

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg serplulimabu.

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje 100 mg serplulimabu.

Serplulimab je humanizovaná protilátka (izotyp IgG4/kappa se stabilizující změnou sekvence v pantové oblasti) produkovaná v ovariálních buňkách křečika čínského technologií rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 0,98 mmol (22,5 mg) sodíku a 2,0 mg polysorbátu 80 (E 433).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Bezbarvý až světle žlutý, čirý až slabě opalizující roztok, pH 5,2–5,8, osmolalita přibližně 280–340 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Malobuněčný karcinom plic (SCLC, small cell lung cancer)

HETRONIFLY v kombinaci s karboplatinou a etoposidem je indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v extenzivním stádiu (ES-SCLC).

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC, non-small cell lung carcinoma)

HETRONIFLY v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem je indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s neskvamózním NSCLC bez pozitivních mutací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají:

- lokálně pokročilý NSCLC a kteří nejsou vhodnými kandidáty na chirurgickou léčbu či radioterapii, nebo
- metastazující NSCLC.

HETRONIFLY v kombinaci s karboplatinou a nab-paklitaxelem je indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic.

Spinocelulární karcinom jícnu (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma)

HETRONIFLY v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny je indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým, recidivujícím nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 5 .

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou rakoviny.

Testování na PD-L1

Pokud je to v indikaci stanoveno, mají být pacienti k léčbě přípravkem HETRONIFLY vybíráni na základě nádorové exprese PD-L1 hodnocené pomocí IVD s označením CE pro odpovídající zamýšlený účel. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, má se použít alternativní validovaný test (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkování

Malobuněčný karcinom plic (SCLC)

Doporučená dávka v indukční i udržovací fázi je 4,5 mg serplulimabu/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Během indukční fáze (4 cykly) se karboplatina podává 1. den a etoposid 1., 2. a 3. den každého 3týdenního cyklu.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Doporučená dávka serplulimabu k léčbě neskvamózního NSCLC v indukční i udržovací fázi je 4,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Během indukční fáze (4 cykly) se karboplatina a pemetrexed podávají 1. den každého 3týdenního cyklu. Během udržovací fáze se v podávání pemetrexedu pokračuje podle uvážení lékaře.

Doporučená dávka serplulimabu k léčbě skvamózního NSCLC v indukční i udržovací fázi je 4,5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Během indukční fáze (4–6 cyklů) se karboplatina podává 1. den a nab-paklitaxel 1., 8. a 15. den každého 3týdenního cyklu.

Spinocelulární karcinom jícnu (OSCC)

Doporučená dávka v indukční i udržovací fázi je 3,0 mg serplulimabu /kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Během indukční fáze se cisplatina podává 1. den každého 2týdenního cyklu po dobu až 8 cyklů a fluoruracil 1. den každého 2týdenního cyklu po dobu až 12 cyklů.

Pro použití v kombinaci viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro souběžnou léčbu.

Odložení dávky nebo přerušení léčby (viz též bod 4.4)

Zvyšování nebo snižování dávky přípravku HETRONIFLY se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být vyžadováno přerušení nebo ukončení léčby. Vysazení dávky po dobu až 12 týdnů z důvodu snášenlivosti je přijatelné (viz bod 4.4).

Doporučená léčba imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků je popsána v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené úpravy léčby

Nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby [#]
Imunitně zprostředkované onemocnění plic	Stupeň 2	Přerušit, dokud nežádoucí účinky neustoupí nebo se nezlepší na stupeň 1
	Stupeň 3 nebo 4 nebo opakující se stupeň 2	Trvale vysadit
Imunitně zprostředkovaná kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Přerušit, dokud nežádoucí účinky neustoupí nebo se nezlepší na stupeň 1
	Stupeň 4 nebo opakující se stupeň 3	Trvale vysadit
Imunitně zprostředkovaná hepatitida	Stupeň 2 s hodnotami AST nebo ALT > 3 až 5krát ULN nebo celkového bilirubinu > 1,5 až 3krát ULN	Přerušit, dokud nežádoucí účinky neustoupí nebo se nezlepší na stupeň 1
	Stupeň 3 nebo 4 s hodnotami AST nebo ALT > 5krát ULN nebo celkového bilirubinu > 3krát ULN [†]	Trvale vysadit
Imunitně zprostředkovaná nefritida a renální insuficience	Zvýšení sérového kreatininu stupně 2	Přerušit, dokud nežádoucí účinky neustoupí nebo se nezlepší na stupeň 1
	Zvýšení sérového kreatininu stupně 3 nebo 4	Trvale vysadit
Imunitně zprostředkovaná endokrinopatie	Symptomatická Hypotyreóza stupně 2 nebo 3, Hypertyreóza stupně 2 nebo 3, Hypofyzitida stupně 2 nebo 3, Adrenální insuficience stupně 2, Hyperglykemie stupně 3 nebo diabetes mellitus 1. typu	Přerušit, dokud symptomy nevymizí a není dokončena léčba kortikosteroidy. Léčba má pokračovat za přítomnosti hormonální substituční terapie, dokud nevymizí veškeré symptomy
	Hypotyreóza stupně 4 Hypertyreóza stupně 4 Hypofyzitida stupně 4 Adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 Hyperglykemie stupně 4	Trvale vysadit
Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky	Stupeň 3	Přerušit, dokud nežádoucí účinky neustoupí nebo se nezlepší na stupeň 1
	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN) stupně 4	Trvale vysadit
Imunitně zprostředkované další nežádoucí účinky	Myasthenia gravis stupně 2 / myastenický syndrom * Zvýšení sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 Pankreatitida stupně 2 nebo 3 Myokarditida stupně 2* Ostatní imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 2 nebo 3, které nastanou poprvé Snížený počet trombocytů (trombocytopenie) nebo počet leukocytů stupně 3	Přerušit, dokud nežádoucí účinky neustoupí nebo se nezlepší na stupeň 1
	Myasthenia gravis stupně 3 nebo 4 / myastenický syndrom	Trvale vysadit

Nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby [#]
	Pankreatitida stupně 4 nebo opakující se pankreatitida jakéhokoli stupně Myokarditida stupně 3 nebo 4 Encefalitida stupně 3 nebo 4 Ostatní imunitně zprostředkované nežádoucí účinky stupně 4, které nastanou poprvé Snížený počet trombocytů (trombocytopenie) nebo počet leukocytů stupně 4 nebo opakujícího se stupně 3	
Reakce související s infuzí	Stupeň 2	Snížit rychlost infuze na polovinu nebo ji přerušit. Léčba může být obnovena po vyřešení příhody
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale vysadit

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu se Společnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky verze 5.0 Národního onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Serplulimab musí být trvale vysazen v případě jakýchkoli imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 3, které se opakují, a v případě jakýchkoli imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 4, s výjimkou endokrinopatií, které jsou mírněny substitučními hormony (viz body 4.4 a 4.8).

[†]: ALT, alaninaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horní hranice normálních hodnot.

^{*}: Bezpečnost opakované léčby serplulimabem u pacientů, kteří prodělali imunitně zprostředkovanou myasthenii gravis / myastenický syndrom nebo myokarditidu, není jasná.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (CRCL = 60–89 ml/min) nebo středně těžkou (CRCL = 30–59 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Pro pacienty s těžkou (CRCL = 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin není k dispozici dostatek údajů a nelze učinit žádné doporučení pro dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin > 1 až $1,5 \times$ ULN a jakákoli AST) není nutná úprava dávkování. Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin $> 1,5$ až $3 \times$ ULN a jakákoli AST) není k dispozici dostatek údajů a pro těžkou poruchu funkce jater (bilirubin $> 3 \times$ ULN a jakákoli AST) nejsou k dispozici žádné údaje. Pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nelze učinit žádné doporučení pro dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití serplulimabu u pediatrické populace.

Způsob podání

HETRONIFLY je určen k intravenóznímu podání.

Počáteční rychlost infuze má být nastavena na 100 ml za hodinu. Pokud je první infuze dobře snášena, lze všechny následující infuze zkrátit na 30 minut ($\pm$ 10 minut).

Při podávání v kombinaci s chemoterapií má být HETRONIFLY podán jako první a chemoterapie má následovat ve stejný den. Pro každou infuzi použijte samostatný infuzní vak.

HETRONIFLY se nesmí podávat jako intravenózní injekce technikou push nebo bolus.

Celková požadovaná dávka přípravku HETRONIFLY musí být naředěna injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (viz bod 6.6).

Pokyny k ředění a manipulaci s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hodnocení stavu PD-L1

Při hodnocení stavu nádoru z hlediska exprese PD-L1 je důležité použít dobře validovanou metodu, aby se minimalizovalo riziko falešně negativních nebo falešně pozitivních výsledků.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

U pacientů užívajících serplulimab se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních případů (viz bod 4.8). Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků vyskytujících se během léčby byla reverzibilní a zvládnuta přerušением léčby, podáváním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou péčí (viz bod 4.2). Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se také objevily až 3,6 měsíce po poslední dávce. Mohou se současně vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jednu orgánovou soustavu.

Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky má být zajištěno odpovídající vyhodnocení k potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Na základě závažnosti nežádoucího účinku je třeba léčbu přerušit a podat kortikosteroidy. U většiny imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 2 a některých specifických imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 má být podávání přerušeno až do zotavení nebo zlepšení na stupeň 1. Serplulimab musí být trvale vysazen v případě jakýchkoli imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 4 a některých specifických imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 3. V případě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 3, 4 a některých specifických imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 2 (např. imunitně zprostředkovaná pneumonitida, imunitně zprostředkovaná myokarditida), se mají podávat kortikosteroidy (1–2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu) a další symptomatická léčba podle klinických příznaků až do zotavení nebo zlepšení na stupeň 1. Po zlepšení na stupeň $\leq$ 1 má být zahájeno snižování kortikosteroidů a má se v něm pokračovat alespoň 1 měsíc. Rychlé snižování může vést ke zhoršení nebo opakování nežádoucího účinku. Pokud navzdory užívání kortikosteroidů dojde ke zhoršení nebo nedojde ke zlepšení, má být přidána imunosupresivní léčba, která není kortikosteroidní (např. infliximab).

Imunitně zprostředkované onemocnění plic

U pacientů užívajících HETRONIFLY byla hlášena imunitně zprostředkovaná pneumonitida, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat známky a symptomy imunitně zprostředkované pneumonitidy, jako jsou radiografické změny (např. ohniskové opacity mléčného skla, nerovnoměrné filtráty), dyspnoe a hypoxie. Při podezření na imunitně zprostředkovanou pneumonitidu má být toto onemocnění potvrzeno rentgenovým snímkem a mají být vyloučeny jiné příčiny. Úprava léčby viz bod 4.2.

Imunitně zprostředkovaná kolitida

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena imunitně zprostředkovaná kolitida, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat známky a symptomy imunitně zprostředkované kolitidy, jako je bolest břicha, průjem, hlen nebo krev ve stolici. Mají být vyloučeny infekce a jiné etiologie související s onemocněním. Úprava léčby viz bod 4.2. Má se vzít v úvahu potenciální riziko gastrointestinální perforace a v případě potřeby potvrdit radiografickým snímkem a/nebo endoskopií.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena imunitně zprostředkovaná hepatitida, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů se mají pravidelně (každý měsíc) sledovat změny jaterních funkcí a klinické známky a symptomy imunitně zprostředkované hepatitidy, jako je zvýšení aminotransferázy a celkového bilirubinu. Mají být vyloučeny infekce a etiologie související s onemocněním. Pokud se vyskytne imunitně zprostředkovaná hepatitida, má se zvýšit frekvence jaterních testů. Úprava léčby viz bod 4.2.

Imunitně zprostředkovaná nefritida a renální insuficience

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena imunitně zprostředkovaná nefritida a renální insuficience (viz bod 4.8). U pacientů se mají pravidelně (každý měsíc) sledovat změny renální funkce a klinické známky a symptomy imunitně zprostředkované nefritidy a renálních insuficiencí. Pokud se vyskytne imunitně zprostředkovaná nefritida, má se zvýšit frekvence testů funkce ledvin. Většina pacientů má asymptomatické zvýšení sérového kreatininu. Mají být vyloučeny etiologie související s onemocněním. Úprava léčby viz bod 4.2.

Imunitně zprostředkovaná endokrinopatie

Onemocnění štítné žlázy

U pacientů užívajících serplulimab byly nahlášeny poruchy štítné žlázy, včetně hypertyreózy, hypotyreózy a tyreoiditidy (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat změny funkce štítné žlázy a klinické známky a symptomy poruch štítné žlázy. U symptomatické hypotyreózy stupně 2 nebo 3 má být serplulimab vysazen a podle potřeby má být zahájena hormonální substituce štítné žlázy. U symptomatické hypertyreózy stupně 2 nebo 3 má být serplulimab vysazen a podle potřeby má být zahájena léčba tyreostatiky. Při podezření na akutní zánět štítné žlázy má být serplulimab vysazen a má být zahájena hormonální léčba. Léčba může být obnovena, když jsou symptomy hypotyreózy nebo hypertyreózy pod kontrolou a funkce štítné žlázy se zlepší. V případě život ohrožující hypertyreózy nebo hypotyreózy musí být serplulimab trvale vysazen. Aby byla zajištěna náležitá hormonální substituce, má se funkce štítné žlázy nepřetržitě sledovat (viz bod 4.2).

Poruchy hypofýzy

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena hypofyzitida (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a symptomy hypofyzitidy a mají být vyloučeny jiné příčiny. U symptomatické hypofyzitidy stupně 2 nebo 3 má být serplulimab vysazen a podle potřeby má být zahájena hormonální substituce. Při podezření na akutní hypofyzitidu se má zahájit léčba kortikosteroidy. V případě život ohrožující hypofyzitidy stupně 4 musí být serplulimab trvale vysazen (viz bod 4.2).

Adrenální nedostatečnost

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena adrenální insuficience (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a symptomy a mají být vyloučeny jiné příčiny. U adrenální insuficience stupně 2 má být serplulimab vysazen a podle potřeby má být zahájena hormonální substituce. V případě život ohrožující adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 musí být serplulimab trvale vysazen. Aby byla zajištěna náležitá hormonální substituce, mají se funkce nadledvin a hladina hormonů nepřetržitě sledovat (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena hyperglykemie nebo diabetes mellitus 1. typu (viz bod 4.8). U pacientů má být sledována hladina glukózy v krvi a související klinické známky a symptomy. Podle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulínem. V případě diabetu mellitu 1. typu se špatnou regulací hladiny glukózy v krvi má být serplulimab vysazen a má být zahájena substituční léčba inzulínem, dokud se symptomy nezlepší. V případě život ohrožujícího diabetu mellitu 1. typu stupně 4 musí být serplulimab trvale vysazen. Aby byla zajištěna náležitá substituce inzulínu, mají se hladiny glukózy v krvi nepřetržitě sledovat (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky

U pacientů užívajících serplulimab byly hlášeny imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky (viz bod 4.8). V případě vyrážky stupně 1 nebo 2 lze pokračovat v podávání serplulimabu a lze podat symptomatickou léčbu nebo léčbu lokálními kortikosteroidy. V případě vyrážky stupně 3 má být serplulimab vysazen a má se podat symptomatická léčba nebo léčba lokálními kortikosteroidy. V případě vyrážky stupně 4, Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) nebo toxické epidermální nekrolýzy (TEN) má být serplulimab trvale vysazen (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná pankreatitida

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena imunitně zprostředkovaná pankreatitida, včetně zvýšení hladin sérové amylázy, lipázy a fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat změny sérové lipázy a amylázy (na začátku léčby, pravidelně během léčby a podle indikace na základě klinického hodnocení) a klinické známky a symptomy pankreatitidy. V případě zvýšení hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 a pankreatitidy stupně 2 nebo 3 má být serplulimab vysazen. V případě pankreatitidy stupně 4 nebo opakující se pankreatitidy jakéhokoli stupně má být serplulimab trvale vysazen (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná myokarditida

U pacientů užívajících serplulimab byla hlášena imunitně zprostředkovaná myokarditida, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány klinické známky a symptomy myokarditidy. Při podezření na imunitně podmíněnou myokarditidu má být toto onemocnění potvrzeno vyšetřením myokardiálních enzymů a mají být vyloučeny jiné příčiny. V případě myokarditidy stupně 2 má být serplulimab vysazen a má se podat léčba kortikosteroidy. Bezpečnost opětovného zahájení léčby serplulimabem u pacientů, kteří dříve prodělali imunitně zprostředkovanou myokarditidu, je nejasná. Před opětovným zahájením léčby serplulimabem u pacientů s předchozí myokarditidou stupně 2 se doporučuje multidisciplinární debata a rozhodnutí má být založeno na různých klinických faktorech, včetně stupně zotavení srdce, onkologické odpovědi na léčbu, dostupnosti alternativní onkologické léčby a prognózy. V případě myokarditidy stupně 3 nebo 4 musí být serplulimab trvale vysazen a má se zahájit léčba kortikosteroidy. Jakmile je stanovena diagnóza myokarditidy, má být serplulimab dočasně nebo trvale vysazen. V případě myokarditidy jakéhokoli stupně mají být důkladně sledovány myokardiální enzymy a srdeční funkce (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná uveitida

Pokud se současně vyskytnou uveitida a další imunitně podmíněné nežádoucí účinky, jako je Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom, má se podávat systémová léčba kortikosteroidy coby prevence trvalé slepoty.

Imunitně zprostředkované další nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku serplulimabu se mohou vyskytnout další potenciální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky. U pacientů léčených serplulimabem byly při klinických testech bez ohledu na dávky a typy nádorů pozorovány další fatální a život ohrožující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: trombocytopenie, akutní koronární syndrom, infarkt myokardu, imunitně podmíněná encefalitida, myasthenia gravis a myastenický syndrom (viz bod 4.8). Pacienti mají být upozorněni na příznaky myasthenia gravis a myastenických syndromů (např. svalovou slabost a snadnou únavu) a mají být poučeni, aby v případě výskytu příznaků okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

V případě dalších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků má být provedeno adekvátní vyšetření k potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Na základě závažnosti nežádoucích účinků má být serplulimab v případě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 2 nebo 3, které se vyskytnou poprvé, vysazen. V případě opakujících se nežádoucích účinků stupně 3 (kromě endokrinopatií) a imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 4 musí být serplulimab trvale vysazen. Léčbu kortikosteroidy lze zahájit podle klinické indikace (viz bod 4.2).

Reakce související s infuzí

U pacientů užívajících serplulimab byly hlášeny reakce související s infuzí. U pacientů mají být sledovány klinické známky a symptomy reakcí souvisejících s infuzí. U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 1 se může v léčbě pokračovat za pečlivého sledování. U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 2 má být snížena rychlost infuze nebo má být přerušena léčba. Lze zvážit antipyretika a antihistaminika. Jsou-li reakce související s infuzí stupně 2 pod kontrolou, může být léčba serplulimabem za pečlivého sledování obnovena. V případě reakcí souvisejících s infuzí stupně ≥ 3 má být infuze okamžitě zastavena, léčba má být trvale vysazena a má být podána vhodná léčba (viz bod 4.2).

Pacienti vyloučení z klinických studií

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s následujícími onemocněními: pacienti s aktivním nebo předchozím zdokumentovaným autoimunitním onemocněním, pacienti s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B či C, infekcí HIV, nebo pacienti, kteří během 28 dní před podáním serplulimabu dostali živou oslabenou vakcínu, pacienti s jakoukoli aktivní infekcí vyžadující systémovou protiinfekční léčbu během 14 dnů před první dávkou, anamnéza pneumonitidy nebo intersticiálního plicního onemocnění, pacienti s aktivními mozgovými metastázami, anamnéza významného kardiovaskulárního onemocnění (např. infarkt myokardu v průběhu půl roku), anamnéza hypersenzitivity na jinou monoklonální protilátku, systémově užívané imunosupresivní léčivé přípravky během 2 týdnů před podáním serplulimabu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,98 mmol (nebo 22,5 mg) sodíku v 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80 (E 433) v 10ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Pokyny pro ředění a manipulaci s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

Karta pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby serplulimabem. Ke každému receptu bude pacientovi vydána karta pacienta.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie vzájemných lékových interakcí nebyly provedeny. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léčiva, neočekává se, že by inhibice ani indukce těchto enzymů souběžně podávanými léčivými přípravky ovlivňovaly farmakokinetiku přípravku HETRONIFLY.

Před zahájením léčby serplulimabem se má zamezit užívání systémově užívaných kortikosteroidů nebo imunosupresiv z důvodu jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou a účinností. Systémově užívané kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze použít k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po zahájení léčby serplulimabem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 6 měsíců po poslední dávce serplulimabu užívat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o použití serplulimabu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice PD-1 dráhy způsobuje embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že lidský IgG prochází placentární bariérou a serplulimab je IgG4; má tedy potenciál k přenosu z matky na vyvíjející se plod. Serplulimab se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se serplulimab vylučuje do lidského mléka. Je známo, že lidské IgG jsou během prvních několika dnů po porodu vylučovány do mateřského mléka, což se brzy snižuje na nízké koncentrace; v důsledku toho nelze během tohoto krátkého období vyloučit riziko pro kojené dítě. Později během kojení by serplulimab mohl být užíván, pokud je to klinicky nutné.

Fertilita

Studie hodnotící fertilitu nebyly provedeny. Účinek serplulimabu na mužskou a ženskou fertilitu tedy není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Serplulimab má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům, jako je únava (viz bod 4.8), má být pacientům doporučeno, aby byli při řízení nebo obsluze strojů opatrní, dokud si nejsou jisti, že je serplulimab nepříznivě neovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost serplulimabu v kombinaci s chemoterapií je založena na sloučených údajích od 1 343 pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly anémie (80,2 %), neutropenie (74,5 %), leukopenie (71,6 %), trombocytopenie (53,8 %), nauzea (44,4 %), snížená chuť k jídlu (36,0 %), alopecie (33,6 %), hypoproteinemie (31,3 %), astenie (29,9 %) a zvracení (28,2 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie (46,2 %), leukopenie (27,3 %), anémie (25,8 %), trombocytopenie (15,3 %), hyponatremie (6,9 %) a pneumonie (5,6 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly trombocytopenie (8,4 %), pneumonie (6,6 %), neutropenie (6,0 %), leukopenie (5,9 %), anémie (4,5 %) a pneumonitida (3,3 %).

Nejčastějšími imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky byly hypotyreóza (11,5 %), imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky (7,6 %), hypertyreóza (7,1 %), imunitně zprostředkované onemocnění plic (5,5 %), abnormální funkce jater (3,2 %), imunitně zprostředkovaná nefritida a porucha funkce ledvin (3,1 %) a imunitně zprostředkovaná kolitida (1,6 %).

Serplulimab byl z důvodu nežádoucích účinků vysazen u 8,1 % pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby byla pneumonitida (1,6 %) a pneumonie (1,3 %).

Tabulka obsahující seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené při klinických hodnoceních a po zkušenostech s uvedením na trh jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti (viz tabulka 2). Není-li uvedeno jinak, jsou četnosti nežádoucích účinků založeny na četnostech nežádoucích účinků ze všech příčin identifikovaných v klinických hodnoceních, při kterých byl podáván 1 343 pacientům serplulimab v kombinaci s chemoterapií. Pro informace týkající se hlavních charakteristik pacientů v pivotních klinických hodnoceních viz bod 5.1.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky u pacientů léčených serplulimabem*

	Serplulimab v kombinaci s chemoterapií
Infekce a infestace	
Velmi časté	pneumonie ^a
Časté	infekce močových cest ^b , infekce dýchacích cest ^c , kožní infekce
Méně časté	septický šok
Vzácné	gastrointestinální infekce, herpetická meningoencefalitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, lymfopenie
Časté	abnormální funkční koagulační test ^d , granulocytopenie, febrilní neutropenie
Vzácné	lymfadenitida
Poruchy imunitního systému	

Časté	reakce související s infuzí ^e
Méně časté	anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	
Velmi časté	hypotyreóza ^f , hypertyreóza ^g , hyperglykemie nebo diabetes mellitus 1. typu ^h
Časté	tyreoiditida ⁱ
Méně časté	adrenální insuficience ^j , jiné poruchy štítné žlázy ^k , hypofyzitida, abnormální test funkce štítné žlázy ^l , hypoparatyreóza
Vzácné	hyperadrenokorticismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	hyperlipidemie, snížená chuť k jídlu, hypoproteinemie, hyperurikemie, elektrolytová nerovnováha ^m , snížení tělesné hmotnosti
Časté	hypoglykemie
Méně časté	abnormální lipoprotein
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	nespavost
Poruchy nervového systému	
Časté	parestezie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie ⁿ
Méně časté	vertigo, imunitně podmíněná encefalitida ^o , neurotoxicita, cévní mozková příhoda, porucha chuti, porucha paměti
Vzácné	motorická dysfunkce, myasthenia gravis, myastenický syndrom
Poruchy oka	
Méně časté	rozmazané vidění, keratitida, konjunktivitida
Srdeční poruchy	
Velmi časté	arytmie ^p
Časté	sinusová tachykardie, poruchy přenosů ^q , sinusová bradykardie, srdeční selhání ^r , zvýšený troponin, poškození myokardu
Méně časté	ischemie myokardu, perikardiální výpotek, myokarditida
Vzácné	kardiomyopatie
Cévní poruchy	
Časté	hypertenze, vaskulitida, hypotenze
Méně časté	žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	kašel, bolest na hrudi
Časté	pneumonitida ^s , dušnost, dysfonie, plicní embolie
Méně časté	respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	nauzea, zácpa, průjem, zvracení
Časté	dysfagie, bolest břicha, flatulence, gastrointestinální poruchy ^t , stomatitida, dyspepsie, sucho v ústech, gastritida
Méně časté	enteritida ^u , imunitně podmíněná pankreatitida, krvácení dásní, ezofagitida, žaludeční vřed
Poruchy jater a žlučových cest	

Velmi časté	zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza
Časté	zvýšená gamaglutamyltransferáza, hyperbilirubinemie, poškození jater ^v
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka ^w , alopecie
Časté	pruritus, dermatitida ^x
Méně časté	porucha pigmentace, psoriáza, suchá kůže, hyperhidróza
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest
Časté	artritida
Vzácné	myositida ^y
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	přítomnost bílkovin v moči, zvýšený kreatinin v krvi
Časté	zvýšení dusíku močoviny v krvi, hematurie, poškození ledvin ^z
Méně časté	dysurie, polakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	pyrexie, astenie
Časté	malátnost, edém
Méně časté	zimnice
Vyšetření	
Časté	zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený myoglobin v krvi, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšená amyláza
Méně časté	zvýšená lipáza

* Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 2 nemusí být plně způsobené samotným serplulimabem, ale mohou k nim přispívat základní onemocnění nebo jiné léčivé přípravky užívané v kombinaci s ním.

Následující pojmy představují skupinu souvisejících případů, které popisují spíše zdravotní stav než jednotlivý případ:

- a. Zahrnuje pneumonii, plicní absces.
- b. Zahrnuje infekci močových cest, asymptomatickou bakteriurii, přítomnost leukocytů v moči.
- c. Zahrnuje infekci horních cest dýchacích, faryngotonzilitidu, tonzilitidu, onemocnění podobné chřipce, infekci dolních cest dýchacích.
- d. Zahrnuje prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, zkrácený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, snížený mezinárodní normalizovaný poměr, zvýšenou hladinu protrombinu, koagulopatii, hyperkoagulaci.
- e. Zahrnuje přecitlivělost na lék, reakci související s infuzí.
- f. Zahrnuje hypotyreózu, zvýšený hormon stimulující štítnou žlázu v krvi, snížený volný tyroxin, snížený tyroxin, centrální hypotyreózu, snížený trijodthyronin, snížený volný trijodthyronin, imunitně zprostředkovanou hypotyreózu.
- g. Zahrnuje hypertyreózu, snížený hormon stimulující štítnou žlázu v krvi, zvýšený tyroxin, zvýšený trijodthyronin, zvýšený volný trijodthyronin, zvýšený volný tyroxin, imunitně zprostředkovanou hypertyreózu.

- h. Zahrnuje hyperglykemii, diabetes mellitus 1. typu, zvýšenou hladinu glukózy v krvi, diabetes mellitus 2. typu, zvýšenou koncentraci glukózy nalačno, diabetickou ketoacidózu, zvýšené ketolátky v krvi, poruchu glukózové tolerance, ketoacidózu, glykosurii.
 - i. Zahrnuje poruchy štítné žlázy, tyreoiditidu.
 - j. Zahrnuje adrenální nedostatečnost, snížený kortizol.
 - k. Zahrnuje syndrom ESS, abnormální ultrazvuk štítné žlázy.
 - l. Zahrnuje protilátky proti štítné žláze, zvýšenou hladinu thyreoglobulinu.
 - m. Zahrnuje hyponatremii, hypokalcemii, hypokalemii, hypomagnezemii, hypofosfatemii, hypochloremii, hyperfosfatemii, hyperkalemii, hypermagnezemii, hyperkalcemii.
 - n. Zahrnuje periferní neuropatii, periferní senzomotorickou neuropatii, imunitně podmíněnou neuropatii.
 - o. Zahrnuje imunitně podmíněnou encefalitidu, autoimunitní encefalitidu.
 - p. Zahrnuje supraventrikulární extrasystoly, supraventrikulární tachykardii, arytmií, ventrikulární extrasystoly, supraventrikulární arytmií, fibrilaci síní, síňovou tachykardii, bradyarytmií, syndrom časně repolarizace, ventrikulární arytmií, palpitace, abnormální elektrokardiogram.
 - q. Zahrnuje atrioventrikulární blok I. stupně, blokádu pravého Tawarova raménka, prodloužení doby síňového přenosu, blokádu levého Tawarova raménka, defektní intraventrikulární přenos.
 - r. Zahrnuje srdeční selhání, akutní srdeční selhání, selhání levé komory, kardiopulmonární selhání, zvýšení NT-pro BNP (N terminal prohormone brain natriuretic peptide).
 - s. Zahrnuje imunitně podmíněné plicní onemocnění, pneumonitidu, intersticiální plicní onemocnění.
 - t. Zahrnuje získanou tracheoezofageální píštěl, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální poruchu, střevní obstrukci.
 - u. Zahrnuje enteritidu, infekční enteritidu, imunitně podmíněnou enterokolitidu, kolitidu, ulcerózní kolitidu, enterokolitidu, duodenitidu.
 - v. Zahrnuje abnormální funkci jater, léky vyvolané poškození jater, poškození jater, imunitně podmíněnou hepatitidu, imunitně podmíněnou poruchu jater **, jaterní selhání **.
 - w. Zahrnuje vyrážku, makulopapulární vyrážku, ekzém, polékovou erupci, erytém, kožní toxicitu, syndrom palmoplantární erytrodysestezie.
 - x. Zahrnuje autoimunitní dermatitidu, dermatitidu, alergickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, seboroickou dermatitidu.
 - y. Zahrnuje myositidu **, imunitně podmíněnou myositidu.
 - z. Zahrnuje akutní poškození ledvin, selhání ledvin, poruchu funkce ledvin, poškození ledvin, chronické onemocnění ledvin, sníženou renální clearance kreatininu, imunitně zprostředkovanou nefritidu.
- ** Nežádoucí účinek po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Serplulimab je spojen s imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky. Údaje pro následující imunitně zprostředkované nežádoucí účinky jsou založeny na 2 086 pacientech, kteří dostávali serplulimab formou monoterapie (n = 292) nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky (n = 1 794) v devíti dávkách (0,3; 1; 3; 10 mg/kg každé 2 týdny, 4,5 mg/kg každé 3 týdny, 200 mg každé 2 týdny, 300 mg každé 3 týdny, 400 mg každé 4 týdny nebo 600 mg každých 6 týdnů) v deseti klinických hodnoceních. Pokyny k řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně zprostředkované onemocnění plic

Imunitně zprostředkované onemocnění plic se vyskytlo u 4,9 % pacientů, včetně stupně 3 u 1,2 % pacientů, stupně 4 u 0,2 % pacientů nebo stupně 5 u 0,3 % pacientů. Střední doba do propuknutí byla 4,40 měsíce (rozmezí: 0,03–34,53 měsíce). Střední doba trvání byla 1,76 měsíce (rozmezí: 0,10–13,34 měsíce). Celkem 2,5 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Imunitně zprostředkované onemocnění plic vedlo k ukončení léčby u 1,3 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná kolitida

Imunitně zprostředkovaná kolitida se vyskytla u 2,0 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,6 % pacientů a stupně 5 u < 0,1 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 3,35 měsíce (rozmezí: 0,03–30,55 měsíce). Střední doba trvání byla 0,43 měsíce (rozmezí: 0,03–8,94 měsíce). Celkem 0,7 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Imunitně zprostředkovaná kolitida vedla k ukončení léčby u 0,2 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 0,8 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,3 % pacientů, stupně 4 u 0,1 % pacientů a stupně 5 u 0,1 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 2,48 měsíce (rozmezí: 0,36–26,78 měsíce). Střední doba trvání byla 0,95 měsíce (rozmezí: 0,10–8,48 měsíce). Celkem 0,4 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Hepatitida vedla k ukončení léčby u 0,3 % pacientů. Abnormální funkce jater se vyskytla u 3,7 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,8 % pacientů a stupně 4 u 0,1 % pacientů. Střední doba do propuknutí byla 2,30 měsíce (rozmezí: 0,07–45,31 měsíce). Střední doba trvání byla 1,31 měsíce (rozmezí: 0,26–17,54 měsíce). Celkem 0,5 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Abnormální funkce jater vedla k ukončení léčby u 0,2 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná nefritida a renální insuficience

Imunitně zprostředkovaná nefritida a renální insuficience se vyskytly u 3,0 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,3 % pacientů a stupně 4 u < 0,1 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 2,83 měsíce (rozmezí: 0,23–17,77 měsíce). Střední doba trvání byla 1,48 měsíce (rozmezí: 0,13–17,94 měsíce). 0,4 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Imunitně zprostředkovaná nefritida a renální insuficience vedly k ukončení léčby u 0,2 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná endokrinopatie

Hypotyreóza

Hypotyreóza se vyskytla u 11,7 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,2 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 3,83 měsíce (rozmezí: 0,46–34,10 měsíce). Střední doba trvání byla 2,73 měsíce (rozmezí: 0,13–29,08 měsíce). Celkem 6,7 % pacientů dostávalo substituční hormonální terapii štítné žlázy. Méně než 0,1 % pacientů vysadilo serplulimab z důvodu hypotyreózy.

Hypertyreóza

Hypertyreóza se vyskytla u 6,7 % pacientů a nevyskytla se hypertyreóza stupně ≥ 3 . Střední doba do propuknutí byla 2,73 měsíce (rozmezí: 0,62–31,18 měsíce). Střední doba trvání byla 1,45 měsíce (rozmezí: 0,07–17,77 měsíce). Žádný pacient nevysadil serplulimab z důvodu hypertyreózy.

Tyreoiditida

Tyreoiditida se vyskytla u 0,7 % pacientů a nevyskytla se tyreoiditida stupně ≥ 3 . Střední doba do propuknutí byla 6,64 měsíce (rozmezí: 0,99–13,50 měsíce). Střední doba trvání byla 1,30 měsíce (rozmezí: 0,56–11,30 měsíce). Celkem 0,2 % pacientů dostávalo substituční hormonální terapii štítné žlázy. Žádný pacient nevysadil serplulimab z důvodu tyreoiditidy.

Poruchy nadledvin

Poruchy nadledvin se vyskytly u 0,5 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,1 % pacientů. Střední doba do propuknutí byla 6,24 měsíce (rozmezí: 3,55–21,45 měsíce). Střední doba trvání byla 4,60 měsíce. Méně než 0,1 % pacientů podstupovalo léčbu vysokou dávkou kortikosteroidů. Žádný pacient nevysadil serplulimab z důvodu poruch nadledvin.

Poruchy hypofýzy

Poruchy hypofýzy se vyskytly u 0,8 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,1 % pacientů. Střední doba do propuknutí byla 6,72 měsíce (rozmezí: 1,41–20,53 měsíce). Střední doba trvání byla 3,25 měsíce. Celkem 0,2 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Poruchy hypofýzy vedly k ukončení léčby u 0,1 % pacientů.

Diabetes mellitus 1. typu / hyperglykemie

Diabetes mellitus 1. typu / hyperglykemie se vyskytla u 0,9 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,4 % pacientů a stupně 4 u 0,1 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 4,34 měsíce (rozmezí: 0,69–40,28 měsíce). Střední doba trvání byla 3,48 měsíce (rozmezí: 0,53–10,68). Celkem 0,5 % pacientů dostávalo substituční inzulínovou terapii. Diabetes mellitus 1. typu / hyperglykemie vedla k ukončení léčby u < 0,1 % z pacientů.

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky se vyskytly u 7,8 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,8 % pacientů, stupně 4 u < 0,1 % pacientů a stupně 5 u < 0,1 % pacientů. Střední doba do propuknutí byla 2,96 měsíce (rozmezí: 0,03–30,52 měsíce). Střední doba trvání byla 1,56 měsíce (rozmezí: 0,07–19,06 měsíce). Celkem 1,2 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky vedly k ukončení léčby u 0,5 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná pankreatitida

Imunitně zprostředkovaná pankreatitida se vyskytla u 1,0 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,3 % pacientů, stupně 4 u 0,1 % pacientů a stupně 5 u < 0,1 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 2,86 měsíce (rozmezí: 0,23–13,67 měsíce). Střední doba trvání byla 0,76 měsíce (rozmezí: 0,16–10,12 měsíce). Celkem 0,1 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Imunitně zprostředkovaná pankreatitida vedla k ukončení léčby u 0,2 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná myokarditida

Imunitně zprostředkovaná myokarditida se vyskytla u 0,7 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,1 % pacientů, stupně 4 u < 0,1 % pacientů a stupně 5 u 0,2 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 1,71 měsíce (rozmezí: 0,26–20,70 měsíce). Střední doba trvání byla 0,79 měsíce (rozmezí: 0,30–5,72 měsíce). Celkem 0,5 % pacientů bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů. Imunitně zprostředkovaná myokarditida vedla k ukončení léčby u 0,3 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná uveitida

Imunitně zprostředkovaná uveitida se vyskytla u < 0,1 % z pacientů a šlo o stupeň 1. Doba do propuknutí byla 6,90 měsíce. Doba trvání imunitně zprostředkované uveitidy byla 1,35 měsíce. Příhoda se u pacienta vyřešila.

Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Další klinicky významné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali serplulimab, byly následující. V případě některých z těchto nežádoucích účinků byly hlášeny závažné nebo fatální případy.

Oběhová soustava a lymfatický systém: anemie, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie.

Nervová soustava: imunitně podmíněná encefalitida, periferní neuropatie, epilepsie, encefalopatie, periferní senzomotorická neuropatie.

Poruchy zraku: rozmazané vidění.

Kardiovaskulární/cévní: akutní koronární syndrom, infarkt myokardu, srdeční selhání, kardiotoxicita, zvýšený troponin, abnormální výsledky vyšetření funkce srdce.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dušnost, chronická obstrukční plicní nemoc, respirační selhání.

Gastrointestinální: vředy v ústech, zvracení, proktitida, krvácení do horní části gastrointestinálního traktu.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: astenie, únava, pyrexie.

Jiné: panická porucha, abnormální chování, akutní cholangitida, sepse, peritonitida, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšený NT-proBNP, zvýšený cholesterol v krvi, nerovnováha elektrolytů, chronické onemocnění ledvin, zánět močových cest.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se vyskytly u 1,7 % pacientů, včetně stupně 3 u 0,1 % pacientů a stupně 4 u 0,1 % z pacientů. Střední doba do propuknutí byla 1,74 měsíce (rozmezí: 0,03–34,04 měsíce). Střední doba trvání byla 0,07 měsíce (rozmezí: 0,03–6,70 měsíce). Žádný pacient nevysadil serplulimab kvůli reakci související s infuzí.

Abnormality laboratorních nálezů

Celkový podíl pacientů, u kterých došlo k posunu z výchozí hodnoty k abnormalitě laboratorních nálezů stupně ≥ 3 , se ukázal jako následující: 0,5 % u snížení počtu trombocytů, 0,3 % u snížení počtu neutrofilů, 0,2 % u zvýšení kreatinkinázy v krvi, 0,1 % u snížení počtu leukocytů, 0,1 % u zvýšení troponinu I.

Starší pacienti

Mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty nebyly hlášeny žádné všeobecné rozdíly v bezpečnosti. Údaje u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou příliš omezené na to, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V případě předávkování musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu známek nebo symptomů nežádoucích účinků a okamžitě musí být zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, inhibitory PD-1/PD-L1 (programovaná buněčná smrt-1/ligand smrti 1). ATC kód: L01FF12.

Mechanismus účinku

Serplulimab (HLX10) je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor programované buněčné smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativní regulátor aktivity T-buněk, u kterého bylo prokázáno, že se podílí na kontrole jejich imunitní odpovědi. Interakce PD-1 s ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách a mohou být exprimovány nádory nebo jinými buňkami v nádorovém mikroprostředí, vede k inhibici proliferace T-buněk a sekreci cytokinů. Serplulimab umocňuje odpovědi T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, prostřednictvím blokády vazby PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.

Obsazení receptoru PD-1 periferních T-buněk a schopnost uvolňování interleukinu-2 (IL-2) *in vitro* byly studovány ve studii fáze 1 zahrnující 29 čínských pacientů s pokročilým solidním nádorem, kterým byly injekčně podány jednotlivé a opakované dávky (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) serplulimabu. Výsledek ukázal, že serplulimab dokázal stabilně udržovat saturovaný stav obsazení receptoru a trvalou funkční blokádu při dávkách od 0,3 mg/kg do 10 mg/kg v intervalu každé 2 týdny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Malobuněčný karcinom plic (SCLC)

ASTRUM-005: randomizované klinické hodnocení fáze III u pacientů se SCLC v extenzivním stádiu bez předchozí chemoterapie v kombinaci s karboplatinou a etoposidem

Účinnost serplulimabu v kombinaci s chemoterapií (karboplatina plus etoposid) při léčbě první linie karcinomu ES-SCLC byla hodnocena ve studii ASTRUM-005 (NCT04063163), tedy v randomizovaném, dvojitě zaslepeném, multiregionálním klinickém hodnocení fáze 3. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly přežití bez progresu (PFS), míra objektivní odpovědi (ORR) a doba trvání odpovědi (DOR) podle hodnocení nezávislou radiologickou revizní komisí (IRRC) a zkoušejícím na základě RECIST 1.1. Analýza pro primární cílový parametr byla provedena po 25 a 33 měsících od zahájení klinického hodnocení. Studijní léčebné plány byly po primární analýze odslepeny.

Studie zahrnovala dospělé pacienty (18 let nebo starší) s ES-SCLC (podle klasifikačního systému stádií Veterans Administration Lung Study Group [VALG]), kteří nebyli léčeni systémovou terapií a jejichž skóre podle ECOG bylo 0 nebo 1. Pacienti byli vyloučeni, pokud měli aktivní nebo neléčené metastázy v centrální nervové soustavě, aktivní autoimunitní onemocnění, nebo jim byla podána systémová léčba imunosupresivními léčivými přípravky během 14 dnů před první dávkou.

Celkem bylo zařazeno a randomizováno 585 pacientů (2:1), kteří dostali jeden z léčebných plánů popsanych v tabulce 3. Randomizace byla stratifikována podle úrovně exprese PD-L1 (negativní: skóre nádorového podílu [TPS] < 1 %, pozitivní: TPS ≥ 1 %, nebo nelze hodnotit / není k dispozici, měřeno pomocí soupravy PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), mozkových metastáz (ano versus ne) a věku (≥ 65 let versus < 65 let).

Tabulka 3. Intravenózní léčebné plány

Léčebný plán	Zavedení (čtyři 21denní cykly)	Udržování (21denní cykly)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + karboplatina (AUC = 5, až do dávky 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + karboplatina (AUC = 5, až 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab byl podáván až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

b. Karboplatina a etoposid byly podávány do dokončení 4 cyklů nebo do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, podle toho, co nastalo dříve.

c. Etoposid byl podáván 1., 2. a 3. den každého cyklu.

Základní charakteristiky byly mezi rameny studie vyvážené. Mezi zařazenými pacienty bylo 68,5 % Asijců (401 pacientů) a 31,5 % neasijských pacientů (184 pacientů), z nichž všichni byli běloši. Střední věk byl 62 let (rozmezí: 28–83) s 39,3 % pacientů ve věku ≥ 65 let a 1,9 % pacientů ve věku ≥ 75 let. Celkem 82,2 % pacientů byli muži. Výchozí skóre podle ECOG bylo 0 (17,6 %) nebo 1 (82,4 %). Celkem 16,9 % pacientů bylo PD-L1 pozitivních (TPS ≥ 1 %). Celkem 13,3 % pacientů mělo v anamnéze mozkové metastázy.

V době průběžné analýzy k datu ukončení sběru údajů 22. října 2021, kdy bylo pozorováno 66 % předdefinovaných případů OS (definováno přibližně 226, skutečných 246 případů OS), měli pacienti střední dobu sledovaného přežití 12,3 měsíce. Výsledky OS, PFS a ORR z průběžné analýzy jsou shrnuty v tabulce 4.

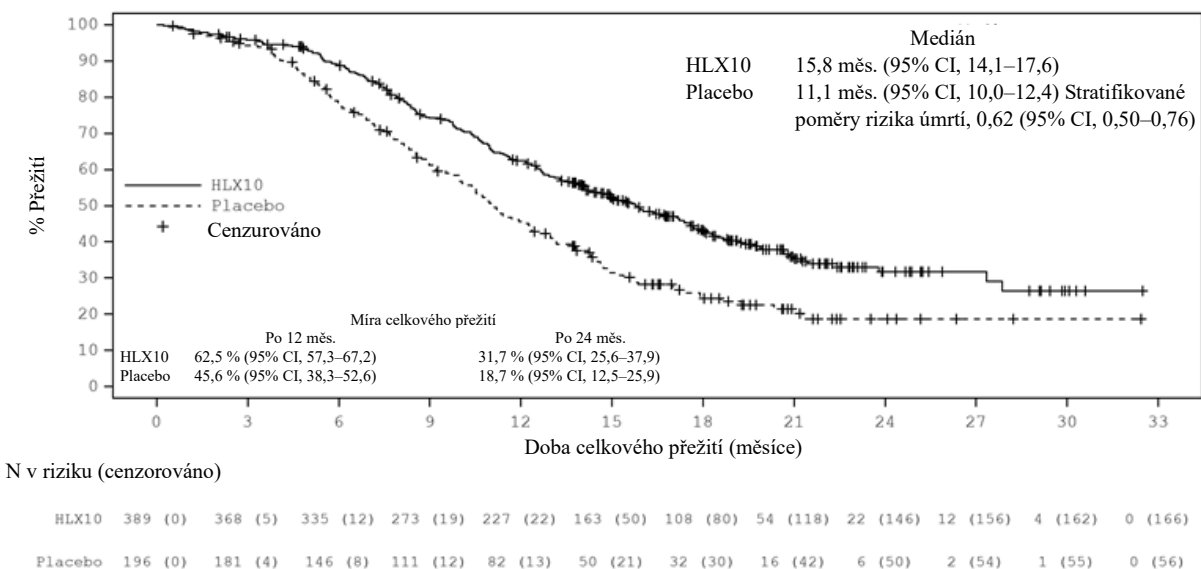
Tabulka 4. Údaje o účinnosti při primární analýze (datum ukončení sběru údajů: 22. října 2021)

		Rameno A (Serplulimab + karboplatina + etoposid)	Rameno B (Placebo + karboplatina + etoposid)
Počet pacientů		389	196
Primární cílový parametr			
OS	Počet pacientů s příhodami, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Medián OS (měsíce)	15,4	10,9
	Poměr rizik (95% CI)	0,63 (0,49–0,82)	
	p-hodnota	< 0,001	
Sekundární cílové parametry			
PFS -IRRC podle RECIST 1.1	Medián PFS (měsíce)	5,7	4,3
	Poměr rizik (95% CI)	0,48 (0,38–0,59)	
Potvrzená ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
Medián DOR	Měsíce (95% CI)	5,8 (5,2–7,5)	4,1 (3,0–4,2)

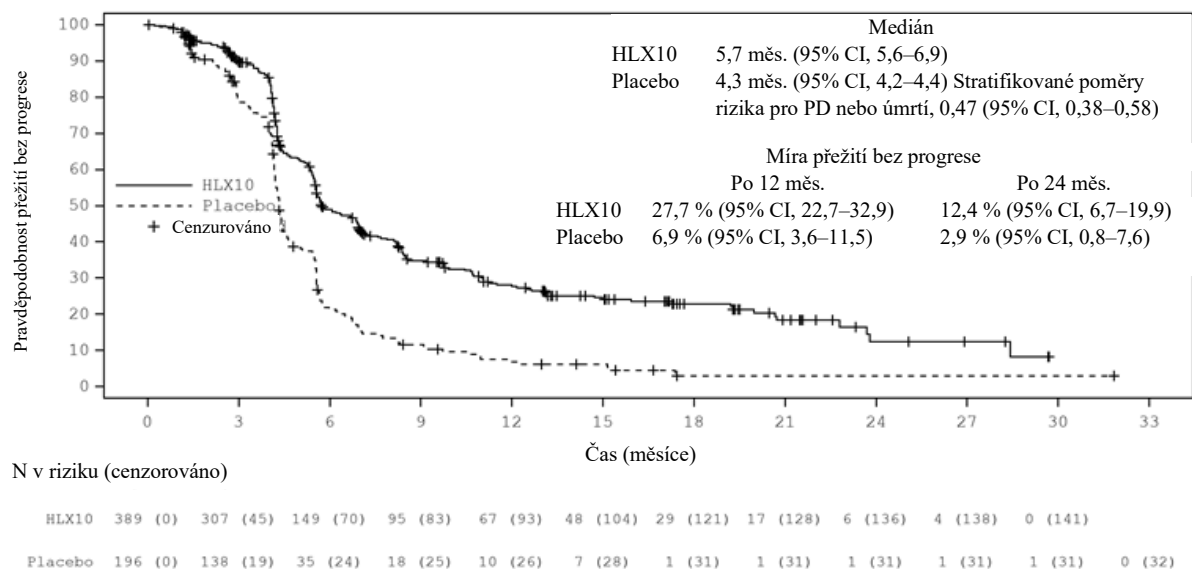
Aktualizovaná analýza po odslepení s delším trváním následného sledování (medián: 19,7 měsíce) byla provedena k datu ukončení sběru údajů 13. června 2022, kdy bylo pozorováno 100 % předdefinovaných případů OS (definováno přibližně 342, skutečných 363 případů OS). Medián OS byl 15,8 měsíce ve skupině se serplulimabem a 11,1 měsíce ve skupině s placebem. Stratifikovaný HR (*poměr rizik*) (95% CI) byl 0,62 (0,50; 0,76). Medián PFS podle hodnocení IRRC podle RECIST 1.1 byl 5,7 měsíce a 4,3 měsíce, v tomto pořadí, se stratifikovaným HR (95% CI) 0,47 (0,38, 0,58).

Výsledky účinnosti konečné analýzy byly konzistentní s primární analýzou. Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS v konečné analýze jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2.

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití v celkové populaci (ITT, populace se záměrem léčit) (datum ukončení sběru údajů: 13. června 2022)



Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce (RECIST 1.1) podle IRRC v celkové populaci (ITT, populace se záměrem léčit) (datum ukončení sběru údajů: 13. června 2022)



Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

ASTRUM-002: Randomizované klinické hodnocení fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem

Klinické hodnocení ASTRUM-002 se skládalo ze dvou částí. První část byla jednoramenná bezpečnostní zaváděcí studie navrhovaná k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a předběžné účinnosti serplulimabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií (karboplatina + pemetrexed)

jako léčby první linie pokročilého neskvamózního NSCLC. Druhá část bylo trojramenné, randomizované, dvojité zaslepené multicentrické klinické hodnocení fáze III. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou radiologickou revizní komisí (IRRC), klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Dalšími sekundárními cílovými parametry účinnosti byly PFS hodnocené zkoušejícím, míra objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) hodnocené IRRC a zkoušejícím na základě kritérií RECIST 1.1.

Klinické hodnocení zahrnovalo dospělé (≥ 18 let a ≤ 75 let) pacienty s histologicky nebo cytologicky potvrzeným neresekovatelným nebo radiograficky nezpůsobilým neskvamózním NSCLC stupně IIIB, IIIC nebo IV, bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přestavby genů *ALK/ROS1* a bez předchozí systémové léčby pokročilého onemocnění. Pacienti museli mít ≥ 1 měřitelnou lézi podle kritérií RECIST 1.1 hodnocenou IRRC a podle kritérií ECOG PS 0–1.

Pacienti s aktivním/suspektním autoimunitním onemocněním, aktivními metastázami v CNS a/nebo karcinomatózní meningitidou nebo předchozí léčbou inhibitory imunitního kontrolního bodu (např. PD-1, PD-L1, CTLA-4 protilátky) nebyli zařazeni.

Do 1. části studie bylo zařazeno šest subjektů. Do druhé části bylo zařazeno celkem 636 pacientů, kteří byli randomizováni (1:1:1). V rameni A dostávali pacienti serplulimab v dávce 4,5 mg/kg, bevacizumab v dávce 15 mg/kg, karboplatinu (AUC = 5, až 800 mg, až čtyři cykly) a pemetrexed (500 mg/m²) každé tři týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti randomizovaní do ramene B a ramene C podstupovali léčbu tak, jak je uvedeno v tabulce 5. Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 měřené pomocí testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (negativní [CPS < 1] versus pozitivní [CPS ≥ 1] versus neurčité), kuřácké anamnézy (ano versus ne) a metastáz v mozku (ano versus ne).

Tabulka 5. Intravenózní léčebné režimy

Léčebný režim	Indukční léčba (čtyři 21denní cykly)	Udržovací léčba (21denní cykly)
B	serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + karboplatina (AUC = 5, až 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a
C	placebo (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + karboplatina (AUC = 5, až 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	placebo (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^{a,c}

a. Serplulimab a pemetrexed byly podávány až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

b. Karboplatina byla podávána až do dokončení 4 cyklů nebo do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, podle toho, co nastalo dříve.

c. Bylo možné přejít z léčby v rameni C na léčbu serplulimabem v dávce 4,5 mg/kg každé 3 týdny a léčbu bevacizumabem v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny.

Základní charakteristiky byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Mezi zařazenými pacienty bylo 100 % Asijců (636 pacientů). Věkový medián byl 61 let (rozmezí: 27 až 75) a 73,1 % pacientů byli muži a většina pacientů byli stávající nebo bývalí kuřáci (66,8 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (26,9 %) nebo 1 (73,0 %). Třicet devět procent mělo TPS expresi proteinu PD-L1 < 1 % [negativní], 31 % mělo TPS 1–49 %, 28 % mělo TPS ≥ 50 %. Celkem 78,0 % nádorů pacientů mělo ve výchozím stavu pozitivní expresi PD-L1 (CPS ≥ 1) a 18,7 % mělo metastázy v mozku. Sedmdesát devět subjektů (37,6 %) v rameni C podstupovalo léčbu serplulimabem v kombinaci s bevacizumabem po potvrzené progresi onemocnění.

Medián sledování přežití byl 23,1 měsíce při primární analýze (datum ukončení sběru údajů: 15. června 2023) a 45,4 měsíce při aktualizované analýze (datum ukončení sběru údajů: 7. srpna 2025). Výsledky PFS, ORR a DOR z primární analýzy a výsledky OS z aktualizované analýzy jsou shrnuty v tabulce 6. Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS primární analýzy a OS aktualizované analýzy jsou zobrazeny na obrázku 3 a obrázku 4.

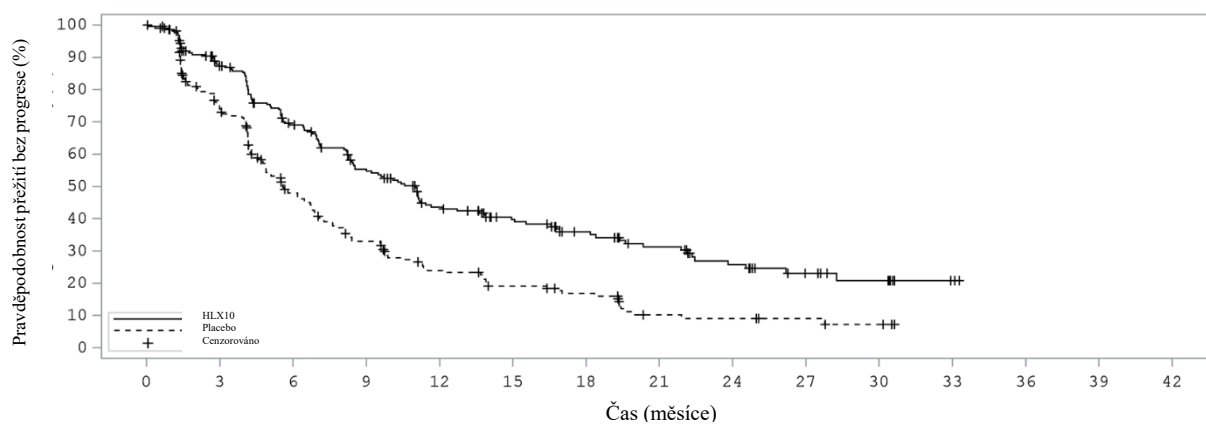
Tabulka 6. Údaje o účinnosti v klinickém hodnocení ASTRUM-002

		Rameno B (serplulimab + karboplatina + pemetrexed)	Rameno C (placebo + karboplatina + pemetrexed)
Počet pacientů		214	210
Primární cílový parametr			
PFS ¹ -IRRC podle RECIST 1.1	Počet pacientů s příhodami, n (%)	130 (60,7 %)	156 (74,3 %)
	Medián PFS (měsíce, 95% CI)	11.0 (8,4; 12,7)	5,6 (4,8; 6,8)
	Poměr rizika (95% CI)	0,55 (0,43–0,69)	
	p-hodnota	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry			
OS ²	Počet pacientů s příhodami, n (%)	132 (61,7 %)	162 (77,1 %)
	Medián OS (měsíce, 95% CI)	26,8 (21,2; 30,9)	20,3 (16,2; 24,6)
	Poměr rizika (95% CI)	0,66 (0,52–0,83)	
Potvrzená ORR ¹	(%, 95% CI)	52,8 % (45,9 %–59,7 %)	27,6 % (21,7 %–34,2 %)

¹Výsledky PFS a ORR vycházejí z předem specifikované předběžné analýzy s datem ukončení sběru údajů 15. června 2023.

²Výsledky OS vycházejí z konečné analýzy s datem ukončení sběru údajů 7. srpna 2025.

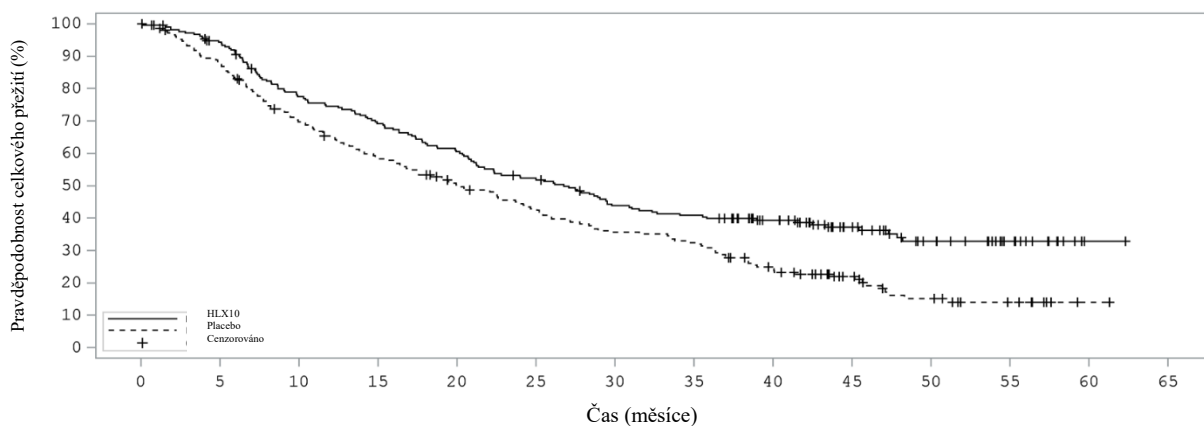
Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka PFS (RECIST 1.1) podle IRRC v celkové populaci při primární analýze (datum ukončení sběru údajů: 15. června 2023)



N v riziku (cenzorováno)

HLX10	214 (0)	170 (18)	129 (24)	99 (29)	72 (36)	55 (47)	41 (56)	32 (60)	22 (65)	14 (71)	9 (75)	2 (82)	0 (84)
Placebo	210 (0)	140 (19)	81 (31)	54 (33)	36 (37)	26 (40)	21 (42)	9 (47)	8 (47)	5 (50)	3 (51)	0 (54)	

Obrázek 4. Kaplanova-Meierova křivka OS v celkové populaci při aktualizované analýze (datum ukončení sběru údajů: 7. srpna 2025)



N v riziku (cenzorováno)

HLX10	214 (0)	197 (5)	160 (7)	143 (7)	125 (7)	107 (8)	88 (10)	82 (10)	65 (24)	41 (45)	25 (57)	14 (68)	1 (81)	0 (82)
Placebo	210 (0)	180 (4)	141 (7)	117 (8)	97 (12)	82 (13)	68 (13)	62 (13)	43 (17)	26 (30)	15 (34)	8 (40)	1 (47)	0 (48)

Tabulka 7 zobrazuje souhrn výsledků účinnosti PFS pro podskupiny PD-L1 (TPS < 1 %, 1 % ≤ TPS < 50 % a TPS ≥ 50 %) z aktualizované analýzy.

Tabulka 7. PFS podle exprese PD-L1 hodnocené IRRC (datum ukončení sběru údajů: 7. srpna 2025)

	Rameno B (serplulimab + karboplatina + pemetrexed)		Rameno C (placebo + karboplatina + pemetrexed)		
Expresce PD-L1	Příhody / N (%)	Medián (měsíce, 95% CI)	Příhody / N (%)	Medián (měsíce, 95% CI)	Stratifikovaný poměr rizika (95% CI)
TPS < 1 %	59/84 (70,2 %)	8,5 (5,6; 13,9)	51/68 (75,0 %)	6,8 (4,6; 9,8)	0,83 (0,55; 1,26)
1 % ≤ TPS < 50 %	45/64 (70,3 %)	10,3 (8,1; 15,5)	62/73 (84,9 %)	6,9 (5,1; 8,4)	0,63 (0,43; 0,94)
TPS ≥ 50 %	37/62 (59,7 %)	12,1 (9,5; 45,4)	51/62 (82,3 %)	4,4 (4,0; 5,8)	0,36 (0,23; 0,57)

ASTRUM 004: Randomizované klinické hodnocení fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie v kombinaci s karboplatinou a nab-paklitaxelem

Účinnost serplulimabu v kombinaci s chemoterapií (karboplatina plus nab-paklitaxel) k léčbě první linie skvamózního NSCLC byla hodnocena v klinickém hodnocení ASTRUM 004 (NCT04033354), randomizovaném, dvojitě zaslepeném, multiregionálním klinickém hodnocení fáze 3. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou radiologickou revizní komisí (IRRC). Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS), PFS hodnocené zkoušejícím, míra objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) podle IRRC a zkoušejícího na základě kritérií RECIST 1.1.

Klinické hodnocení zahrnovalo dospělé (18 let a starší) pacienty se skvamózním NSCLC stupně IIIB/IIIC nebo stupně IV (podle klasifikace [8. vydání] americké onkologické komise *American Joint Committee on Cancer*), bez senzibilizujících mutací *EGFR* nebo přestavby genů *ALK/ROS1* a bez předchozí systémové léčby pokročilého onemocnění. Pacienti museli mít ≥ 1 měřitelnou cílovou lézi podle kritérií RECIST 1.1 hodnocenou IRRC a podle stavu výkonnosti ECOG PS 0–1. Do klinického hodnocení nebyli zařazeni pacienti, kteří měli aktivní nebo neléčené metastázy centrálního nervového systému; aktivní autoimunitní onemocnění; podstoupili léčbu systémovými imunosupresivními léčivými přípravky během 14 dnů před podáním první dávky.

Celkem bylo zařazeno a randomizováno (2:1) 537 pacientů, kteří podstoupili jeden z léčebných režimů popsanych v tabulce 8. Randomizace byla stratifikována podle úrovně exprese PD- L1 (skóre nádorového podílu [TPS] ≥ 50 %, 50 % $>$ TPS ≥ 1 %, TPS < 1 %, měřené testem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), asijské populace (ano nebo ne) a stupně skvamózního NSCLC (stupeň IIIB/IIIC nebo stupeň IV).

Tabulka 8. Intravenózní léčebné režimy

Léčebný režim	Indukční léčba (čtyři 21denní cykly)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC = 5, až 750 mg nebo AUC = 6, až 900 mg) ^b	serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	placebo + nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC = 5, až 750 mg nebo AUC = 6, až 900 mg) ^b	placebo ^d

- a. Serplulimab byl podáván až do progresu onemocnění či nepříjemné toxicity nebo po dobu až 2 let.
b. Nab-paklitaxel a karboplatina byly podávány až do dokončení 4–6 cyklů či do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity, podle toho, co nastalo dříve.
c. Nab-paklitaxel byl podáván 1., 8. a 15. den každého cyklu.
d. Poté, co u pacientů došlo k první PD hodnocené podle kritérií RECIST 1.1, bylo možné přejít z léčby v rameni B na léčbu samotným serplulimabem v dávce 4,5 mg/kg každé 3 týdny.

Výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Mezi zařazenými pacienty bylo 66,9 % Asijců (359 pacientů) a 33,1 % neasijských pacientů (178 pacientů), z nichž všichni byli běloši. Střední věk byl 63 let (rozmezí: 35–86) s tím, že 42,3 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 5,2 % pacientů ve věku ≥ 75 let. Celkem 90,9 % pacientů byli muži. Výchozí skóre podle ECOG bylo 0 (16,9 %) nebo 1 (83,1 %). Celkem 62,2 % pacientů bylo PD-L1 pozitivních (TPS ≥ 1 %). Celkem 71,7 % pacientů mělo onemocnění stupně IV. Celkem 13,0 % pacientů nikdy nekouřilo a 87,0 % pacientů byli bývalí/stávající kuřáci; 7,1 % mělo mozkové metastázy.

V době ukončení předběžné analýzy dne 30. března 2021 vykazovali pacienti medián sledování přežití 8,9 měsíce. Aktualizovaná analýza s delším trváním následného sledování (medián: 31,3 měsíce) byla provedena k datu ukončení sběru údajů 31. ledna 2023.

Výsledky PFS a ORR z předběžné analýzy (primární analýzy) a výsledky OS z aktualizované analýzy jsou shrnuty v tabulce 9. Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS primární analýzy a OS konečné analýzy jsou zobrazeny na obrázku 5 a obrázku 6.

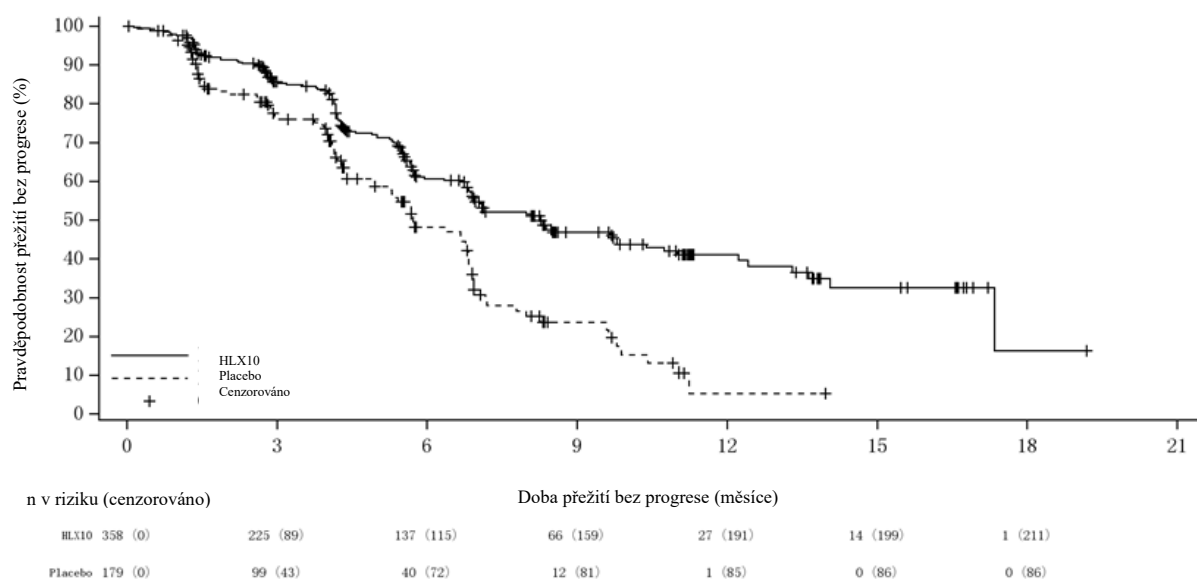
Tabulka 9. Údaje o účinnosti v klinickém hodnocení ASTRUM-004

		Rameno A (serplulimab + nab-paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (placebo + nab-paklitaxel + karboplatina)
Počet pacientů		358	179
Primární cílový parametr			
PFS ¹ -IRRC podle RECIST 1.1	Počet pacientů s příhodami, n (%)	146 (40,8 %)	93 (52,0 %)
	Medián PFS (měsíce, 95% CI)	8,3 (6,9; 10,4)	5,7 (5,2; 6,8)
	Poměr rizik (95% CI)	0,55 (0,42; 0,73)	
	p-hodnota	< 0,001	
Sekundární cílové parametry			
OS ²	Počet pacientů s příhodami, n (%)	196 (54,7 %)	116 (64,8 %)
	Medián OS (měsíce, 95% CI)	22,7 (18,6; 27,4)	18,2 (14,1; 20,6)
	Poměr rizik (95% CI)	0,73 (0,58; 0,93)	
Potvrzená ORR ¹	(%, 95% CI)	52,8 % (47,5; 58,1)	34,6 % (27,7; 42,1)

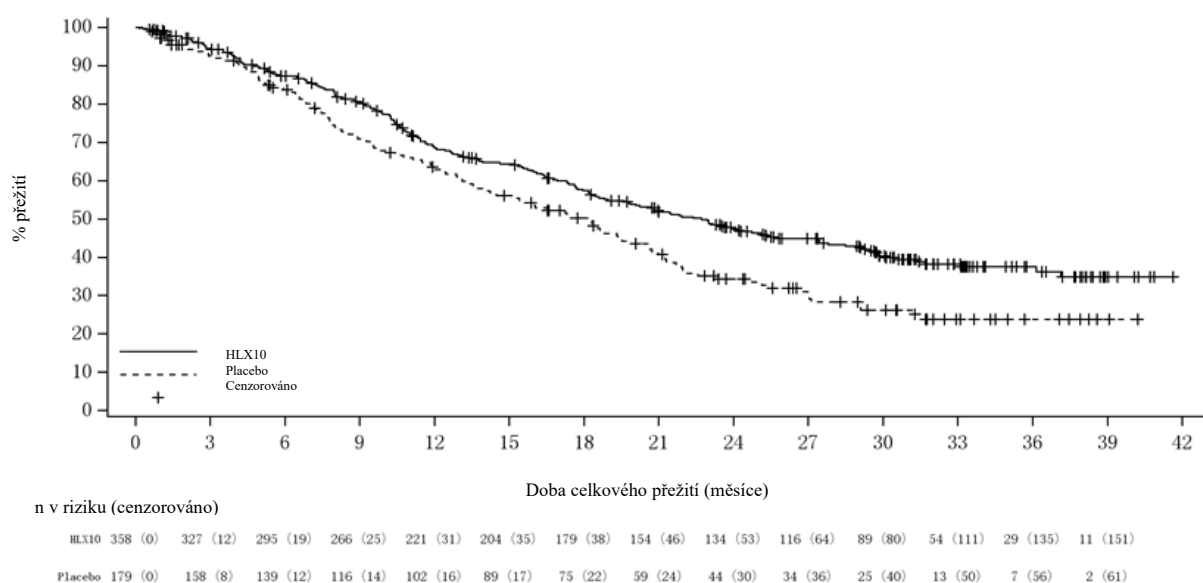
¹Výsledky PFS a ORR vycházejí z předem specifikované primární analýzy s datem ukončení sběru údajů 30. března 2021.

²Výsledky OS vycházejí z konečné analýzy s datem ukončení sběru údajů 31. ledna 2023.

Obrázek 5. Kaplanova-Meierova křivka PFS (RECIST 1.1) podle IRRC v celkové populaci při primární analýze (datum ukončení sběru údajů: 30. března 2021)



Obrázek 6. Kaplanova-Meierova křivka OS v celkové populaci při konečné analýze (datum ukončení sběru údajů: 31. ledna 2023)



Podskupinové analýzy PFS při primární analýze a OS při aktualizované analýze byly provedeny podle rasy. U neasijských pacientů byl medián PFS 4,21 měsíce (95% CI: 4,11; 5,55) v rameni se serplulimabem oproti 6,41 měsíce (95% CI: 6,41; 6,83) v rameni s placebem s tím, že stratifikované HR bylo 1,10 (95% CI: 0,64; 1,91). Medián OS byl 16,30 měsíce (95% CI: 10,64; 19,78) v rameni se serplulimabem oproti 15,41 měsíce (95% CI: 9,56; 23,29) v rameni s placebem s tím, že stratifikované HR bylo 1,04 (95% CI: 0,68; 1,60). U asijských pacientů byl medián PFS 9,79 měsíce (95% CI: 8,28; 13,63) v rameni se serplulimabem oproti 5,72 měsíce (95% CI: 5,22; 6,90) v rameni s placebem s tím, že stratifikované HR bylo 0,44 (95% CI: 0,32; 0,59). Medián OS byl 27,40 měsíce (95% CI: 21,82; 31,41) v rameni se serplulimabem oproti 18,37 měsíce (95% CI: 14,49; 21,26) v rameni s placebem s tím, že stratifikované HR bylo 0,62 (95% CI: 0,47; 0,82).

Spinocelulární karcinom jícnu (OSCC)

ASTRUM-007: Randomizované klinické hodnocení fáze III kombinované léčby u pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu

Účinnost serplulimabu v kombinaci s chemoterapií byla zkoumána ve studii ASTRUM-007 (NCT03958890), multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým, recidivujícím nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem jícnu. Duálními primárními cílovými parametry bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou radiologickou revizní komisí (IRRC) na základě kritérií RECIST v1.1 a celkové přežití (OS) u populace podle původního léčebného záměru (ITT). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PFS hodnocené zkoušejícím, míru objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) hodnocené IRRC a zkoušejícím. Hodnocené léčebné režimy byly po primární analýze odslepeny.

Klinické hodnocení zahrnovalo dospělé (≥ 18 let a ≤ 75 let) pacienty s histologicky diagnostikovaným lokálně pokročilým, recidivujícím nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem jícnu (včetně gastroezofageální junkce) a bez předchozí systémové léčby pro recidivu nebo metastázy. Pacienti s recidivujícím OSCC, kteří podstoupili neoadjuvantní/adjuvantní léčbu nebo kurativní souběžnou chemoradioterapii nebo radioterapii, mohli být zařazeni, pokud poslední léčba proběhla více než 6 měsíců od relapsu nebo progresu onemocnění. Pacienti museli mít ≥ 1 měřitelnou lézi podle RECIST 1.1 hodnocenou IRRC, pozitivní expresi PD-L1 s CPS ≥ 1 měřenou testem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx a ECOG PS 0 nebo 1. Pacienti s anamnézou gastrointestinální perforace a/nebo píštěle během 6 měsíců před první dávkou hodnoceného přípravku, aktivního onemocnění, metastáz v CNS nebo předchozí léčby protilátkami anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 nebyli zařazeni.

Celkem bylo zařazeno a randomizováno 551 pacientů (2:1), kteří podstoupili jeden z léčebných režimů popsanych v tabulce 10. Randomizace byla stratifikována podle úrovně exprese PD-L1 ($1 \leq \text{CPS} < 10$ versus CPS ≥ 10), věku (≥ 65 let versus < 65 let) a stavu nádoru (lokálně pokročilý versus vzdálené metastázy).

Tabulka 10. Intravenózní léčebné režimy

Léčebný režim	Indukční (14denní cykly)	Udržovací (14denní cykly)
A	serplulimab (3,0 mg/kg) ^a + cisplatina (50 mg/m ²) ^b + fluoruracil (5-FU, 2400 mg/m ²) ^c	serplulimab (3,0 mg/kg) ^a
B	placebo + cisplatina (50 mg/m ²) ^b + 5-FU (2400 mg/m ²) ^c	placebo

a. Serplulimab byl podáván až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity nebo po dobu až 2 let.

b. Cisplatina byla podávána až do dokončení 8 cyklů nebo do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity, podle toho, co nastalo dříve.

c. 5-FU byl podáván kontinuální intravenózní infuzí po dobu 44–48 hodin v každém cyklu až do dokončení 12 cyklů nebo progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity, podle toho, co nastalo dříve.

Z 551 zařazených pacientů mělo 343 (62,3 %) nádory, které exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 5 . Z těchto 343 pacientů byli všichni Asijci. Věkový medián byl 64 let (rozmezí: 34–75), přičemž 48,4 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let. 85,7 % pacientů byli muži. Výchozí skóre výkonnostního stavu ECOG bylo 0 (26,2 %) nebo 1 (73,8 %). Celkem 70,3 % pacientů mělo CPS ≥ 10 . Celkem 14,0 % pacientů mělo lokálně pokročilé onemocnění. Celkem 34,7 % pacientů podstoupilo před zařazením do této studie předchozí protinádorovou léčbu včetně chirurgického zákroku, radioterapie a systémové protinádorové léčby.

V době ukončení předběžné analýzy dne 15. dubna 2022 vykazovali pacienti medián sledování přežití 14,9 měsíce. U všech pacientů zařazených do této studie byl medián PFS podle hodnocení IRRC podle

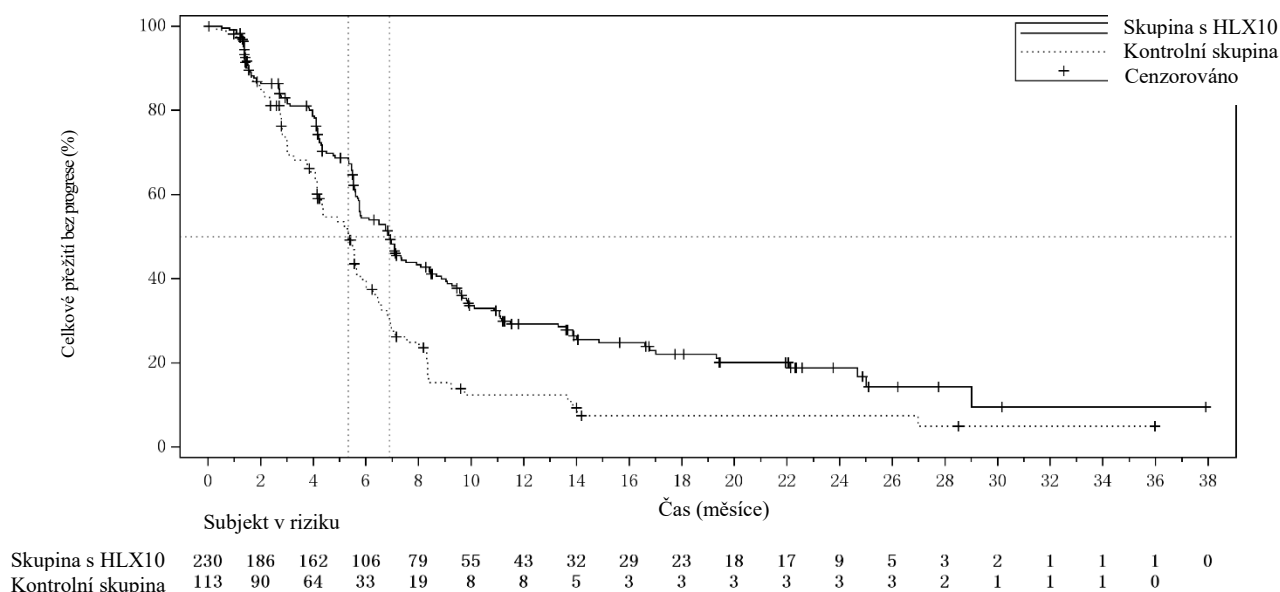
kritérií RECIST 1.1 5,8 (95% CI: 5,7, 6,9) měsíce ve skupině se serplulimabem a 5,3 (95% CI: 4,3, 5,6) měsíce ve skupině s placebem, přičemž stratifikované HR (95% CI) bylo 0,60 (0,48, 0,75). Medián OS byl 15,3 (95% CI: 14,0, 18,6) měsíce ve skupině serplulimabem a 11,8 (95% CI: 9,7, 14,0) měsíce ve skupině s placebem. Stratifikované HR (95% CI) bylo 0,68 (0,53, 0,87).

Byla provedena aktualizovaná analýza po odslepení s delším trváním následného sledování (medián: 24,3 měsíce) s datem ukončení sběru údajů 9. ledna 2023, která vykazovala konzistentní výsledky účinnosti s předběžnou analýzou. Výsledky účinnosti z aktualizované analýzy (datum ukončení sběru údajů 9. ledna 2023) u pacientů s CPS ≥ 5 jsou shrnuty v tabulce 11. Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS a OS aktualizované analýzy u pacientů s CPS ≥ 5 jsou zobrazeny na obrázku 7 a obrázku 8.

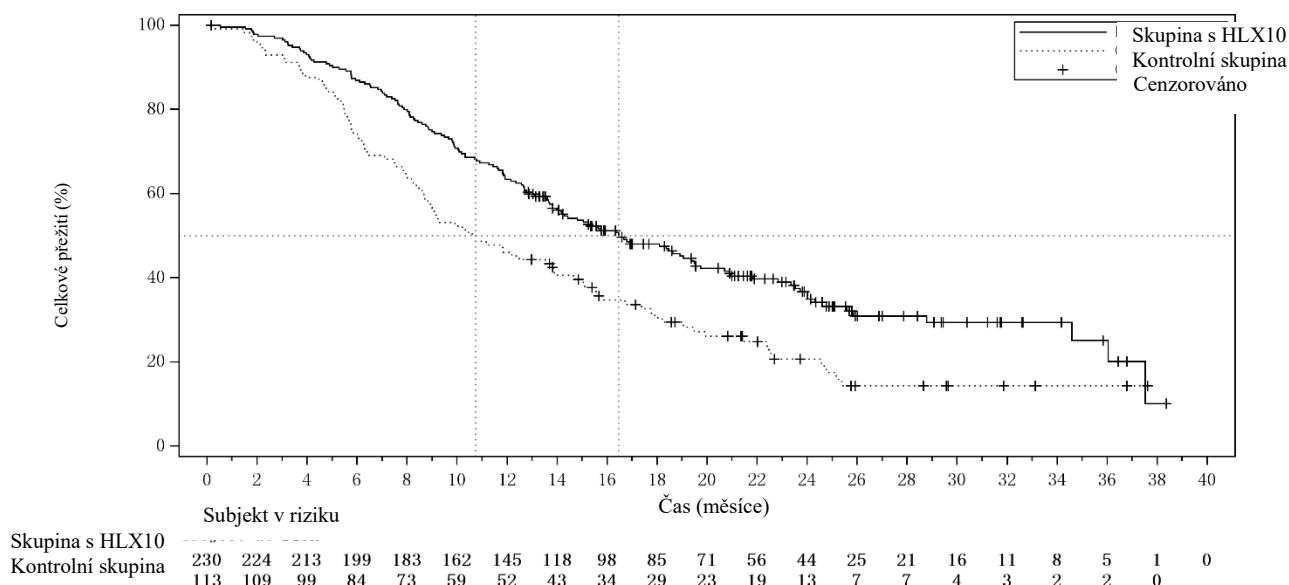
Tabulka 11. Údaje o účinnosti při aktualizované analýze u pacientů s CPS ≥ 5 (datum ukončení sběru údajů: 9. ledna 2023)

		Rameno A (serplulimab + cisplatina + 5-FU)	Rameno B (placebo + cisplatina + 5-FU)
Počet pacientů		230	113
Duální primární cílové parametry			
PFS - IRRC podle RECIST 1.1	Počet pacientů s příhodami, n (%)	154 (67,0 %)	84 (74,3 %)
	Medián PFS (95% CI) (měsíce)	6,9 (5,7; 8,1)	5,3 (4,1; 5,8)
	Poměr rizika (95% CI)	0,57 (0,43; 0,75)	
OS	Počet pacientů s příhodami, n (%)	144 (62,6 %)	89 (78,8 %)
	Medián OS (95% CI) (měsíce)	16,5 (13,8; 19,5)	10,7 (8,7; 13,9)
	Poměr rizika (95% CI)	0,60 (0,46; 0,79)	
Sekundární cílové parametry			
Potvrzená ORR	% (95% CI)	65,2 % (58,7 %, 71,4 %)	39,8 % (30,7 %, 49,5 %)

Obrázek 7. Kaplanova-Meierova křivka PFS (RECIST 1.1) podle IRRC u pacientů se skóre CPS ≥ 5 při aktualizované analýze (datum ukončení sběru údajů: 9. ledna 2023)



Obrázek 8. Kaplanova-Meierova křivka OS u pacientů s CPS ≥ 5 při aktualizované analýze (datum ukončení sběru údajů: 9. ledna 2023)



Imunogenita

Imunogenita serplulimabu byla hodnocena u 1 795 hodnotitelných pacientů v 5 klinických studiích s dávkami v rozmezí 0,3 mg/kg každé 2 týdny (Q2W) až 10 mg/kg Q2W, včetně schválených a navrhovaných režimů jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými cytostatiky.

U všech hodnotitelných pacientů mělo 82 (4,6 %) pacientů při kterékoli návštěvě pozitivní výsledky vyšetření na protilátky proti léku (ADA) a 70 (3,9 %) pacientů vykazovalo odpověď s ADA v souvislosti s léčbou (TE-ADA), což je definováno jako alespoň jedna pozitivní odpověď s ADA po zahájení léčby. U 0,2 % (3/1795) pacientů byly zjištěny neutralizující protilátky (NAb) proti serplulimabu.

Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost.

Starší pacienti

V klinických hodnoceních ASTRUM-005, ASTRUM 002, ASTRUM-007 a ASTRUM 004 bylo z 1 343 pacientů ve skupině se serplulimabem v celkové populaci 637 (47,4 %) pacientů ve věku ≥ 65 let. Mezi staršími pacienty a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné všeobecné rozdíly v účinnosti. Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let jsou příliš omezené, aby bylo možné učinit závěry o této populaci.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se serplulimabem u všech podskupin pediatrické populace s maligními tumory (s výjimkou krvinek a lymfatické tkáně) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika serplulimabu byla zkoumána v populační farmakokinetické (popPK) analýze, která zahrnovala 2 110 pacientů s karcinomem (včetně OSCC, SCLC, NSCLC) a dalšími typy solidního karcinomu z 11 studií. Pacienti dostávali serplulimab intravenózně formou monoterapie, nebo formou kombinované terapie, v dávkách o rozmezí 0,3 až 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W a 400 mg Q4W. PK byla popsána dvoukompartmentovým modelem s časově závislou clearance (CL). Interindividuální variabilita (variační koeficient, CV) se pohybuje v rozmezí 16,3 % až 54,3 % . Průměrná (CV) pozorovaná koncentrace v ustáleném stavu u všech typů nádorů se pohybuje v rozmezí 44,2 µg/ml (34,7 %) až 60,7 µg/ml (30,3 %).

Absorpce

Serplulimab se podává intravenózní infuzí, a proto je okamžitě a zcela biologicky dostupný. Jiné způsoby podávání nebyly zkoumány.

Distribuce

Na základě analýzy popPK je distribuční objem serplulimabu v rozmezí přibližně 6,17 l až 6,46 l.

Biotransformace

Metabolická dráha serplulimabu nebyla charakterizována. Očekává se, že serplulimab bude katabolizován na malé peptidy a aminokyseliny obecnými procesy degradace proteinů.

Eliminace

Na základě analýzy popPK je clearance (CL) serplulimabu po první dávce v rozmezí 0,171 l/den až 0,211 l/den. Clearance v průběhu času klesá maximálně o 8,8 % (CV 34,1 %) se 221 dny k dosažení poloviny maximálního účinku. Eliminační poločas v ustáleném stavu je v rozmezí přibližně 25,0–31,2 dne.

Linearita/nelinearita

Serplulimab vykazoval lineární farmakokinetiku v rozmezí dávek 0,3 až 10 mg/kg Q2W (včetně jednotných dávek 200 mg Q2W, 300 mg Q3W a 400 mg Q4W) jak po jediné, tak i po vícečetných dávkách.

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly provedeny žádné specializované studie u zvláštních skupin pacientů. Analýza popPK nenaznačila žádný rozdíl v celkové systémové clearance serplulimabu na základě věku (23–83 let), rasy (n = 265 bělochů a n = 1 845 Asijců) a skóre podle ECOG (0 nebo 1). Clearance serplulimabu se zvyšovala s rostoucí tělesnou hmotností.

Porucha funkce ledvin

Na základě analýzy popPK u pacientů s lehkou (CRCL = 60–89 ml/min; n = 917), středně těžkou (CRCL = 30–59 ml/min; n = 216) a těžkou (CRCL = 15–29 ml/min; n = 1) poruchou funkce ledvin a normální funkcí ledvin (CRCL $\geq$ 90 ml/min, n = 973) nebyl zjištěn žádný účinek kreatininu nebo clearance kreatininu (CRCL) (Cockcroft-Gault). Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin není k dispozici dostatek údajů, a nelze tak učinit žádné doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Na základě analýzy popPK u pacientů s lehkou (bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin $>$ 1 až $1,5 \times$ ULN a jakékoli AST; n = 279) a středně těžkou (bilirubin $>$ $1,5$ až $3 \times$ ULN a jakákoli AST; n = 4) poruchou funkce jater a normální funkcí jater (bilirubin $\leq$ ULN a AST $\leq$ ULN; n = 1 819) nebyl zjištěn žádný účinek ALT, AST nebo celkového bilirubinu na CL serplulimabu. Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater není k dispozici dostatek údajů, a nelze tak učinit žádné doporučení pro dávkování. Serplulimab nebyl studován u pacientů s těžkou (bilirubin $>$ $3 \times$ ULN a jakákoli AST) poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studii toxicity po opakovaném podávání u makaků jávských, kterým byl přípravek podáván po dobu až 31 týdnů, byla při dávce 100 mg/kg pozorována vysoká incidence perivaskulární mononukleární buněčné infiltrace v plexus choroideus související s farmakologií. Hodnota dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku (NOAEL) při 31týdenní studii toxicity byla 50 mg/kg/týden, což vedlo k expozici 36násobně vyšší (vypočteno pomocí AUC_{0-t}), než je expozice u lidí při dávce 3 mg/kg každé dva týdny.

Reprodukční toxicita

Studie reprodukční toxicity nebyly provedeny.

Předpokládá se, že dráha PD-1/PD-L1 se během období březosti podílí na zachování tolerance vůči plodu. Na myším modelu březosti bylo prokázáno, že blokáda signalizace PD-L1 narušuje toleranci vůči plodu a vede ke zvýšení míry ztráty plodu.

U makaků jávských byla hodnocena reprodukční a vývojová toxicita dvou monoklonálních protilátek proti PD-L1 a při jejich podávání březím opicím bylo prokázáno, že způsobují předčasný porod, ztrátu plodu a předčasnou neonatální smrt.

Potenciální rizika podávání serplulimabu během těhotenství proto zahrnují zvýšenou míru potratů nebo porodu mrtvého dítěte. Na základě jeho mechanismu účinku může expozice plodu serplulimabu zvýšit riziko rozvoje imunitně podmíněných poruch nebo změny normální imunitní reakce a imunitně zprostředkovaných poruch, které byly hlášeny u myši s vyřazeným PD-1.

Genotoxicita a karcinogenita

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící genotoxický nebo karcinogenní potenciál serplulimabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (pro úpravu pH)

Natrium-citrát (E 331) (pro úpravu pH)

Chlorid sodný

Mannitol (E 421)

Polysorbát 80 (E 433)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Přípravek HETRONIFLY se nesmí infuzně podávat stejnou intravenózní kanylou společně s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Zředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po naředění použit okamžitě. Zředěný roztok se nesmí zmrazit. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C. Toto 24hodinové uchovávání může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C). Pokud jsou injekční lahvičky a/nebo infuzní vaky uchovávány v chladničce, musí se před použitím nechat zahřát na pokojovou teplotu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce z čirého skla typu I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkově-plastovým kombinovaným víčkem obsahující 100 mg serplulimabu.

Balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava a podávání

- Během přípravy infuze musí být zajištěna aseptická manipulace.
- Injekční lahvičkou netřeste.
- Nechte injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší).

- Před podáním musí být přípravek vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a není změněna barva. Koncentrát je bezbarvý až světle žlutý, čirý až slabě opalizující roztok. Pokud zpozorujete viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Potvrďte dávku přípravku a vypočítejte požadovaný objem přípravku HETRONIFLY.
- Sterilní injekční stříkačkou natáhněte objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) odpovídající objemu infuzí podávaného přípravku z vybraného infuzního vaku a injekční stříkačku zlikvidujte.
- Injekční stříkačkou natáhněte z injekční lahvičky požadovaný objem přípravku HETRONIFLY a vsříkněte jej do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste připravili naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí od 1,0 do 8,0 mg/ml. Zředěný roztok promíchejte šetrným obracením.
- Infuzní roztok podávejte intravenózně s využitím sterilního, apyrogenního in-line filtru nebo přidavného filtru 0,2 až 5,0 µm s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny.
- Nastavte počáteční rychlost infuze na 100 ml za hodinu (doporučuje se 25 kapek za minutu). Pokud dojde k reakcím souvisejícím s infuzí, lze rychlost infuze upravit (viz bod 4.2). Pokud při první infuzi nedojde k reakci související s infuzí, lze dobu následného podání zkrátit na 30 minut (± 10 minut).
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po naředění použit okamžitě. Zředěný roztok se nesmí zmrazit. Není-li použit okamžitě, lze zředěný roztok uchovávat 24 hodin při 2 °C až 8 °C. Toto 24hodinové uchovávání může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C). Pokud jsou injekční lahvičky a/nebo infuzní vaky uchovávány v chladničce, musí se před použitím nechat zahřát na pokojovou teplotu (viz bod 6.3).
- Na konci infuze se infuzní hadička propláchne roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) podle běžného provozního postupu nemocnice.
- Nepodávejte stejnou infuzní kanylou další léčivé přípravky.
- Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má být v záznamech pacienta přehledně uveden název a číslo šarže podávaného přípravku.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1870/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. února 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
(Budova D) Blok 1
Č. 1289 Yishan Road
Xuhui District, Šanghaj
Čína

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V tištěné příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

• **Další opatření k minimalizaci rizik**

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek HETRONIFLY uveden na trh, dostali všichni pacienti, kteří HETRONIFLY užívají anebo jejich pečovatelé edukační materiály pro pacienty.

• **Složení balíčku edukačního materiálu:**

- Souhrn údajů o přípravku/ příbalová informace (bude poskytnuto dobrovolně)
- Karta pacienta

• **Rizika popsaná v edukačním materiálu:**

- Imunitně podmíněné nežádoucí účinky
- Závažné reakce na infuzi

Edukační materiály obsahují informace o známkách a symptomech imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a reakcích souvisejících s infuzí, jakož i pokyny týkající se významu sledování pacienta a klinického zvládnání těchto případů. Materiály budou distribuovány příslušným zdravotnickým pracovníkům ve formě balíčku a pacienti je obdrží od zdravotnických pracovníků.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
serplulimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 10 mg serplulimabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, voda pro injekci.

Další informace viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/10 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Neprotřepávejte.
Pouze k jednorázovému použití.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

11. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1870/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilní koncentrát
serplulimab
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok serplulimab

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je HETRONIFLY a k čemu se používá

HETRONIFLY je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku serplulimab. Je to monoklonální protilátka, typ proteinu (bílkoviny), který je navržen tak, aby v těle rozpoznal specifický cíl a navázal se na něj; tento cíl se nazývá receptor programované buněčné smrti-1 (PD-1) a nachází se na povrchu T- a B-buněk (typy bílých krvinek, které tvoří součást imunitního systému, přirozené obrany těla). Když je PD-1 aktivován rakovinnými buňkami, dokáže vypnout aktivitu T-buněk. Zablokováním PD-1 brání přípravek HETRONIFLY tomu, aby vypínal T-buňky, což imunitnímu systému pomáhá bojovat s rakovinou.

HETRONIFLY se používá k léčbě dospělých pacientů s

- malobuněčným karcinomem plic v extenzivním stádiu (anglická zkratka je ES-SCLC), který nebyl dříve léčen.
- nemalobuněčným karcinomem plic (anglická zkratka je NSCLC), který nevykazuje žádné změny v genech nazývaných EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru), ALK (kináza anaplastického lymfomu) nebo ROS1 (c-ros onkogen 1).
- skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic, který nelze chirurgicky odstranit (neresekovatelný), lokálně pokročilým nebo rozšířeným do dalších částí těla.
- spinocelulárním karcinomem jícnu (anglická zkratka je OSCC), který nelze odstranit chirurgicky (je neresekovatelný) nebo se rozšířil do jiných částí těla.

Máte-li jakékoli dotazy k tomu, jak přípravek HETRONIFLY působí nebo proč Vám byl tento léčivý přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

HETRONIFLY bude podáván v kombinaci s chemoterapií. Je důležité, abyste si také přečetl(a) příbalovou informaci ke konkrétní chemoterapii, kterou případně dostáváte. Máte-li k tomuto léčivému přípravku jakékoli dotazy, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete HETRONIFLY používat

HETRONIFLY Vám nesmí být podán

Jestliže jste alergický(á) na serplulimab nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku. Pokud si nejste jistý(á), zda jste alergický(á), poraďte se před podáním přípravku HETRONIFLY se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku HETRONIFLY se poraďte se svým lékařem, pokud:

- máte autoimunitní onemocnění (onemocnění, kdy imunitní systém napadá vlastní buňky)
- máte problémy s játry
- máte poškozené ledviny
- máte potíže s plícemi nebo s dýcháním
- Vám byl transplantován orgán
- jste měl(a) alergickou reakci na jiné léčivé přípravky proti rakovině, které působí stejným způsobem (léčba monoklonálními protilátkami)

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, než Vám bude přípravek HETRONIFLY podán.

Když je Vám podáván HETRONIFLY, můžou se u Vás projevit některé závažné nežádoucí účinky (viz bod 4).

Pokud se u Vás projeví kterýkoli z následujících stavů, ihned zavolejte svému lékaři nebo jej navštivte. Lékař Vám může předepsat další léčivé přípravky, které zabrání závažnějším komplikacím a pomohou zmírnit Vaše příznaky. Lékař může odložit další dávku přípravku HETRONIFLY nebo ukončit Vaši léčbu přípravkem HETRONIFLY.

Okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:

- zápal plic: příznaky mohou zahrnovat nový nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi
- zánět jater a žlučových cest: příznaky mohou zahrnovat pocit na zvracení nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavou moč nebo snadnější krvácení či tvorbu modřin než obvykle
- zánět střev: příznaky mohou zahrnovat průjem nebo častější stolici než obvykle, nebo stolici, která je černá, dehtovitá nebo lepkavá s krví či hlenem, silnou bolest nebo citlivost břicha
- zánět ledvin: příznaky mohou zahrnovat snížení množství moči, které vyloučíte
- zánět kůže: příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění, tvorbu puchýřů na kůži nebo vředy v ústech nebo na jiných sliznicích
- zánět žláz (zejména štítné žlázy, nadledvin, podvěsku mozkového (hypofýza) a slinivky břišní): příznaky mohou zahrnovat rychlý srdeční tep, extrémní únavu, přibývání na váze nebo úbytek váhy, závratě nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpu, bolesti hlavy, které neustupují, nebo neobvyklé bolesti hlavy, bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- diabetes (cukrovka) 1. typu: příznaky mohou zahrnovat vysokou hladinu cukru v krvi, pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější močení než obvykle, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost nebo sladký zápach dechu, sladkou nebo kovovou chuť v ústech nebo jiný zápach moči či potu
- reakce související s infuzí: příznaky mohou zahrnovat zimnici nebo třes, svědění nebo vyrážku, zarudnutí, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečku

- zánět srdečního svalu: příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi, dušnost nebo nepravidelný srdeční tep
- zánět svalů nebo potíže se svaly: příznaky mohou zahrnovat bolest svalů, svalovou slabost nebo rychlou únavu
- zánět mozku (encefalitida): příznaky mohou zahrnovat záchvaty, bolest hlavy, horečku, zimnici, zvracení, zmatenost a potíže s pamětí
- zánět očí, který může zahrnovat změny vidění
- nízký počet krevních destiček: příznaky mohou zahrnovat krvácení (krvácení z nosu nebo dásní) a/nebo tvorbu modřin

Děti a dospívající

HETRONIFLY se nedoporučuje osobám mladším 18 let. Neexistují totiž žádné informace o tom, jak dobře v této věkové skupině působí.

Další léčivé přípravky a HETRONIFLY

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje rostlinné léčivé přípravky a léčivé přípravky získané bez předpisu.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte jiné léčivé přípravky, které oslabují Váš imunitní systém, například deriváty kortizonu, jako je prednison. Tyto léčivé přípravky mohou ovlivňovat způsob, jakým přípravek HETRONIFLY působí. Jakmile však budete léčeni přípravkem HETRONIFLY, může Vám lékař podat kortikosteroidy, aby zmínil možné nežádoucí účinky přípravku HETRONIFLY. Kortikosteroidy Vám také mohou být podány před podáním přípravku HETRONIFLY v kombinaci s chemoterapií za účelem prevence a/nebo léčby pocitu na zvracení, zvracení a dalších nežádoucích účinků způsobených chemoterapií.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Těhotenství

Přípravek HETRONIFLY nesmíte používat, pokud jste těhotná, pokud Vám ho lékař výslovně nedoporučí.

HETRONIFLY může poškodit Vaše nenarozené dítě.

Kojení

Není známo, zda serplulimab přechází do mateřského mléka. Společně s Vaším lékařem se rozhodnete, zda můžete po podání serplulimabu kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

HETRONIFLY může způsobit únavu a další nežádoucí účinky. Po podání přípravku HETRONIFLY neřid'te ani neobsluhujte stroje, pokud si nejste jist(a), že se cítíte dobře.

HETRONIFLY obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v každé 10ml injekční lahvičce. To odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku v potravě pro dospělého.

HETRONIFLY obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80 v každé 10ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

3. Jak se přípravek HETRONIFLY používá

HETRONIFLY Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

Doporučená dávka přípravku HETRONIFLY je

- 4,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti každé 3 týdny u malobuněčného karcinomu plic v extenzivním stádiu a u nemalobuněčného karcinomu plic.
- 3 mg na kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny u spinocelulárního karcinomu jícnu.

Lékař Vám podá HETRONIFLY infuzí (kapačkou) do žíly. První infuze se podává po dobu přibližně 1 hodiny. Další infuze se podávají po dobu 30 minut.

Jestliže jste použil(a) více přípravku HETRONIFLY, než jste měl(a)

Neexistují žádné informace o předávkování serplulimabem. Tento léčivý přípravek Vám podává zkušený odborník. Pravděpodobnost předávkování je nízká. V případě předávkování budete pečlivě sledován(a) z důvodu známek nebo příznaků nežádoucích účinků. Lékař zahájí vhodnou léčbu.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek HETRONIFLY

Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto léčivého přípravku. Pokud termín zmeškáte, ihned zavolejte svému lékaři, abyste si domluvili nový termín.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek HETRONIFLY

Ukončení léčby může zastavit účinek tohoto léčivého přípravku. Léčbu přípravkem HETRONIFLY neukončujte, pokud se o tom neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dávejte pozor na důležité příznaky zánětu.

Přípravek HETRONIFLY působí na imunitní systém a může způsobit zánět v těle. To může Vaše tělo vážně poškodit. Některé zánětlivé stavy mohou být život ohrožující a vyžadují léčbu nebo vysazení přípravku HETRONIFLY (viz bod 2).

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích příznaků. Mohou to být příznaky závažného stavu, který případně může vést k úmrtí. Okamžité vyhledání lékařské péče může pomoci zabránit tomu, aby se tyto problémy staly závažnějšími.

- zápal plic (*časté*): příznaky mohou zahrnovat nový nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi
- zánět jater a žlučových cest (*časté*): příznaky mohou zahrnovat pocit na zvracení nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavou moč nebo snadnější krvácení či tvorbu modřin než obvykle
- zánět střev (*méně časté*): příznaky mohou zahrnovat průjem nebo častější stolici než obvykle, nebo stolici, která je černá, dehtovitá nebo lepkavá s krví či hlenem, silnou bolest nebo citlivost břicha
- zánět slinivky (*méně časté*): příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení

- zánět srdečního svalu (*méně časté*): příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi, dušnost nebo nepravidelný srdeční tep
- myasthenia gravis a myastenické syndromy (*vzácné*): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost a snadnou únavu

Další nežádoucí účinky

Poradte se svým lékařem, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny u pacientů používajících přípravky HETRONIFLY v kombinaci s chemoterapií při klinických hodnoceních:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- infekce plic (pneumonie)
- snížení počtu bílých krvinek (leukocyty, neutrofily, lymfocyty), červených krvinek (anemie) nebo krevních destiček (trombocytopenie)
- snížená činnost štítné žlázy (může způsobit únavu nebo zvýšení tělesné hmotnosti) nebo nadměrná činnost štítné žlázy
- krevní testy prokazující vysoké hladiny glukózy (hyperglykemie nebo diabetes mellitus 1. typu)
- krevní testy prokazující vysoké hladiny kyseliny močové (hyperurikemie) nebo tuků (hyperlipidemie)
- krevní testy prokazující abnormální hladiny elektrolytů (draslík, sodík, vápník, hořčík, fosfát nebo chlorid)
- krevní testy prokazující nízké hladiny bílkovin (hypoproteinemie)
- snížená chuť k jídlu
- snížení tělesné hmotnosti
- potíže se spánkem
- abnormální srdeční rytmus
- kašel
- bolest na hrudi
- pocit na zvracení
- zácpa
- průjem
- zvracení
- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza)
- vyrážka
- vypadávání vlasů
- bolest ve svalech a kostech
- bílkovina v moči
- horečka
- slabost
- zvýšená hladina kreatininu v krvi

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- infekce močových cest
- infekce dýchacích cest nebo dýchacího ústrojí
- kožní infekce
- abnormální funkční koagulační test
- snížení počtu bílých krvinek (granulocytů)
- nízký počet bílých krvinek s horečkou
- reakce související s infuzí
- zánět štítné žlázy
- nízká hladina cukru v krvi

- závratě, bolest hlavy, porucha čítí (parestezie), poškození periferní nervové soustavy způsobující necitlivost
- pravidelný srdeční rytmus, při kterém srdce bije rychleji než normálně, pomalý srdeční tep, poruchy vedení vzruchu v srdci, srdeční selhání, zvýšená hladina troponinu, poškození myokardu (srdečního svalu)
- vysoký nebo nízký krevní tlak, zánět krevních cév
- dušnost, krevní sraženina (obvykle ze žíly v noze), která putuje do plic a ucpává tepnu, potíže s mluvením
- zánět ústní sliznice, zažívací potíže, potíže s polykáním, nadýmání nebo bolest břicha, porucha trávicího traktu, sucho v ústech, zánět žaludku
- zvýšení hladiny gammaglutamyltransferázy v krvi
- zvýšený bilirubin v krvi (produkt rozpadu hemoglobinu)
- svědění, zánět kůže
- zánět kloubu
- přítomnost červených krvinek v moči, poškození ledvin
- zvýšená hladina močoviny v krvi
- celkový diskomfort, otoky
- zvýšená hladina alkalické fosfatázy, myoglobinu, kreatinfosfokinázy nebo amylázy v krvi

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- závažná infekce
- anafylaktická reakce
- snížené vylučování hormonů produkovaných nadledvinami
- abnormální test funkce štítné žlázy, jiná porucha štítné žlázy, zánět hypofýzy umístěné ve spodní části mozku, snížená činnost příštítných tělísek
- abnormální lipoprotein v krvi
- pocit točení hlavy, zánět mozku, neurotoxicita (nepříznivý účinek na nervový systém), cévní mozková příhoda, změna chuti jídla, porucha paměti
- rozmazané vidění, zánět rohovky nebo spojivky
- snížení průtoku krve do srdečního svalu (ischemie myokardu), hromadění tekutiny v osrdečníku
- krevní sraženina v žilách
- neschopnost plic okysličovat krev
- krvácení z dásní, zánět jícnu, žaludeční vřed
- nerovnoměrná pigmentace kůže, ztlustělé, někdy šupinaté kožní skvrny se změnami barvy, suchá kůže, nadměrné pocení
- časté močení, potíže při močení
- zimnice
- zvýšení hladiny lipázy v krvi

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- břišní a střevní infekce, infekce mozku a mozkových blan způsobené virem herpes simplex
- zánět lymfatické uzliny
- nadměrná činnost nadledvin
- motorická dysfunkce (porucha hybnosti)
- stav, kdy svaly ochabují a snadno se unaví (myasthenia gravis a myastenický syndrom)
- onemocnění srdečního svalu
- zánět svalů (myositida)
- závažné a případně smrtelné kožní onemocnění charakterizované tvorbou puchýřů, olupováním nebo krvácením v kterékoli části kůže (včetně rtů, očí, úst, nosu, pohlavních orgánů, rukou nebo nohou) s vyrážkou nebo bez vyrážky (toxická epidermální nekrolýza)

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek HETRONIFLY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění má být přípravek použit okamžitě. Zředěný roztok se nesmí zmrazit. Není-li použit okamžitě, bylo prokázáno, že zředěný roztok je stabilní po dobu 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C), což může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (při teplotě 25 °C nebo nižší).

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si všimnete viditelných částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zdravotnický pracovník zlikviduje všechny léčivé přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek HETRONIFLY obsahuje

Léčivou látkou je serplulimab.

Jeden ml koncentrátu obsahuje 10 mg serplulimabu. Jedna injekční lahvička s 10 ml obsahuje 100 mg serplulimabu.

Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové, natrium-citrát, chlorid sodný (viz bod 2: HETRONIFLY obsahuje sodík), mannitol, polysorbát 80, voda pro injekci.

Jak přípravek HETRONIFLY vypadá a co obsahuje toto balení

HETRONIFLY je koncentrát pro infuzní roztok, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou. Injekční lahvička obsahuje 10 mg/ml serplulimabu. Koncentrát je bezbarvá až světle žlutá, čirá až slabě opalizující tekutina. Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomińska 50, Pabianice, 95-200, Polsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Tato příbalová informace je k dispozici ve všech jazycích EU/EHP na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podávání infuze

- Během přípravy infuze musí být zajištěna aseptická manipulace.
- Injekční lahvičkou netřeste.
- Nechte injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší).
- Před podáním musí být přípravek vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a není změněna barva. Koncentrát je bezbarvý až světle žlutý, čirý až slabě opalizující roztok. Pokud pozorujete viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Potvrďte dávku přípravku a vypočítejte požadovaný objem přípravku HETRONIFLY.
- Sterilní injekční stříkačkou natáhněte objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) odpovídající objemu infuzí podávaného přípravku z vybraného infuzního vaku a injekční stříkačku zlikvidujte.
- Injekční stříkačkou natáhněte z injekční lahvičky požadovaný objem přípravku HETRONIFLY a vstříknete jej do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste připravili naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí od 1,0 do 8,0 mg/ml. Zředěný roztok promíchejte šetrným obracením.
- Infuzní roztok podávejte intravenózně s využitím sterilního, apyrogenního in-line filtru nebo přidavného filtru 0,2 až 5,0 µm s nízkou vazebnou kapacitou pro bílkoviny.
- Nastavte počáteční rychlost infuze na 100 ml za hodinu (doporučuje se 25 kapek za minutu). Pokud dojde k reakcím souvisejícím s infuzí, lze rychlost infuze upravit. Pokud při první infuzi nedojde k reakci související s infuzí, lze dobu následného podání zkrátit na 30 minut (± 10 minut).
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po naředění použit okamžitě. Zředěný roztok se nesmí mrazit. Není-li použit okamžitě, lze zředěný roztok uchovávat 24 hodin při 2 °C až 8 °C. Toto 24hodinové uchovávání může zahrnovat až 6 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C). Pokud jsou injekční lahvičky a/nebo infuzní vaky uchovávány v chladničce, musí se před použitím nechat zahřát na pokojovou teplotu.
- Na konci infuze se infuzní hadička propláchne roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) podle běžného provozního postupu nemocnice.
- Nepodávejte stejnou infuzní kanylou i další léčivé přípravky.
- Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má být v záznamech pacienta přehledně uveden název a číslo šarže podávaného přípravku.

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