0,4% от пациентите.

Имуносвързан панкреатит

Имуносвързан панкреатит е възникнал при 1,1% от пациентите, включително степен 3 при 0,3% от пациентите, степен 4 при 0,2% от пациентите и степен 5 при 0,1% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,30 месеца (диапазон: 0,23-12,42 месеца). Медианата на продължителността е 0,76 месеца (диапазон: 0,16-10,12 месеца). 0,2% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Имуносвързаният панкреатит е довел до прекратяване на лечението при 0,2% от пациентите.

Имуносвързан миокардит

Имуносвързан миокардит е възникнал при 0,6% от пациентите, включително степен 3 при 0,2% от пациентите и степен 5 при 0,1% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,87 месеца (диапазон: 0,26-25,36 месеца). Медианата на продължителността е 0,89 месеца (диапазон: 0,72-4,57 месеца). 0,3% от пациентите са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Имуносвързаният миокардит е довел до прекратяване на лечението при 0,2% от пациентите.

Имуносвързан увеит

Имуносвързан увеит е възникнал при 0,1% от пациентите, като е бил от степен 1. Времето до настъпване на реакцията е 6,90 месеца. Продължителността на имуносвързания увеит е 1,35 месеца. Събитието при пациента е отшумяло.

Други имуносвързани нежелани реакции

Другите клинично значими имуносвързани нежелани реакции, съобщени при пациенти, които получават серплулимаб, са следните. При някои от тези нежелани реакции се съобщава за тежки или летални случаи.

Кръв и лимфна система: анемия, левкопения, тромбоцитопения, неутропения.

Нервна система: замаяност, имуномедиран енцефалит, периферна невропатия.

Нарушения на очите: замъглено зрение.

Сърдечни/съдови: остър коронарен синдром, инфаркт на миокарда, остра сърдечна недостатъчност, кардиотоксичност, повишен тропонин.

Респираторни, гръдни и медиастинални: диспнея, хронична обструктивна белодробна болест, дихателна недостатъчност.

Стомачно-чревни: язви в устата, повръщане, проктит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения, умора, пирексия

Други: паническо разстройство, шум в ушите, остър холангит, сепсис, понижен кортизол, повишена алкална фосфатаза в кръвта, електролитен дисбаланс.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, възникват при 1,4% от пациентите, включително степен 3 при 0,2% от пациентите и степен 4 при 0,1% от пациентите. Медианата на времето до настъпване на

реакцията е 1,02 месеца (диапазон: 0,03-9,86 месеца). Медианата на продължителността е 0,07 месеца (диапазон: 0,03-0,53 месеца). Нито един пациент не е преустановил серплулимаб поради реакции, свързани с инфузията.

Лабораторни отклонения

Процентът на пациентите, които са получили промяна от изходното ниво до лабораторно отклонение степен ≥ 3 , е както следва: 0,6% за намален брой тромбоцити, 0,4% за намален брой неутрофили, 0,3% за повишена креатин фосфокиназа в кръвта, 0,2% за намален брой бели кръвни клетки, 0,1% за повишена лактат дехидрогеназа в кръвта и 0,1% за повишен холестерол в кръвта.

Старческа възраст

Като цяло не се съобщава за различия по отношение на безопасността между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години). Данните от пациенти на 75 и повече години са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Позволява непрекъснато проследяване на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават стриктно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, инхибитори на PD-1/PD-L1 (рецептор за програмирана клетъчна смърт-1/лиганд на рецептора за програмирана клетъчна смърт-1)
АТС код: L01FF12.

Механизъм на действие

Серплулимаб (HLX10) е хуманизирано моноклонално IgG4 антитяло, което се свързва с рецептора за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1) и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2 лигандите. PD-1 рецепторът е отрицателен регулатор на активността на Т-клетките, за който е доказано, че участва в контрола на Т-клетъчните имунни отговори. Взаимодействието на PD-1 с PD-L1 и PD-L2 лигандите, които се експресират в антиген-представящите клетки, и могат да бъдат експресирани от тумори или други клетки в туморната микросреда, води до инхибиране на пролиферацията на Т-клетките и секрецията на цитокини. Серплулимаб усилва Т-клетъчните отговори, включително антитуморните отговори, чрез блокиране на PD-1 свързването към PD-L1 и PD-L2 лиганди.

Заемането на PD-1 рецептора от периферните Т-клетки и способността за освобождаване на интерлевкин-2 (IL-2) *in vitro* са изследвани в проучването фаза 1, включващо 29 пациенти китаецки с авансирал солиден тумор, на които са инжектирани единични и многократни дози (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) серплулимаб. Резултатът показва, че серплулимаб може стабилно да поддържа състоянието на насищане на заемането на рецепторите и трайно

функционално блокиране при доза от 0,3 mg/kg до 10 mg/kg на всеки 2 седмици.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на серплулимаб в комбинация с химиотерапия (карбоплатин плюс етопозид) за лечение от първа линия на ES-SCLC е оценена в ASTRUM-005 (NCT04063163), рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово клинично проучване фаза 3. Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (OS). Вторичните крайни точки за ефикасност са преживяемост без прогресия (PFS), честота на обективен отговор (ORR) и продължителност на отговора (DOR), оценени от независима комисия за рентгенографски преглед (IRRC) и изследователя въз основа на RECIST 1.1. Анализът на първичната крайна точка е извършен на 25 и 33 месеца от началото на клиничното изпитване. Схемите на лечение в проучването са разслепени след първичния анализ.

Проучването включва възрастни пациенти (на 18 години или по-възрастни) с ES-SCLC (според системата за стадиране на Групата за белодробни изследвания на администрацията на ветераните (Veterans Administration Lung Study Group, VALG), които не са били лекувани със системна терапия и имат скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациентите са изключени, ако са имали активни или нелекувани метастази в централната нервна система; активно автоимунно заболяване; прилагане на системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 14 дни преди първата доза.

Общо 585 пациенти са включени и рандомизирани (2:1) да получават лечение по една от схемите, описани в Таблица 3. Рандомизацията е стратифицирана по ниво на експресия на PD-L1 (отрицателна: туморен процент [TPS] < 1%, положителна: TPS ≥ 1% или не може да бъде оценена/липсва, измерено чрез PD-L1 IHC 22C3 pharmDx кит), мозъчни метастази (да спрямо не) и възраст (≥ 65 години спрямо < 65 години).

Таблица 3. Схеми на интравенозно лечение

Схема на лечение	Индукция (Четири 21-дневни цикъла)	Поддържащо лечение (21-дневни цикли)
А	Серплулимаб (4,5 mg/kg) ^а + карбоплатин (AUC=5, до 750 mg) ^б + етопозид (100 mg/m ²) ^{б,в}	Серплулимаб (4,5 mg/kg) ^а
Б	Плацебо + карбоплатин (AUC=5, до 750 mg) ^б + етопозид (100 mg/m ²) ^{б,в}	Плацебо

а. Серплулимаб се прилага до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

б. Карбоплатин и етопозид се прилагат до завършване на 4 цикъла или прогресиращо заболяване или неприемлива токсичност, което настъпи първо.

в. Етопозид се прилага на ден 1, 2 и 3 от всеки цикъл.

Характеристиките на изходно ниво са балансирани между рамената по лечението. Сред включените пациенти 68,5% са азиатци (401 пациенти), а 31,5% не са азиатци (184 пациенти) и всички са от бялата раса. Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 28-83), като 39,3% от пациентите са ≥ 65-годишна възраст и 1,9% от пациентите са ≥ 75-годишна възраст. 82,2% от пациентите са мъже. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е 0 (17,6%) или 1 (82,4%). 16,9% от пациентите са PD-L1 положителни (TPS ≥ 1%). 13,3% от пациентите имат анамнеза за мозъчни метастази.

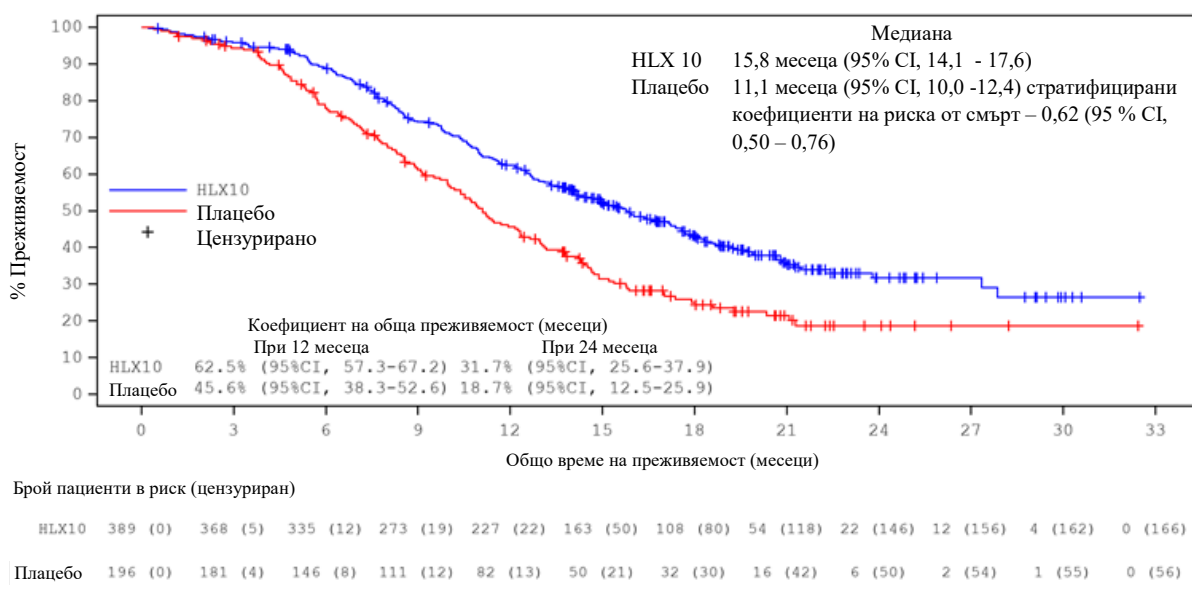
Към датата на заключение на данните за междинния анализ – 22 октомври 2021 г., когато са наблюдавани 66% от предварително определените събития, свързани с OS (дефинирани приблизително 226, действителни 246 събития, свързани с OS), медианата на продължителност на проследяване на преживяемостта на пациентите е 12,3 месеца. Резултатите за OS, PFS и ORR от междинния анализ са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4. Данни за ефикасност при първичния анализ (дата на заключване на данните: 22 октомври 2021 г.)

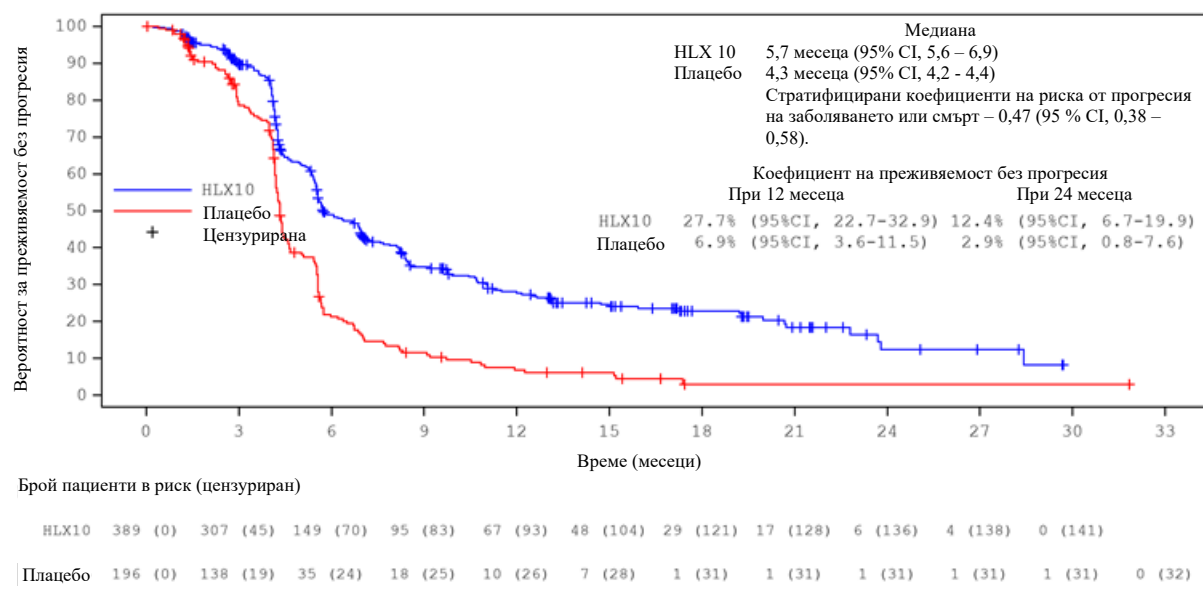
		Група А: (серплулимаб + карбоплатин + етопозид)	Група Б: (плацебо + карбоплатин + етопозид)
Брой на пациентите		389	196
Първична крайна точка			
OS	Брой пациенти със събития, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Медиана на OS (месеци)	15,4	10,9
	Коефициент на риск (95% CI)	0,63 (0,49-0,82)	
	p-стойност	< 0,001	
Вторични крайни точки			
PFS -IRRC според RECIST 1.1	Медиана на PFS (месеци)	5,7	4,3
	Коефициент на риск (95% CI)	0,48 (0,38-0,59)	
Потвърдена ORR	(%)	67,4%	58,7%
Средна DOR	Месеци (95% CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Актуализиран анализ след разслепяването, с по-голяма продължителност на проследяване (медиана: 19,7 месеца), е проведен към дата на заключване на данните 13 юни 2022 г., когато са наблюдавани 100% от предварително определените събития, свързани с OS (дефинирани приблизително 342, действителни 363 събития, свързани с OS). Медианата на OS е 15,8 месеца в групата на серпулимаб и 11,1 месеца в групата на плацебо. Стратифицираният HR (95% CI) е 0,62 (0,50, 0,76). Медианата на PFS според оценката на IRRC съгласно RECIST 1.1 е съответно 5,7 месеца и 4,3 месеца, със стратифициран HR (95% CI) 0,47 (0,38, 0,58). Резултатите за ефикасност от окончателния анализ са в съответствие с първичния анализ. Кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS от окончателния анализ са представени на Фигури 1 и 2.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в общата популация при актуализирания анализ (ITT) (дата на заключване на данни: 13 юни 2022 г.)



Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (RECIST 1.1) според IRRC в общата популация при актуализирания анализ (ITT) (дата на заключване на данните: 13 юни 2022 г.)



Имуногенност

Имуногенността на серплулимаб е оценена при 389 пациенти, лекувани със серплулимаб с доза 4,5 mg/kg Q3W в проучването ASTRUM-005. Седем пациенти (1,8 %) са били с положителен резултат за ADA при всяко посещение, от тях 6 пациенти (1,5 %) са били с положителен резултат за ADA, възникнали в хода на лечението, дефинирано като поне един положителен резултат за ADA след изходното ниво.

В проучването за повишаване на дозата и разширяване на обхвата на дозата HLX10-001, ADA са наблюдавани при 13 от 66 пациенти (19,7%).

Неутрализиращи антитела не са наблюдавани в нито едно от ключовите проучвания. Не са наблюдавани доказателства за въздействие на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността. Данните обаче са все още ограничени.

Пациенти в старческа възраст

В проучването ASTRUM 005 от 389 пациенти в групата на серплулимаб в общата популация 153 (39,3%) са на възраст ≥ 65 години. Не са наблюдавани общи разлики в ефикасността между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със серплулимаб във всички подгрупи на педиатричната популация за недребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на серплулимаб е изследвана при популационен фармакокинетичен (рорПК) анализ, който включва 1 144 пациенти с рак на белия дроб (включително ES-SCLC) и други видове солидни тумори от 8 проучвания. Пациентите са получавали серплулимаб

интравенозно като монотерапия или комбинирана терапия в дозовия диапазон от 0,3 до 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W и 400 mg Q4W. PK се описва чрез двукомпартиментен модел, с клирънс (CL), зависим от времето. Интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариация, CV) в CL и централния обем на разпределение (V_c) при основния модел е 25,8% и 15,4%. Средната стойност (CV) на наблюдаваната най-ниска концентрация в стационарно състояние при проучването ASTRUM-005 е 62,5 µg/ml (36,3%).

Абсорбция

Серпулимаб се прилага чрез интравенозна инфузия и поради това има незабавна и пълна бионаличност. Не са проучвани други пътища на въвеждане.

Разпределение

Въз основа на popPK анализ обемът на разпределение на серпулимаб е приблизително 5,73 l.

Биотрансформация

Метаболитният път за серпулимаб не е охарактеризиран. Очаква се серпулимаб да се катаболизира до малки пептиди и аминокиселини чрез основните процеси на разграждане на протеините.

Елиминиране

Въз основа на popPK анализ клирънсът на серпулимаб (CL) след първата доза е 0,225 l/ден. Клирънсът намалява с времето с максимум 30,5% (CV 26,3%), като след 106 дни се достига половината от максималния ефект. Полуживотът в стационарно състояние е приблизително 24,3 дни.

Линейност/нелинейност

Серпулимаб показва линейна фармакокинетика в дозовия диапазон от 0,3 до 10 mg/kg Q2W (включително фиксирани дози от 200 mg Q2W, 300 mg Q3W и 400 mg Q4W) както след еднократно, така и след многократно прилагане.

Специални популации

Не са провеждани конкретни проучвания при специални популации. PopPK анализ не предполага разлика в общия системен клирънс на серпулимаб въз основа на възрастта (23-83 години), расата (n=247 бели и n=895 азиатци) и скората за функционален статус по скалата на ECOG (0 или 1). Клирънсът на серпулимаб се увеличава с увеличаване на телесното тегло.

Бъбречно увреждане

Не е установен ефект на креатинина или креатининовия клирънс (CRCL) (Cockcroft-Gault) върху CL на серпулимаб въз основа на popPK анализ при пациенти с лека (CRCL=60-89 ml/min; n=448), умерена (CRCL=30-59 ml/min; n=102) и тежка (CRCL=15-29 ml/min; n=1) степен на бъбречно увреждане и нормална бъбречна функция (CRCL ≥ 90 ml/min, n=591). Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Не е установен ефект на ALT, AST или общия билирубин върху CL на серпулимаб въз основа на popPK анализ при пациенти с лека (BIL ≤ ULN и AST > ULN или BIL > 1 до 1,5 × ULN и всякаква стойност на AST; n=176) и умерена (BIL > 1,5 до 3 × ULN и всякаква стойност на AST; n=2) степен на чернодробно увреждане и нормална (BIL ≤ ULN и AST ≤ ULN; n=956)

чернодробна функция. Няма достатъчно данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане за препоръки за дозиране. Серплулимаб не е проучван при пациенти с тежка степен ($BIL > 3 \times ULN$ и всякаква стойност на AST) на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

В проучването за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци, третирани до 31 седмици, е наблюдавана висока честота на свързана с фармакологичното действие периваскуларна моноклеарна клетъчна инфилтрация в мозъчния хороиден плексус при доза 100 mg/kg. Нивото без наблюдавани нежелани реакции (NOAEL) в 31-седмичното проучване за токсичност е 50 mg/kg/седмица, което води до експозиция 36 пъти по-висока (изчислено чрез AUC_{0-1}) от експозицията при хора при доза 3 mg/kg на всеки две седмици.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност.

Смята се, че PD-1/PD-L1 пътът участва в поддържане на поносимостта към фетуса по време на бременността. В модели на бременност при мишки е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава поносимостта към фетуса и води до увеличаване на честотата на фетална загуба.

Две анти-PD-L1 моноклонални антитела са оценени при дългоопашати макаци за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието и е доказано, че причиняват преждевременно раждане, фетална загуба и преждевременна неонатална смърт, когато се прилагат на бременни маймуни.

Следователно потенциалните рискове от прилагането на серплулимаб по време на бременност включват повишена честота на аборти или мъртвородени. Въз основа на неговия механизъм на действие, феталната експозиция на серплулимаб може да повиши риска от развитие на имуномедиирани нарушения или промяна на нормалния имуен отговор и свързани с имунната система нарушения, които са съобщени при PD-1 нокаут мишки.

Генотоксичност и канцерогенност

Не са извършвани проучвания за оценка на генотоксичния или канцерогенния потенциал на серплулимаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат (E331)
Натриев хлорид
Манитол (E421)
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. HETRONIFLY не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти в една и съща интравенозна линия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C. 24-часовото съхранение може да включва до 6 часа при стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). При съхранение в хладилник флаконите и/или инфузионните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба.

6.4. Специални условия за съхранение

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

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат във флакон от 10 ml от прозрачно стъкло тип I със запушалка от хлоробутилова гума и капачка от алуминий и пластмаса, съдържащ 100 mg серплулимаб.

Опаковка по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне и прилагане

- По време на приготвянето на инфузията трябва да се осигури асептична работа.
- Не разклащайте флакона.
- Оставете флакона да се темперира до стайна температура (25°C или по-ниска)
- Преди приложение продуктът трябва да се провери визуално за наличие на частици или промяна на цвета. Концентратът е безцветен до бледожълт, бистър до слабо опалесциращ разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Потвърдете дозата и изчислете необходимия обем HETRONIFLY.
- Изтеглете обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съответстващ на обема на инфузионния продукт, от инфузионен сак, като използвате стерилна спринцовка, и го изхвърлете.
- Използвайте спринцовка, за да изтеглите необходимия обем HETRONIFLY от флакона и го инжектирайте в сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация в диапазона от 1,0 до 8,0 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- Приложете инфузионния разтвор интравенозно, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър 0,2 до 5,0 μm с ниска степен на свързване с протеини.
- Настройте началната скорост на инфузия на 100 ml на час (препоръчва се 25 капки в минута). Скоростта на инфузията може да се коригира, ако възникнат реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.2). Ако при първата инфузия няма нежелана реакция, свързана с инфузията, продължителността на последващото приложение може да бъде съкратена до 30 минути (± 10 минути).
- От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако не се използва веднага, разреденият разтвор може да се съхранява за 24 часа при 2°C до 8°C. 24-часовото съхранение може да включва до 6 часа при стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Ако се

съхраняват в хладилник, флаконите и/или инфузионните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба (вж. точка 6.3).

- В края на инфузията, инфузионната система се промива с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), в съответствие с рутинната оперативна процедура на болницата.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват в досието на пациента.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1870/001

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

Дата на първото разрешаване: 03 февруари 2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200,
Полша

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari, 32009,
Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

• **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, където HETRONIFLY се предлага на пазара, всички пациенти/болногледачи, които използват HETRONIFLY, да са снабдени с обучителен материал за пациента.

- **Съдържание на пакета с обучителен материал:**
 - Кратка характеристика на продукта/листовката (ще бъде предоставена по желание)
 - Карта на пациента
- **Рискове, обхванати от обучителния материал:**
 - Имуномедиирани нежелани реакции
 - Тежки реакции по време на инфузията

Обучителният материал включва информация за признаците и симптомите на имуносвързани нежелани реакции и реакции, свързани с инфузията, както и насоки за значението на наблюдението на пациентите и клиничното овладяване на тези събития. Материалът ще бъде предоставен на съответните медицински специалисти като пакет и пациентите ще получат своите материали чрез медицинския специалист.

ПРИЛОЖЕНИЕ III:
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НЕТRONIFLY 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
серплулимаб

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

Един ml концентрат съдържа 10 mg серплулимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, вода за инжекции.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
100 mg/10 ml
1 флакон

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

Интравенозно приложение след разреждане
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.
Само за еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1870/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

НЕТРОНИФЛЫ 10 mg/ml стерилен концентрат
серплюлимаб
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

HETRONIFLY 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор серплулимаб (serplulimab)

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

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява HETRONIFLY и за какво се използва

HETRONIFLY е противораково лекарство, което съдържа активното вещество серплулимаб. Това е моноклонално антитяло, вид протеин, който е предназначен да разпознава и да се прикрепя към специфична мишена в организма, наречена рецептор за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), който се намира на повърхността на Т и В клетките (видове бели кръвни клетки, които са част от имунната система, естествената защита на организма). Когато PD-1 се активира от ракови клетки, той може да изключи активността на Т-клетките. Като блокира PD-1, HETRONIFLY предотвратява изключването на Т-клетките, което помага на имунната система да се бори с рака.

HETRONIFLY се използва за лечение на възрастни с вид рак на белия дроб, наречен дребноклетъчен рак на белия дроб в екстензивен стадий (ES-SCLC). Той се използва, когато ракът:

- се е разпространил в белите дробове (или в други части на тялото) и
- не е бил лекуван преди това.

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на HETRONIFLY или защо това лекарство Ви е било предписано, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

HETRONIFLY ще се прилага в комбинация с химиотерапия. Важно е да прочетете и листовките за конкретните лекарства за химиотерапия, които може да получавате. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен HETRONIFLY

Не приемайте HETRONIFLY

Ако сте алергични към серпнулимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6.

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен HETRONIFLY.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи HETRONIFLY:

- ако имате автоимунно заболяване (заболяване, при което имунната система атакува собствените клетки на организма);
- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако имате увреждане на бъбреците;
- ако имате проблеми с белите дробове или дишането;
- ако сте имали трансплантация на орган;
- ако сте имали алергична реакция към други противоракови лекарства, които действат по същия начин (лечение с моноклонални антитела).

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи HETRONIFLY.

Когато Ви се прилага HETRONIFLY, може да получите някои сериозни нежелани реакции (вижте точка 4).

Ако имате някое от следните заболявания, обадете се или посетете Вашия лекар веднага. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, за да предотврати по-тежки усложнения и да облекчи симптомите Ви. Вашият лекар може да отложи следващата доза HETRONIFLY или да спре лечението Ви с HETRONIFLY.

Обърнете се към Вашия лекар незабавно, ако забележите някой от следните симптоми:

- възпаление на белите дробове: симптомите могат да включват нова или влошаваща се кашлица, задых или болка в гърдите;
- възпаление на черния дроб и жлъчните пътища: симптомите могат да включват гадене или повръщане, намалено чувство на глад, болка в дясната част на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите, сънливост, тъмна урина или кървене или образуване на синини по-лесно от нормалното;
- възпаление на червата, което може да включва диария или по-често от обичайното изхождане, черни, катранени, лепкави изпражнения или изпражнения с кръв или слуз, силна болка в корема или болезненост;
- възпаление на бъбреците: симптомите могат да включват намаляване на количеството урина, което отделяте;
- възпаление на кожата: симптомите могат да включват обрив, сърбеж, мехури по кожата или язви в устата или лигавиците на други органи;
- възпаление на жлезите (особено на щитовидната жлеза, надбъбречната жлеза, хипофизата и панкреаса): симптомите могат да включват ускорен сърдечен ритъм, прекомерна умора, наддаване на тегло или загуба на тегло, замаяност или припадък, косопад, усещане за студ, запек, главоболие, което не отминава или необичайни главоболия, коремна болка, гадене и повръщане;
- диабет тип 1: симптомите могат да включват висока кръвна захар, чувство на по-голям глад или жажда от обикновено, уриниране по-често от обикновено, учестено и дълбоко дишане, обърканост или сладка миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта;
- реакции, свързани с инфузията: симптомите могат да включват втрисане или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване, задых или хрипове, замаяност или треска;

- възпаление на сърдечния мускул: симптомите могат да включват болка в гърдите, задух или неравномерен сърдечен ритъм;
- възпаление или проблеми с мускулите: симптомите могат да включват мускулна болка, мускулна слабост или бърза умора;
- възпаление на мозъка (енцефалит): симптомите може да включват гърчове, главоболие, треска, втрисане, повръщане, обърканост и проблеми с паметта;
- възпаление на очите, което може да включва промени в зрението;
- нисък брой тромбоцити: симптомите могат да включват кървене (кървене от носа или венците) и/или синини.

Деца и юноши

Приложението на HETRONIFLY при лица на възраст под 18 години не се препоръчва. Това е така, защото няма информация колко добре действа в тази възрастова група.

Други лекарства и HETRONIFLY

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства без рецепта.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които отслабват имунната Ви система, като например производни на кортизона, като преднизон. Тези лекарства могат да повлияят на действието на HETRONIFLY. Въпреки това, след като се лекувате с HETRONIFLY, Вашият лекар може да Ви даде производни на кортизона, за да намали възможните нежелани реакции на HETRONIFLY. Производни на кортизона може също да Ви бъдат давани преди да получите HETRONIFLY в комбинация с химиотерапия за предотвратяване и/или лечение на гадене, повръщане и други нежелани реакции, причинени от химиотерапията.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, мислите, че е възможно да сте бременна или планирате да имате бебе, потърсете съвет от Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не трябва да използвате HETRONIFLY, ако сте бременна, освен ако Вашия лекар специално не Ви препоръча.

HETRONIFLY може да увреди Вашето неродено бебе.

Кърмене

Не е известно дали серпнулимаб преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар ще решите дали трябва да кърмите след получаване на серпнулимаб.

Шофиране и работа с машини

HETRONIFLY може да причини умора и други нежелани реакции. Не шофирайте и не използвайте машини, след като са Ви приложили HETRONIFLY, освен ако не сте сигурни, че се чувствате добре.

HETRONIFLY съдържа натрий

Това лекарство съдържа 22,5 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 10 ml. Това количество е еквивалентно на 1,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате HETRONIFLY

HETRONIFLY ще Ви се прилага в болница или клиника под наблюдението на лекар специалист.

Препоръчителната доза е 4,5 mg на килограм телесно тегло на всеки 3 седмици.

Вашият лекар ще Ви приложи HETRONIFLY чрез инфузия (вливане) във вената. Първата инфузия се прилага за период от около 1 час. Следващите инфузии се прилагат за период от 30 минути.

Ако сте използвали повече от необходимата доза HETRONIFLY

Липсва информация относно предозиране на серплулимаб. Това лекарство Ви се дава от опитен специалист. Вероятността от предозиране е малка. В случай на предозиране ще бъдете внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции. Вашият лекар ще започне подходящо лечение.

Ако сте пропуснали определения час за прилагане на HETRONIFLY

Много е важно да не пропускате доза от това лекарство. Ако пропуснете часа си, незабавно се обадете на Вашия лекар, за да го пренасрочите.

Ако сте спрели да получавате HETRONIFLY

Прекратяването на лечението може да спре действието на лекарството. Не спирайте лечението с HETRONIFLY, преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да познавате важните симптоми на възпалението.

HETRONIFLY действа върху имунната система и може да причини възпаление в някои части на тялото. Това може да предизвика сериозни увреждания на Вашия организъм. Някои възпалителни състояния може да са животозастрашаващи и да налагат лечение или спиране на HETRONIFLY (вижте точка 2).

Сериозни нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар веднага, ако забележите някой от следните сериозни симптоми. Те могат да бъдат признаци на сериозно състояние, което може да бъде фатално. Незабавното получаване на медицинско лечение може да помогне тези проблеми да не се задълбочат.

- възпаление на белите дробове (често): симптомите могат да включват нова или влошаваща се кашлица, задух или болка в гърдите;
- възпаление на черния дроб и жлъчните пътища (често): симптомите могат да включват гадене или повръщане, намален апетит, болка в дясната страна на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите, потъмняване на урината, или кървене или по-лесно посиняване от обичайно;
- възпаление на червата (нечесто): симптомите могат да включват диария или по-често от обичайното изхождане, черни, катранени, лепкави изпражнения или изпражнения с кръв или слуз, силна болка в корема или болезненост;
- възпаление на панкреаса (нечесто): симптомите може да включват коремна болка, гадене и повръщане;
- възпаление на сърдечния мускул (нечесто): симптомите могат да включват болка в гърдите, задух или неравномерен сърдечен ритъм;

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, които са съобщени при клинични изпитвания с пациенти, приемащи HETRONIFLY, в комбинация с химиотерапия:

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

- инфекция на белите дробове (пневмония)
- намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкоцити, неутрофили, лимфоцити), червените кръвни клетки (анемия) или тромбоцитите (тромбоцитопения)
- намалена активност на щитовидната жлеза (може да причини умора или наддаване на тегло) или свръхактивност на щитовидната жлеза
- кръвни изследвания, показващи високи нива на глюкоза (хипергликемия или захарен диабет)
- кръвни изследвания, показващи високи нива на пикочна киселина (хиперурикемия) или липиди (хиперлипидемия)
- кръвни изследвания, показващи отклонения в нивата на електролитите (калий, натрий, калций, магнезий, фосфат или хлорид)
- кръвни изследвания, показващи ниски нива на протеин (хипопротеинемия)
- намален апетит
- безсъние
- необичаен сърдечен ритъм
- кашлица
- гадене
- запек
- болка в корема
- диария
- повръщане
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза)
- обрив
- косопад
- болка в мускулите и костите
- треска
- слабост
- повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на пикочните пътища
- инфекция на горните дихателни пътища
- отклонения в показателите на кръвосъсирването
- реакция, свързана с инфузията
- възпаление на щитовидната жлеза, отклонения във функционалните показатели на щитовидната жлеза
- загуба на тегло
- ниски нива на кръвната захар
- увреждане на периферната нервна система, причиняващо изтръпване, замаяност, главоболие, нарушение на чувствителността (парестезия)
- равномерен сърдечен ритъм, при който сърцето бие по-бързо от нормалното, забавен сърдечен ритъм, проводни дефекти, сърдечна недостатъчност, повишено ниво на вещества в мозъка (натриуретичен пептид), което може да е признак на сърдечна недостатъчност
- високо кръвно налягане, възпаление на кръвоносните съдове
- възпаление на лигавицата на устата, нарушено храносмилане, затруднено преглъщане, раздуване на корема, гатроинтестинални нарушения
- повишени нива на билирубин в кръвта (продукт от разграждането на хемоглобина)
- сърбеж, възпаление на кожата, прекомерно изпотяване
- ставна болка (артралгия), болка в ръцете или краката, мускулно-скелетен дискомфорт
- глюкоза в урината, наличие на белтък в урината, положителен резултат за червени или бели кръвни клетки в урината, бъбречно увреждане

- повишено ниво на урея или на креатинин в кръвта
- чувство на умора, общ дискомфорт, подуване
- повишено ниво на миокарден некротичен маркер (тропонин), миоглобин или креатин фосфокиназа в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- тежка инфекция, инфекция на кожата, инфекция на червата, инфекция на устните, инфекция на мозъка и мозъчната обвивка, причинена от вируса на херпес симплекс
- възпаление на лимфните възли
- анафилактична реакция
- намалена секреция на хормони, произвеждани от надбъбречните жлези, други нарушения на щитовидната жлеза, свръхактивност на надбъбречните жлези, възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка
- отклонение в нивата на липопротеините в кръвта
- възпаление на мозъка, невротоксичност, болест на движението, нарушена двигателна функция
- замъглено зрение
- заболяване на сърдечния мускул, намаляване на притока на кръв към сърдечния мускул (миокардна исхемия), тъканна миокардна исхемия, събиране на течност в перикарда, повишено ниво на миокарден некротичен маркер
- сухота в устата, възпаление на стомаха, кървене от венците
- удебелена, понякога люспеста кожа, промени в цвета на кожата, суха кожа
- автоимунно възпаление на мускулите (автоимунен миозит), възпаление на ставите
- втрисане

Нежелани реакции, съобщавани с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- възпаление на мускулите (миозит)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате HETRONIFLY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

Продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Разределеният разтвор не трябва да се замразява. Ако не се използва веднага, за разределения разтвор е доказана стабилност за 24 часа в хладилник (2°C до 8°C), което може да включва до 6 часа при стайна температура (при или под 25°C).

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли лекарствата, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазването на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа HETRONIFLY

Активното вещество е серплулимаб.

Всеки ml концентрат съдържа 10 mg серплулимаб. Един флакон 10 ml съдържа 100 mg серплулимаб.

Другите съставки са лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев хлорид (вижте точка 2: HETRONIFLY съдържа натрий), манитол, полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда HETRONIFLY и какво съдържа опаковката

HETRONIFLY е концентрат за инфузионен разтвор, който се предлага в стъклен флакон с гумена запушалка. Флаконът съдържа 10 mg/ml серплулимаб. Концентратът е безцветна до бледожълта, бистра до слабо опалесцентна течност. Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200,
Полша

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari, 32009,
Гърция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

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

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

Приготвяне и приложение на инфузията

По време на приготвянето на инфузията трябва да се осигури асептична работа.

- Не разклащайте флакона.

- Оставете флакона да се темперира до стайна температура (25°C или по-ниска)
- Преди приложение продуктът трябва да се провери визуално за наличие на частици или промяна на цвета. Концентратът е безцветен до бледожълт, бистър до слабо опалесциращ разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Потвърдете дозата на продукта и изчислете необходимия обем HETRONIFLY.
- Изтеглете обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съответстващ на обема на инфузионния продукт, от инфузионен сак, като използвате стерилна спринцовка, и го изхвърлете.
- Използвайте спринцовка, за да изтеглите необходимия обем HETRONIFLY от флакона и да го инжектирате в сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционния разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация в диапазона от 1,0 до 8,0 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- Приложете инфузионния разтвор интравенозно, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър 0,2 до 5,0 µm с ниска степен на свързване с протеини.
- Настройте началната скорост на инфузия на 100 ml на час (препоръчва се 25 капки в минута). Скоростта на инфузията може да се коригира, ако се появят реакции, свързани с инфузията. Ако при първата инфузия няма нежелана реакция, свързана с инфузията, продължителността на последващото приложение може да бъде съкратена до 30 минути (± 10 минути).
- От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако не се използва веднага, разреденият разтвор може да се съхранява за 24 часа при 2°C до 8°C. 24-часовото съхранение може да включва до 6 часа при стайна температура (≤ 25°C). Ако се съхраняват в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да бъдат оставени да достигнат стайна температура преди употреба.
- В края на инфузията, инфузионната система се промива с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) съгласно рутинната оперативна процедура на болницата.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват в досието на пациента.

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