

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg serplulimab.
Et hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder 100 mg serplulimab.

Serplulimab er et humaniseret antistof (IgG4/kappa isotype med en stabiliserende sekvensændring i hængselregionen) produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 0,98 mmol (22,5 mg) natrium og 2,0 mg polysorbat 80 (E433).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.pkt. 6

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Farveløs til svagt gul, klar til svagt opaliserende opløsning, pH 5,2-5,8, osmolalitet på ca. 280-340 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Småcellet lungekræft (SCLC)

HETRONIFLY i kombination med carboplatin og etoposid er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden småcellet lungekræft (ES-SCLC).

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

HETRONIFLY i kombination med carboplatin og pemetrexed er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med ikke-planocellulær NSCLC uden EGFR-, ALK- eller ROS1-positive mutationer, som har:

- lokalt fremskreden NSCLC, som ikke er egnet til kirurgi eller strålebehandling, eller
- metastatisk NSCLC.

HETRONIFLY i kombination med carboplatin og nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

Planocellulært karcinom i spiserøret (OSCC)

HETRONIFLY i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel, lokalt fremskreden, recidiverende eller metastatisk planocellulært karcinom i spiserøret, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en CPS ≥ 5 .

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af kræft.

PD-L1-testning

Hvis det er angivet i indikationen, skal udvælgelse af patienter til behandling med HETRONIFLY baseret på tumorens PD-L1-ekspression vurderes ved hjælp af et CE-mærket in vitro-diagnostisk medicinsk udstyr (IVD) med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis det CE-mærkede IVD ikke er tilgængeligt, skal en alternativ valideret test anvendes (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

Småcellet lungekræft (SCLC)

Den anbefalede dosis i både induktions- og vedligeholdelsesfasen er 4,5 mg/kg legemsvægt serplulimab hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I induktionsfasen (4 cyklusser) administreres carboplatin på dag 1 og etoposid på dag 1, 2 og 3 i hver 3-ugers cyklus.

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Ved behandling af ikke-planocellulær NSCLC er den anbefalede dosis i både induktions- og vedligeholdelsesfasen er 4,5 mg/kg legemsvægt serplulimab hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I induktionsfasen (4 cyklusser) administreres carboplatin og pemetrexed på dag 1 i hver 3-ugers cyklus. I vedligeholdelsesfasen fortsættes administrationen af pemetrexed efter lægens vurdering.

Ved behandling af planocellulær NSCLC er den anbefalede dosis i både induktions- og vedligeholdelsesfasen 4,5 mg/kg legemsvægt serplulimab hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I induktionsfasen (4-6 cyklusser) administreres carboplatin på dag 1 og nab-paclitaxel på dag 1, 8 og 15 i hver 3-ugers cyklus.

Planocellulært karcinom i spiserøret (OSCC)

Den anbefalede dosis i både induktions- og vedligeholdelsesfasen er 3,0 mg/kg legemsvægt serplulimab hver 2. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I induktionsfasen administreres cisplatin på dag 1 i hver 2-ugers cyklus i op til 8 cyklusser og 5-fluorouracil på dag 1 i hver 2-ugers cyklus i op til 12 cyklusser.

Ved kombinationsbehandling henvises til produktresuméet for de samtidige behandlinger.

Dosisforsinkelse eller seponering (se også pkt. 4.4)

Dosisoptrapning eller -reduktion af HETRONIFLY frarådes. Tilbageholdelse eller seponering af dosis kan være påkrævet baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet. Tilbageholdelse af dosis i op til 12 uger af hensyn til tolerabilitet er acceptabel (se pkt. 4.4).

Anbefalet håndtering af immunmedierede bivirkninger er beskrevet i tabel 1.

Tabel 1. Anbefalede behandlingsændringer

Bivirkninger	Sværhedsgrad	Ændring af behandling [#]
Immunmedieret lungesygdom	Grad 2	Tilbageholdes indtil bivirkningerne er afhjulpet eller forbedres til grad 1
	Grad 3 eller 4 eller recidiverende grad 2	Seponeres permanent
Immunmedieret colitis	Grad 2 eller 3	Tilbageholdes indtil bivirkningerne er afhjulpet eller forbedres til grad 1
	Grad 4 eller recidiverende grad 3	Seponeres permanent

Bivirkninger	Sværhedsgrad	Ændring af behandling [#]
Immunmedieret hepatitis	Grad 2 med ASAT eller ALAT > 3 til 5 gange ULN eller total bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN	Tilbageholdes indtil bivirkningerne er afhjulpet eller forbedres til grad 1
	Grad 3 eller 4 med ASAT eller ALAT > 5 gange ULN eller total bilirubin > 3 gange ULN	Seponeres permanent
Immunmedieret nefritis og nedsat nyrefunktion	Grad 2 forhøjelse af serumkreatinin	Tilbageholdes indtil bivirkningerne er afhjulpet eller forbedres til grad 1
	Grad 3 eller 4 forhøjelse af serumkreatinin	Seponeres permanent
Immunmedierede endokrinopatii	Symptomatisk Grad 2 eller 3 hypothyroidisme, Grad 2 eller 3 hyperthyroidisme, Grad 2 eller 3 hypofysitis, Grad 2 binyrebarkinsufficiens, Grad 3 hyperglykæmi eller type 1-diabetes mellitus	Tilbageholdes indtil symptomerne er forsvundet, og behandlingen med kortikosteroider er afsluttet. Behandlingen bør fortsættes i forbindelse med hormonsubstitutionsbehandling, så længe der ikke er nogen symptomer.
	Grad 4 hypothyroidisme Grad 4 hyperthyroidisme Grad 4 hypofysitis Grad 3 eller 4 binyrebarkinsufficiens Grad 4 hyperglykæmi	Seponeres permanent
Immunmedierede bivirkninger på huden	Grad 3	Tilbageholdes indtil bivirkningerne er afhjulpet eller forbedres til grad 1
	Grad 4 Stevens Johnson Syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Seponeres permanent
Andre immunmedierede bivirkninger	Grad 2 myasthenia gravis / myastenisk syndrom* Grad 3 eller 4 forhøjelse af serumamylase eller -lipase Grad 2 eller 3 pankreatitis Grad 2 myokarditis* Grad 2 eller 3 andre immunmedierede bivirkninger opstod for første gang Grad 3 nedsat antal blodplader (trombocytopeni) eller hvide blodlegemer	Tilbageholdes indtil bivirkningerne er afhjulpet eller forbedres til grad 1
	Grad 3 eller 4 myasthenia gravis / myastenisk syndrom Grad 4 pankreatitis eller recidiverende pankreatitis af enhver grad Grad 3 eller 4 myokarditis Grad 3 eller 4 encephalitis Andre immunmedierede bivirkninger af grad 4 opstod for første gang Grad 4 eller recidiverende grad 3 nedsat antal blodplader (trombocytopeni) eller hvide blodlegemer	Seponeres permanent
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 2	Infusionshastigheden reduceres til halv hastighed, eller afbrydes.

Bivirkninger	Sværhedsgrad	Ændring af behandling [#]
		Behandlingen kan genoptages, når hændelsen er overstået.
	Grad 3 eller 4	Seponeres permanent

Bemærk: Toksicitetsgraderne er i overensstemmelse med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Serplulimab skal seponeres permanent for enhver grad 3 immunmedieret bivirkning, der gentager sig, og for enhver grad 4 immunmedieret bivirkning, bortset fra endokrinopater, der kontrolleres med erstatningshormoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

[†]: ALAT: alaninaminotransferase; ASAT: aspartataminotransferase; ULN: øvre grænse for normal.

*: Sikkerheden ved genbehandling med serplulimab hos patienter, der har oplevet immunmedieret myasthenia gravis / myastenisk syndrom eller myokarditis, er ikke klar.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering til ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering til patienter med let (CRCL=60-89 ml/min) eller moderat (CRCL=30-59 ml/min) nedsat nyrefunktion. Der er utilstrækkelige data og der kan ikke gives nogen dosisanbefaling for patienter med svært nedsat nyrefunktion (CRCL=15-29 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering til patienter med let (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin > 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver form for ASAT) nedsat leverfunktion. Der er utilstrækkelige data for patienter med moderat nedsat leverfunktion (bilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver form for ASAT), og der er ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (bilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver form for ASAT) til rådighed. Der kan ikke gives nogen dosisanbefaling til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af serplulimab i den pædiatriske population.

Administration

HETRONIFLY er til intravenøs brug.

Den indledende infusionshastighed skal indstilles til 100 ml i timen. Hvis den første infusion er veltolereret, kan alle efterfølgende infusioner afkortes til 30 minutter (± 10 minutter).

Når HETRONIFLY administreres i kombination med kemoterapi, skal det gives først efterfulgt af kemoterapi samme dag. Der skal benyttes separate infusionsposer til hver infusion.

HETRONIFLY må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjektion.

Den samlede dosis af HETRONIFLY skal fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (se pkt. 6.6).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af de hjælpestoffer, der er anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Vurdering af PD-L1-status

Ved vurdering af tumorens PD-L1-status er det vigtigt, at der anvendes en velvalideret metode for at minimere falsk negative eller falsk positive resultater.

Immunmedierede bivirkninger

Immunmedierede bivirkninger, herunder svære og dødelige tilfælde, er forekommet hos patienter, der fik serplulimab (se pkt. 4.8). De fleste immunmedierede bivirkninger, der opstod under behandlingen, var reversible og blev håndteret ved at tilbageholde behandlingen, give kortikosteroider og/eller understøttende behandling (se pkt. 4.2). Immunmedierede bivirkninger er også forekommet op til 3,6 måneder efter den sidste dosis. Immunmedierede bivirkninger, der påvirker mere end ét kropssystem, kan forekomme samtidigt.

Ved mistanke om immunmedierede bivirkninger skal der foretages en passende evaluering for at bekræfte ætiologien eller udelukke andre årsager. Baseret på bivirkningens sværhedsgrad skal behandlingen tilbageholdes, og der skal gives kortikosteroid. For de fleste grad 2-bivirkninger og nogle specifikke grad 3 eller 4 immunmedierede bivirkninger, skal behandlingen tilbageholdes, indtil bivirkningen er afhjulpel eller forbedret til grad 1. Serplulimab skal seponeres permanent for enhver grad 4 og nogle specifikke grad 3 immunmedierede bivirkninger. For grad 3, 4 og nogle specifikke grad 2 immunmedierede bivirkninger (fx immunmedieret pneumonitis, immunmedieret myokarditis), skal der gives kortikosteroid (1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende) og andre symptomatiske behandlinger i henhold til de kliniske symptomer, indtil de er genoprettet eller forbedret til grad 1. Ved bedring til grad ≤ 1 skal nedtrapning af kortikosteroid påbegyndes og fortsætte i mindst 1 måned. Hurtig nedtrapning kan føre til forværring eller recidivering af bivirkningen. Non-kortikosteroid immunsuppressiv behandling (fx infliximab) skal tilføjes, hvis der er forværring eller ingen forbedring trods brug af kortikosteroid.

Immunmedieret lungesygdom

Immunmedieret pneumonitis, herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der får HETRONIFLY (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunmedieret pneumonitis, såsom røntgenforandringer (fx fokale opaciteter, ujævne filtrater), dyspnø og hypoxi. Mistanke om immunmedieret pneumonitis skal bekræftes med radiografisk billeddannelse, og andre årsager skal udelukkes. For ændring af behandling, se pkt. 4.2.

Immunmedieret colitis

Immunmedieret colitis, herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunmedieret colitis, såsom mavesmerter, diarré, slim eller blod i afføringen. Infektion og andre sygdomsmedierede ætiologier skal udelukkes. For ændring af behandlingen, se pkt. 4.2. Den potentielle risiko for gastrointestinal perforation skal tages i betragtning og bekræftes med røntgenbilleder og/eller endoskopi, hvis det er nødvendigt.

Immunmedieret hepatitis

Immunmedieret hepatitis, herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges regelmæssigt (hver måned) for ændringer i leverfunktionen samt kliniske tegn og symptomer på immunmedieret hepatitis såsom stigninger i transaminase og total bilirubin. Infektion og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Hyppigheden af leverfunktionstest skal øges, hvis der opstår immunmedieret hepatitis. For ændring af behandlingen, se pkt. 4.2.

Immunmedieret nefritis og nyreinsufficiens

Immunmedieret nefritis og nyreinsufficiens er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges regelmæssigt (hver måned) for ændringer i nyrefunktionen samt kliniske tegn og symptomer på immunmedieret nefritis og nyreinsufficiens. Hyppigheden af nyrefunktionstest skal øges, hvis der opstår immunmedieret nefritis. De fleste patienter har asymptomatiske stigninger i serumkreatinin. Sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes. For ændring af behandling, se pkt. 4.2.

Immunmedierede endokrinopatienter

Sygdomme i skjoldbruskkirtlen

Lidelser i skjoldbruskkirtlen, herunder hyperthyroidisme, hypothyroidisme og thyroiditis, er rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for ændringer i skjoldbruskkirtelfunktionen samt kliniske tegn og symptomer på skjoldbruskkirtelsygdomme. Ved symptomatisk hypothyreose af grad 2 eller 3 skal serplulimab tilbageholdes, og substitution med thyreoideahormon skal påbegyndes efter behov. Ved symptomatisk hyperthyroidisme af grad 2 eller 3 skal serplulimab tilbageholdes, og substitution med thyreoideahormon skal påbegyndes efter behov. Hvis der er mistanke om akut betændelse i skjoldbruskkirtlen, skal serplulimab tilbageholdes, og der skal indledes hormonbehandling. Behandlingen kan genoptages, når symptomerne på hypothyroidisme eller hyperthyroidisme er under kontrol, og thyroideafunktionen er forbedret. Ved livstruende hyperthyroidisme eller hypothyroidisme skal serplulimab seponeres permanent. Skjoldbruskkirtelfunktionen skal overvåges løbende for at sikre passende hormonsubstitution (se pkt. 4.2).

Sygdomme i hypofysen

Hypofysitis er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på hypofysitis, og andre årsager skal udelukkes. Ved symptomatisk hypofysitis af grad 2 eller 3 skal serplulimab afbrydes, og der skal iværksættes hormonsubstitution efter behov. Hvis der er mistanke om akut hypofysitis, skal der indledes behandling med kortikosteroider. Ved livstruende grad 4 hypofysitis skal serplulimab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Binyrebarkinsufficiens

Der er rapporteret om binyrebarkinsufficiens hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer, og andre årsager skal udelukkes. Ved binyrebarkinsufficiens af grad 2 skal serplulimab tilbageholdes, og der skal iværksættes hormonsubstitution efter behov. Ved livstruende grad 3 eller 4 binyrebarkinsufficiens skal serplulimab seponeres permanent. Binyrefunktion og hormonniveauer skal overvåges løbende for at sikre passende hormonsubstitution (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Hyperglykæmi eller type 1-diabetes mellitus er blevet rapporteret hos patienter, der fik serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for blodsukkerniveau samt relaterede kliniske tegn og symptomer. Insulinerstatningsterapi skal iværksættes efter behov. Ved type 1-diabetes mellitus med dårlig blodsukkerkontrol skal serplulimab tilbageholdes, og insulinerstatningsterapi skal påbegyndes, indtil symptomerne er forbedret. Ved livstruende grad 4 type 1-diabetes mellitus skal serplulimab seponeres permanent. Blodsukkerniveauet skal overvåges løbende for at sikre passende insulinerstatning (se pkt. 4.2).

Immunmedierede hudreaktioner

Immunmedierede hudreaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Ved udslæt af grad 1 eller 2 kan serplulimab fortsættes, og der kan gives symptomatisk behandling eller lokal kortikosteroidbehandling. Ved udslæt af grad 3 skal serplulimab tilbageholdes, og der skal gives symptomatisk behandling eller lokal kortikosteroidbehandling. Ved udslæt af grad 4, Stevens- Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) skal serplulimab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Immunmedieret pankreatitis

Immunmedieret pankreatitis, herunder stigninger i serumamylase- og -lipaseniveauer og dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for ændringer i serumlipase og -amylase (i begyndelsen af behandlingen, med jævne mellemrum under behandlingen og som angivet på baggrund af klinisk evaluering) samt kliniske tegn og symptomer på pankreatitis. Serplulimab skal tilbageholdes ved grad 3 eller 4 stigning i serumamylase- eller -lipaseniveauer, og grad 2 eller 3 pankreatitis. Ved pankreatitis af grad 4 eller recidiverende pankreatitis af enhver grad skal serplulimab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Immunmedieret myokarditis

Immunmedieret myokarditis, herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på myokarditis. Mistanke om immunmedieret myokarditis skal bekræftes med myokardieenzymeundersøgelser, og andre årsager skal udelukkes. Ved myokarditis af grad 2 skal serplulimab tilbageholdes, og der skal gives kortikosteroidbehandling. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen med serplulimab hos patienter, der tidligere har haft immunmedieret myokarditis, er uklar. En tværfaglig diskussion anbefales, før serplulimab genoptages hos patienter med tidligere myokarditis af grad 2, og beslutningen skal baseres på forskellige kliniske faktorer, herunder graden af kardial bedring, onkologisk respons på behandlingen, tilgængelighed af alternative onkologiske behandlinger og prognose. Ved myokarditis af grad 3 eller 4 skal serplulimab seponeres permanent, og behandling med kortikosteroider skal påbegyndes. Når diagnosen myokarditis er stillet, skal serplulimab tilbageholdes eller seponeres permanent. Myokardieenzymer og hjertefunktion skal overvåges nøje for enhver grad af myokarditis (se pkt. 4.2).

Immunmedieret uveitis

Hvis uveitis og andre immunmedierede bivirkninger opstår samtidig, såsom Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, skal der gives systemiske kortikosteroider for at forhindre permanent blindhed.

Andre immunmedierede bivirkninger

I betragtning af serplulimabs virkningsmekanisme kan der forekomme andre potentielle immunmedierede bivirkninger. Andre dødelige og livstruende immunmedierede bivirkninger er blevet observeret hos patienter, der er blevet behandlet med serplulimab i kliniske forsøg på tværs af doser og tumortyper: trombocytopeni, akut koronarsyndrom, myokardieinfarkt, immunmedieret encephalitis, myasthenia gravis og myastenisk syndrom (se pkt. 4.8). Patienter skal gøres opmærksomme på symptomer på myasthenia gravis og myasteniske syndromer (fx muskelsvaghed og tendens til let at blive træt) og rådes til straks at søge lægehjælp, hvis sådanne symptomer opstår.

Ved andre formodede immunmedierede bivirkninger skal der foretages en passende evaluering for at bekræfte ætiologien og udelukke andre årsager. Baseret på bivirkningernes sværhedsgrad skal serplulimab tilbageholdes ved immunmedierede bivirkninger af grad 2 eller 3, som opstår for første gang. Ved recidiverende immunmedierede bivirkninger af grad 3 (undtagen endokrinopati) og immunmedierede bivirkninger af grad 4 skal serplulimab seponeres permanent. Kortikosteroider kan iværksættes efter klinisk indikation (se pkt. 4.2).

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der får serplulimab. Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner. Patienter med infusionsrelaterede reaktioner af grad 1 kan fortsætte behandlingen under nøje monitorering. Infusionshastigheden skal reduceres, eller behandlingen skal afbrydes hos patienter med infusionsrelaterede reaktioner af grad 2. Antipyretika og antihistaminer kan overvejes. Behandlingen med serplulimab kan genoptages under nøje monitorering, når infusionsrelaterede reaktioner af grad 2 er under kontrol. Ved infusionsrelaterede reaktioner af grad ≥ 3 skal infusionen straks stoppes, behandlingen skal seponeres permanent, og der skal gives passende behandling (se pkt. 4.2).

Patienter ekskluderet fra kliniske forsøg

Patienter med følgende tilstande blev udelukket fra kliniske forsøg: aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom, patienter med aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller HIV-infektion eller patienter, der får levende svækket vaccine inden for 28 dage før administration af serplulimab, patienter med aktiv infektion, der kræver systemisk infektionsbehandling inden for 14 dage før den første dosis, anamnese med pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, patienter med aktive hjernemetastaser, anamnese med betydelig hjerte-kar-sygdom (fx myokardieinfarkt inden for et halvt år), anamnese med overfølsomhed over for et andet monoklonalt antistof, systemiske immunosuppressiva inden for 2 uger før behandling med serplulimab.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,98 mmol (eller 22,5 mg) natrium pr. 10 ml hætteglas, hvilket svarer til 1,1 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 2,0 mg polysorbat 80 (E433) pr. 10 ml hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

For vejledning om fortynding og håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Patientkort

Den ordinerende læge skal diskutere risikoen ved serplulimab behandling med patienten. Patienten vil få udleveret et patientkort sammen med hver recept.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført studier af lægemiddelinteraktioner. Da monoklonale antistoffer ikke metaboliseres af cytokrom P450 (CYP) enzymer eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer, forventes hæmning eller induktion af disse enzymer af samtidig administrerede lægemidler ikke at påvirke HETRONIFLYs farmakokinetik.

Brug af systemiske kortikosteroider eller immunosuppressiva før påbegyndelse af serplulimab skal undgås på grund af deres potentielle interferens med den farmakodynamiske aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider eller andre immunosuppressiva kan dog anvendes til behandling af immunmedierede bivirkninger efter påbegyndelse af serplulimab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis serplulimab.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af serplulimab til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at hæmning af PD-1/PD-1 pathway forårsager embryoføtal toksicitet (se pkt. 5.3). Humant IgG er kendt for at krydse placentabarrieren, og serplulimab er et IgG4; derfor har det potentiale til at blive overført fra moderen til det udviklende foster. Serplulimab frarådes under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke bruger prævention.

Amning

Det er uvist, om serplulimab udskilles i modermælk. Det er kendt, at humane IgG'er udskilles i modermælk i de første par dage efter fødslen, hvilket falder til lave koncentrationer kort tid efter; derfor kan en risiko for spædbarnet ikke udelukkes i denne korte periode. Herefter kan serplulimab anvendes under amning, hvis det er klinisk nødvendigt.

Fertilitet

Der er ikke udført studier til evaluering af fertilitet. Derfor er serplulimabs virkning på mandlig og kvindelig fertilitet ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Serplulimab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentielle bivirkninger såsom træthed (se pkt. 4.8) skal patienterne rådes til at være forsigtige med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil de er sikre på, at serplulimab ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Serplulimaps sikkerhed i kombination med kemoterapi er baseret på indsamlet data fra 1.343 patienter. De mest almindelige bivirkninger var anæmi (80,2 %), neutropeni (74,5 %), leukopeni (71,6 %), trombocytopeni (53,8 %), kvalme (44,4 %), nedsat appetit (36,0 %), hypoproteinæmi (31,3 %), asteni (29,9 %) og opkastning (28,2 %).

De mest almindelige bivirkninger af grad ≥ 3 var neutropeni (46,2 %), leukopeni (27,3 %), anæmi (25,8 %), trombocytopeni (15,3 %), hyponatriæmi (6,9 %) og pneumoni (5,6 %).

De mest almindelige svære bivirkninger var trombocytopeni (8,4 %), pneumoni (6,6 %), neutropeni (6,0 %), leukopeni (5,9 %), anæmi (4,5 %) og pneumonitis (3,3 %).

De mest almindelige immunmedierede bivirkninger var hypothyroidisme (11,5 %), immunmedierede hudreaktioner (7,6 %), hyperthyroidisme (7,1 %), immunmedieret lungesygdom (5,5 %), unormal leverfunktion (3,2 %), immunmedieret nefritis og nyreinsufficiens (3,1 %) og immunmedieret colitis (1,6 %).

Serplulimab blev seponeret på grund af bivirkninger hos 8,1 % af patienterne. De hyppigste bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var pneumonitis (1,6 %) og pneumoni (1,3 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg og efter markedsføring er angivet efter systemorganklasse og hyppighed (se tabel 2). Medmindre andet er angivet, er hyppigheden af bivirkninger baseret på den samlede bivirkningshyppighed for alle årsager identificeret i forsøg, hvor 1.343 patienter blev eksponeret for serplulimab i kombination med kemoterapi. Se pkt. 5.1 for oplysninger om de vigtigste karakteristika for patienter i de kliniske hovedforsøg.

Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering præsenteres bivirkningerne i rækkefølge efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 2. Bivirkninger hos patienter behandlet med serplulimab *

Serplulimab i kombination med kemoterapi	
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	lungebetændelse ^a
Almindelig	urinvejsinfektion ^b , luftvejsinfektion ^c , hudinfektion
Ikke almindelig	septisk shock
Sjælden	mave-tarm-infektion, herpetisk meningoencefalitis
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni, lymfopeni
Almindelig	unormal koagulationsfunktionstest ^d , granulocytopeni, febril neutropeni
Sjælden	lymfadenitis
Immunsystemet	
Almindelig	infusionsrelateret reaktion ^e
Ikke almindelig	anafylaktisk reaktion
Det endokrine system	
Meget almindelig	hypothyroidisme ^f , hyperthyroidisme ^g , hyperglykæmi eller type 1-diabetes mellitus ^h
Almindelig	thyroiditis ⁱ ,
Ikke almindelig	binyrebarkinsufficiens ^j , anden skjoldbruskkirtelsygdom ^k , hypofysitis, unormal skjoldbruskkirtelfunktionstest ^l , hypoparathyreoidisme
Sjælden	hyperadrenokorticisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	hyperlipidæmi, nedsat appetit, hypoproteinæmi, hyperurikæmi, elektrolytforstyrrelser ^m , nedsat vægt
Almindelig	hypoglykæmi
Ikke almindelig	unormalt lipoprotein
Psykiatriske forstyrrelser	
Meget almindelig	søvnløshed
Nervesystemet	
Almindelig	paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati ⁿ
Ikke almindelig	vertigo, immunmedieret encephalitis ^o , neurotoksicitet, hjerneinfarkt, smagsforstyrrelse, hukommelsessvækkelse
Sjælden	motorisk dysfunktion, myasthenia gravis, myasteniske syndromer
Øjne	
Ikke almindelig	sløret syn, keratitis, konjunktivitis
Hjerte	
Meget almindelig	arytmi ^p
Almindelig	sinustakykardi, ledningsdefekter ^q , sinusbradykardi, hjertesvigt ^r , øget troponin, myokardiebeskadigelse
Ikke almindelig	myokardieiskæmi, perikardieudvidelse, myokarditis
Sjælden	kardiomyopati

Vaskulære sygdomme	
Almindelig	hypertension, vaskulitis, hypotension
Ikke almindelig	venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	hoste, bryst smerter
Almindelig	pneumonitis ^s , dyspnø, dysfoni, lungeemboli
Ikke almindelig	respirationssvigt
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	kvalme, forstoppelse, diarré, opkastninger
Almindelig	dysfagi, mavesmerter, flatulens, mave-tarm-lidelse ^l , stomatitis, dyspepsi, mundtørhed, gastritis
Ikke almindelig	enteritis ^u , immunmedieret pankreatitis, tandkødsblødning, øsofagitis, mavesår
Lever og galdeveje	
Meget almindelig	forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase
Almindelig	forhøjet gamma-glutamyltransferase, hyperbilirubinæmi, leverskade ^v
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	udslæt ^w , alopeci
Almindelig	kløe, dermatitis ^x
Ikke almindelig	pigmenteringsforstyrrelse, psoriasis, tør hud, hyperhidrose
Sjælden	toksisk epidermal nekrolyse
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	muskuloskeletale smerter
Almindelig	gigt
Sjælden	myositis ^y
Nyrer og urinveje	
Meget almindelig	protein i urinen, forhøjet kreatinin i blodet
Almindelig	forhøjet urinstof i blodet, hæmaturi, nyreskade ^z
Ikke almindelig	dysuri, pollakisuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	feber, asteni
Almindelig	utilpashed, ødemer
Ikke almindelig	kuldegysninger
Undersøgelser	
Almindelig	forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet myoglobin i blodet, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, forhøjet amylase
Ikke almindelig	forhøjet lipase

* Hyppigheden af bivirkninger præsenteret i tabel 2 kan muligvis ikke fuldt ud tilskrives serplumimab alene, men kan indeholde bidrag fra den underliggende sygdom eller fra andre lægemidler, der anvendes i en kombination. Følgende termer repræsenterer en gruppe af relaterede hændelser, der beskriver en medicinsk tilstand snarere end en enkelt hændelse:

a. Inkluderer lungebetændelse, lungeabsces.

b. Inkluderer urinvejsinfektion, asymptomatisk bakteriuri, positiv for leukocytter i urin.

- c. Inkluderer øvre luftvejsinfektion, pharyngotonsillitis, tonsillitis, influenza-lignende sygdom, nedre luftvejsinfektion.
- d. Inkluderer forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, aktiveret partiel tromboplastintid, forkortet aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat international normaliseret ratio, forhøjet protrombinniveau, koagulopati, hyperkoagulation.
- e. Inkluderer overfølsomhed over for lægemidler, infusionsrelateret reaktion.
- f. Inkluderer hypothyroidisme, forhøjet thyreoideastimulerende hormon i blodet, nedsat frit thyroxin, nedsat thyroxin, central hypothyroidisme, nedsat tri-jodthyronin, nedsat frit tri-jodthyronin, immunmedieret hyperthyroidisme.
- g. Inkluderer hyperthyroidisme, nedsat thyreoideastimulerende hormon i blodet, forhøjet frit thyroxin, forhøjet thyroxin, forhøjet tri-jodthyronin, forhøjet frit tri-jodthyronin, immunmedieret hyperthyroidisme.
- h. Inkluderer hyperglykæmi, type 1-diabetes mellitus, forhøjet blodglucose, type 2 diabetes mellitus, nedsat fastende glucose, diabetisk ketoacidose, forhøjet ketonstof i blodet, nedsat glukosetolerance, ketoacidose, glykosuri.
- i. Inkluderer sygdom i skjoldbruskkirtlen, thyroiditis.
- j. Inkluderer binyrebarkinsufficiens, nedsat kortisol.
- k. Inkluderer euthyroid sick syndrome, unormal ultralyd af skjoldbruskkirtlen.
- l. Inkluderer positiv for antithyroidea-antistoffer og forhøjet thyroglobulin.
- m. Inkluderer hyponatriæmi, hypocalcæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, hypofosfatæmi, hypokloræmi, hyperfosfatæmi, hyperkaliæmi, hypermagnesiæmi, hypercalcæmi.
- n. Inkluderer perifer neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati, immunmedieret neuropati.
- o. Inkluderer immunmedieret encephalitis, autoimmun encephalitis.
- p. Inkluderer supraventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, arytmi, ventrikulære ekstrasystoler, arytmi supraventrikulær, atrieflimren, atriefakykardi, bradyarytmi, tidligt repolarisationssyndrom, ventrikulær arytmi, palpitationer, unormalt elektrokardiogram.
- q. Inkluderer atrioventrikulært blok af første grad, højre grenblok, forlængelse af atrial overledningstid, venstre grenblok, intraventrikulær overledningsdefekt.
- r. Inkluderer hjertesvigt, akut hjertesvigt, venstre ventrikelsvigt, kardiopulmonalt svigt, forhøjet N-terminalt prohormon af B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP).
- s. Inkluderer immunmedieret lungesygdom, pneumonitis, interstitiel lungesygdom.
- t. Inkluderer ikke-medfødt trakeoøsofageal fistel, gastrointestinal blødning, gastrointestinal lidelse, tarmobstruktion.
- u. Inkluderer enteritis, infektiøs enteritis, immunmedieret enterocolitis**, colitis, ulcerøs colitis, enterocolitis, duodenitis.
- v. Inkluderer unormal leverfunktion, lægemiddelinduceret leverskade, leverskade, immunmedieret hepatitis, immunmedieret leverlidelse**, leversvigt**.
- w. Inkluderer udslæt, udslæt maculo-papulært, eksem, lægemiddeludbrud, erytem, hudtoksicitet, palmar-plantar erytrodysestesi (PPE).
- x. Inkluderer autoimmun dermatitis, dermatitis, allergisk dermatitis, bulløs dermatitis, seborrhoisk dermatitis.
- y. Inkluderer myositis**, immunmedieret myositis.
- z. Inkluderer akut nyreskade, nyresvigt, nedsat nyrefunktion, nyreskade, kronisk nyresygdom, nedsat renal kreatininclearance, immunmedieret nefritis.

** Hændelse efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Serplulimab er forbundet med immunmedierede bivirkninger. Data for følgende immunmedierede bivirkninger er baseret på 2.086 patienter, der fik serplulimab som monoterapi (n=292) eller i kombination med andre lægemidler (n=1.794) i ni doser (0,3, 1, 3, 10 mg/kg hver anden uge, 4,5 mg/kg hver tredje uge, 200 mg hver anden uge, 300 mg hver tredje uge, 400 mg hver fjerde uge eller 600 mg hver sjette uge) i ti kliniske forsøg. Retningslinjerne for håndtering af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunmedieret lungesygdom

Immunmedieret lungesygdom forekom hos 4,9 % af patienterne, herunder grad 3, 4 eller 5 hos hhv. 1,2 %, 0,2 % og 0,3 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 4,40 måneder (interval: 0,03- 34,53 måneder). Medianvarigheden var 1,76 måneder (interval: 0,10-13,34 måneder). 2,5 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Immunmedieret lungesygdom førte til seponering hos 1,3 % af patienterne.

Immunmedieret colitis

Immunmedieret colitis forekom hos 2,0 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,6 % af patienterne og grad 5 hos <0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 3,35 måneder (interval: 0,03-30,55 måneder). Medianvarigheden var 0,43 måneder (interval: 0,03-8,94 måneder). 0,7 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Immunmedieret colitis førte til seponering hos 0,2 % af patienterne.

Immunmedieret hepatitis

Hepatitis forekom hos 0,8 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,3 % af patienterne, grad 4 hos 0,1 % af patienterne og grad 5 hos 0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 2,48 måneder (interval: 0,36-26,78 måneder). Medianvarigheden var 0,95 måneder (interval: 0,10-8,48 måneder). 0,4 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Hepatitis førte til seponering hos 0,3 % af patienterne. Unormal leverfunktion forekom hos 3,7 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,8 % af patienterne og grad 4 hos 0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 2,30 måneder (interval: 0,07-45,31 måneder). Medianvarigheden var 1,31 måneder (interval: 0,26-17,54 måneder). 0,5 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Unormal leverfunktion førte til seponering hos 0,2 % af patienterne.

Immunmedieret nefritis og nyreinsufficiens

Immunmedieret nefritis og nedsat nyreinsufficiens forekom hos 3,0 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,3 % af patienterne og grad 4 hos <0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 2,83 måneder (interval: 0,23-17,77 måneder). Medianvarigheden var 1,48 måneder (interval: 0,13-17,94 måneder). 0,4 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Immunmedieret nefritis og nyreinsufficiens førte til seponering hos 0,2 % af patienterne.

Immunmedierede endokrinopati

Hypothyroidisme

Hypothyroidisme forekom hos 11,7 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,2 % af patienterne. Mediantiden til debut var 3,83 måneder (interval: 0,46-34,10 måneder). Medianvarigheden var 2,73 måneder (interval: 0,13-29,08 måneder). 6,7 % af patienterne fik thyroideahormonsubstitution. <0,1 % patienter stoppede med serplulimab på grund af hypothyroidisme.

Hyperthyroidisme

Hyperthyroidisme forekom hos 6,7 % af patienterne, og der var ingen grad ≥ 3 hyperthyroidisme. Mediantiden til debut var 2,73 måneder (interval: 0,62-31,18 måneder). Medianvarigheden var 1,45 måneder (interval: 0,07-17,77 måneder). Ingen patienter stoppede med serplulimab på grund af hyperthyroidisme.

Skjoldbruskkirtelbetændelse

Thyroiditis forekom hos 0,7 % af patienterne, og der var ingen thyroiditis af grad ≥ 3 . Den mediane tid til debut var 6,64 måneder (interval: 0,99-13,50 måneder). Medianvarigheden var 1,30 måneder (interval: 0,56-11,30 måneder). 0,2 % af patienterne fik thyroideahormonsubstitution. Ingen patienter stoppede med serplulimab på grund af thyroiditis.

Binyrelidelser

Binyrelidelser forekom hos 0,5 % af patienterne, heriblandt grad 3 hos 0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 6,24 måneder (interval: 3,55-21,45 måneder). Medianvarigheden var 4,60 måneder. <0,1 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Ingen patienter stoppede med serplulimab på grund af binyrelidelser.

Hypofyseforstyrrelser

Hypofyseforstyrrelser forekom hos 0,8 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,1 % af patienterne. Mediantiden til debut var 6,72 måneder (interval: 1,41-20,53 måneder). Medianvarigheden var 3,25 måneder. 0,2 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Hypofyseforstyrrelser førte til seponering hos 0,1 % af patienterne.

Type 1-diabetes mellitus/hyperglykæmi

Type 1-diabetes mellitus/hyperglykæmi forekom hos 0,9 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,4 % af patienterne og grad 4 hos 0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 4,34 måneder (interval: 0,69-40,28 måneder). Den mediane varighed var 3,48 måneder (interval: 0,53-10,68 %). 0,5 % af patienterne fik insulinbehandling. Type 1-diabetes mellitus/hyperglykæmi førte til seponering hos <0,1 % af patienterne.

Immunmedierede hudreaktioner

Immunmedierede hudreaktioner forekom hos 7,8 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,8 % af patienterne, grad 4 hos <0,1 % af patienterne og grad 5 hos <0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 2,96 måneder (interval: 0,03-30,52 måneder). Medianvarigheden var 1,56 måneder (interval: 0,07-19,06 måneder). 1,2 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Immunmedierede hudreaktioner førte til seponering af behandlingen hos 0,5 % af patienterne.

Immunmedieret pankreatitis

Immunmedieret pankreatitis forekom hos 1,0 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,3 % af patienterne, grad 4 hos 0,1 % af patienterne og grad 5 hos <0,1 % af patienterne. Mediantiden til debut var 2,86 måneder (interval: 0,23-13,67 måneder). Medianvarigheden var 0,76 måneder (interval: 0,16-10,12 måneder). 0,1 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Immunmedieret pankreatitis førte til seponering hos 0,2 % af patienterne.

Immunmedieret myokarditis

Immunmedieret myokarditis forekom hos 0,7 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,1 % af patienterne, grad 4 hos <0,1 % af patienterne og grad 5 hos 0,2 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 1,71 måneder (interval: 0,26-20,70 måneder). Medianvarigheden var 0,79 måneder (interval: 0,30-5,72 måneder). 0,5 % af patienterne fik højdosis kortikosteroidbehandling. Immunmedieret myokarditis førte til seponering hos 0,3 % af patienterne.

Immunmedieret uveitis

Immunmedieret uveitis forekom hos <0,1 % af patienterne, hvilket var grad 1. Tiden til udbruddet var 6,90 måneder. Varigheden af immunmedieret uveitis var 1,35 måneder. Hændelsen forsvandt for patienten.

Andre immunmedierede bivirkninger

Andre klinisk signifikante immunmedierede bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, som fik serplulimab, var som nedenstående. Der er rapporteret om svære eller dødelige tilfælde af nogle af disse bivirkninger.

Blod og lymfesystem: anæmi, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni.

Nervesystemet: immunmedieret encephalitis, perifer neuropati, epilepsi, encefalopati, perifer sensorimotorisk neuropati.

Øjne: sløret syn.

Hjerte: akut koronarsyndrom, myokardieinfarkt, hjertesvigt, kardiotoxicitet, forhøjet troponin, unormal hjertefunktionsundersøgelse.

Luftveje, thorax og mediastinum: dyspnø, kronisk obstruktiv lungesygdom, respirationssvigt.

Mave-tarm-kanalen: mundsår, opkastning, proktitis, øvre gastrointestinal blødning.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: asteni, træthed, feber.

Andre symptomer: panikangst, unormal adfærd, akut galdegangsbetændelse, sepsis, peritonitis, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet N-terminalt prohormon af B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP), forhøjet kolesterol i blodet, elektrolytforstyrrelser, kronisk nyresygdom, urinvejsinflammation.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner forekom hos 1,7 % af patienterne, herunder grad 3 hos 0,1 % af patienterne og grad 4 hos 0,1 % af patienterne. Den mediane tid til debut var 1,74 måneder (interval: 0,03-34,04 måneder). Den mediane varighed var 0,07 måneder (interval: 0,03-6,70 måneder). Ingen patienter afbrød serplulimab på grund af infusionsrelaterede reaktioner.

Unormale laboratorieforhold

Andelen af patienter, der oplevede et skift fra baseline til en grad ≥ 3 laboratorieabnormitet, var som følger: 0,5 % for fald i antallet af blodplader, 0,3 % for fald i antallet af neutrofiler, 0,2 % for stigning i kreatinfosfokinase i blodet, 0,1 % for fald i antallet af hvide blodlegemer, 0,1 % for stigning i troponin I.

Ældre

Der blev ikke rapporteret nogen generelle forskelle i sikkerhed mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter. Data for patienter ≥ 75 år er for begrænsede til at drage konklusioner om denne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal straks iværksættes passende symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, PD-1/PD-L1 (programmeret celledød-1/dødsligand 1)-hæmmere.

ATC-kode: L01FF12.

Virkningsmekanisme

Serplulimab (HLX10) er et humaniseret monoklonalt IgG4-antistof, som binder sig til den programmerede celledød 1 (PD-1)-receptor og blokerer dens interaktion med liganderne PD-L1 og

PD-L2. PD-1-receptoren er en negativ regulator af T-celleaktivitet, som har vist sig at være involveret i kontrollen af T-celleimmunresponser. Indgreb af PD-1 med liganderne PD-L1 og PD-L2, som udtrykkes i antigenpræsenterende celler og kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumormikromiljøet, resulterer i hæmning af T-celleproliferation og cytokinudskillelse. Serplulimab forstærker T-celleresponser, herunder anti-tumorresponser, gennem blokade af PD-1-binding til PD-L1- og PD-L2-ligander.

PD-1-receptorbesættelsen af perifere T-celler og evnen til at frigive interleukin-2 (IL-2) in vitro blev undersøgt i fase 1-forsøget med 29 kinesiske patienter med fremskreden fast tumor, der fik indsprøjet enkelt- og flerdosis serplulimab (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Resultatet viste, at serplulimab stabilt kunne opretholde mætningstilstanden for receptorbesættelse og vedvarende funktionel blokering ved doseringen fra 0,3 mg/kg til 10 mg/kg hver anden uge.

Klinisk virkning og sikkerhed

Småcellet lungekræft (SCLC)

ASTRUM-005: Randomiseret fase III-studie hos patienter med kemoterapi-naiv SCLC i udvidet stadium, i kombination med carboplatin og etoposid

Serplulimabs virkning i kombination med kemoterapi (carboplatin plus etoposid) til førstelinjebehandling af ES- SCLC blev evalueret i ASTRUM-005-studiet (NCT04063163), et fase 3, randomiseret, dobbeltblindt, multiregionalt klinisk forsøg. Det primære effektmål var samlet overlevelse (OS). Sekundære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed (DOR) som vurderet af en uafhængig radiologisk revisionskomité (IRRC) og investigator baseret på RECIST 1.1. Analysen for det primære endepunkt blev udført 25 og 33 måneder efter starten af det kliniske forsøg. Studiets behandlingsregimer blev afblændet efter den primære analyse.

Forsøget omfattede voksne patienter (18 år eller ældre) med ES-SCLC (ifølge Veterans Administration Lung Study Group [VALG] staging system), som ikke var blevet behandlet med systemisk terapi og med en ECOG performance-status-score på 0 eller 1. Patienter blev udelukket, hvis de havde aktive eller ubehandlede metastaser i centralnervesystemet, aktiv autoimmun sygdom, administration af systemiske immunosuppressive lægemidler inden for 14 dage før den første dosis.

I alt 585 patienter blev indskrevet og randomiseret (2:1) til at modtage et af de behandlingsregimer, der er beskrevet i tabel 3. Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspressionsniveau (negativ: tumor proportion score [TPS] < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 %, eller ikke evaluerbar/ikke tilgængelig, målt med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit), hjernemetastaser (ja versus nej) og alder (≥ 65 år versus < 65 år).

Tabel 3. Intravenøse behandlingsregimer

Behandlingsplan	Induktion (Fire 21-dages cyklusser)	Vedligeholdelse (21-dages cyklusser)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + carboplatin (AUC=5, op til 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + carboplatin (AUC=5, op til 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

^a. Serplulimab blev administreret indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

^b. Carboplatin og etoposid blev administreret indtil afslutning af 4 cyklusser, eller progressiv sygdom eller uacceptabel toksicitet, alt efter hvad der opstod først.

^c. Etoposid blev givet på dag 1, 2 og 3 i hver cyklus.

Baseline-karakteristika var afbalancerede mellem behandlingsarmene. Blandt de indskrevne patienter var 68,5 % asiater (401 patienter), og 31,5 % var ikke-asiater (184 patienter), som alle var hvide. Medianalderen var 62 år (spændvidde: 28-83) med 39,3 % af patienterne ≥ 65 år og 1,9 % af

patienterne ≥ 75 år. 82,2 % af patienterne var mænd. Baseline ECOG performance-status score var 0 (17,6 %) eller 1 (82,4 %). 16,9 % af patienterne var PD-L1-positive (TPS ≥ 1 %). 13,3 % af patienterne havde tidligere haft hjernemetastaser.

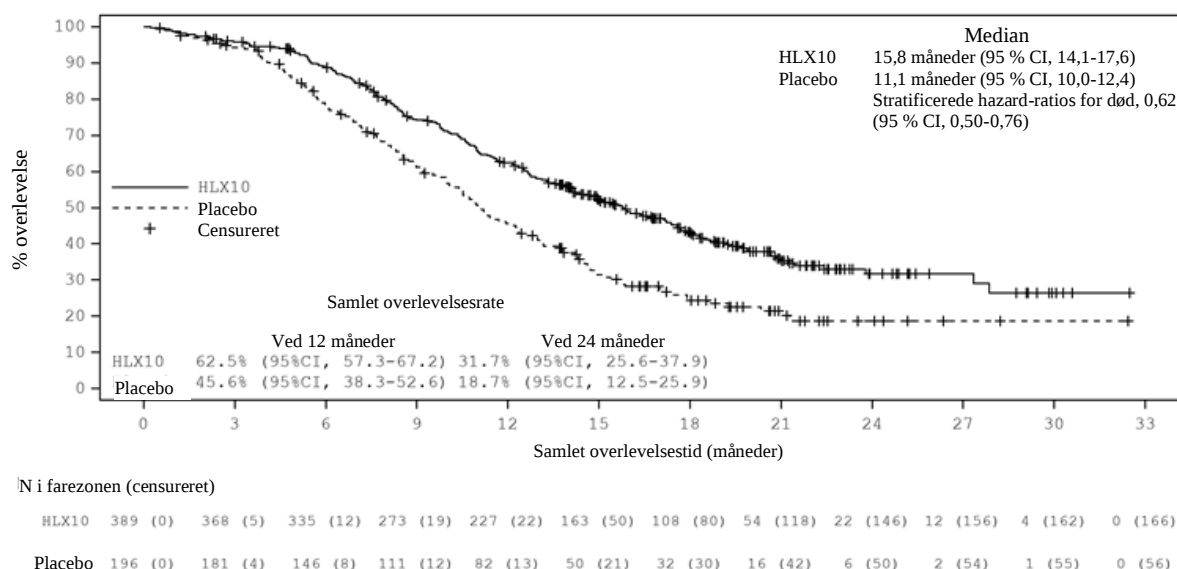
På tidspunktet for den foreløbige analyse den 22. oktober 2021, hvor 66 % af de foruddefinerede OS-hændelser blev observeret (defineret til ca. 226, faktiske 246 OS-hændelser), havde patienterne en median overlevelsestid på 12,3 måneder. OS, PFS og ORR-resultaterne fra den foreløbige analyse er opsummeret i tabel 4.

Tabel 4. Effektivitetsdata i den primære analyse (skæringsdato for data: 22. oktober 2021)

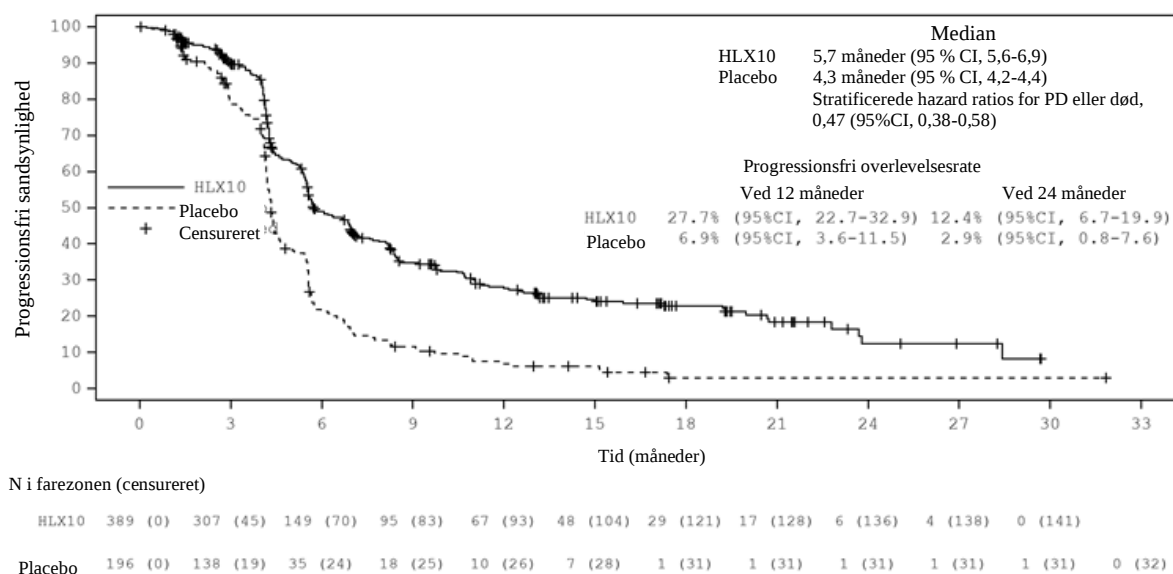
		Arm A (Serplulimab + carboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + carboplatin + etoposid)
Antal patienter		389	196
Primært endepunkt			
OS	Antal patienter med hændelser, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Median OS (måneder)	15,4	10,9
	Hazard-ratio (95 % CI)	0,63 (0,49- 0,82)	
	p-værdi	< 0.001	
Sekundære endepunkter			
PFS -IRRC i henhold til RECIST 1.1	Median PFS (måneder)	5,7	4,3
	Hazard-ratio (95 % CI)	0,48 (0,38- 0,59)	
Bekræftet ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
Median DOR	Måneder (95 % CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Opdateret analyse efter afblænding med længere opfølgingsvarighed (median: 19,7 måneder) blev udført af skæringsdatoen 13. juni 2022, da 100 % af de foruddefinerede OS-hændelser blev observeret (defineret ca. 342, faktiske 363 OS-hændelser). Medianen for OS var 15,8 måneder i serplulimab gruppen og 11,1 måneder i placebo-gruppen. Den stratificerede HR (95 % CI) var 0,62 (0,50, 0,76). Medianen for PFS ved IRRC-vurdering i henhold til RECIST 1.1 var hhv. 5,7 måneder og 4,3 måneder med en stratificeret HR (95 % CI) på 0,47 (0,38, 0,58). Effekteresultaterne af den endelige analyse var i overensstemmelse med den primære analyse. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS i den endelige analyse er vist i figur 1 og 2.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i den samlede population (ITT) (skæringsdato for data: 13. juni 2022)



Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse (RECIST 1.1) efter IRRC i den samlede population (ITT) (skæringsdato for data: 13. juni 2022)



Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

ASTRUM-002: Randomiseret fase III-studie hos kemoterapinaive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær NSCLC i kombination med carboplatin og pemetrexed

ASTRUM-002 bestod af to stadier. Stadiet I var en enkeltarmet sikkerheds-run-in-periode designet til at evaluere serplulimabs sikkerhed, tolerabilitet og foreløbig virkning i kombination med bevacizumab og kemoterapi (carboplatin + pemetrexed) som førstelinjebehandling af fremskreden ikke-planocellulær NSCLC. Stadiet II var et trearmet, randomiseret, dobbeltblindet, multicenter, fase III-klinisk studie. Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af en uafhængig radiologisk bedømmelseskommité (IRRC). Det vigtigste sekundære effektmål var samlet overlevelse (OS). Andre sekundære effektmål var PFS vurderet af investigator, objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed (DOR), vurderet af IRRC og investigator på baggrund af RECIST 1.1.

Forsøget omfattede voksne patienter (≥ 18 år og ≤ 75 år) med histologisk eller cytologisk bekræftet inoperabel eller radiologisk ikke-egnet stadie IIIB, IIIC eller IV ikke-planocellulær NSCLC uden EGFR-sensitiserende mutationer eller ALK-/ROS1-rearrangementer og uden tidligere systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienterne skulle have ≥ 1 målbar læsion i henhold til RECIST 1.1 vurderet af IRRC samt en ECOG performance status (PS) på 0-1. Patienter med aktive/mistænkte autoimmune sygdomme, aktive CNS-metastaser og/eller karcinomatøs meningitis eller tidligere behandling med immunchekpoint-hæmmere (fx PD-1-, PD-L1- eller CTLA-4-antistoffer) blev ekskluderet.

Seks patienter blev inkluderet i forsøgets stadie I. I alt 636 patienter blev inkluderet i stadie II og randomiseret (1:1:1). I arm A fik patienterne serplulimab 4,5 mg/kg, bevacizumab 15 mg/kg, carboplatin (AUC = 5, op til 800 mg, i op til fire cyklusser) og pemetrexed (500 mg/m²) hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter randomiseret til arm B og arm C fik behandling som vist i tabel 5. Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspression målt med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-kit (negativ [CPS < 1] versus positiv [CPS ≥ 1] versus ikke-bestemmelig), rygehistorik (ja versus nej) og hjernemetastaser (ja versus nej).

Tabel 5. Intravenøse behandlingsregimer

Behandlingsregimen	Induktion (Fire 21-dage cyklusser)	Vedligehold (21-dage cyklusser)
B	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + carboplatin (AUC=5, op til 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 + carboplatin (AUC=5, op til 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 og pemetrexed blev administreret indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
b. Carboplatin blev administreret indtil gennemførelse af 4 cyklusser eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, afhængigt af hvad der indtraf først.
c. Krydsning fra arm C til behandling med serplulimab 4,5 mg/kg hver 3. uge og bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge var tilladt.

Baselinekarakteristika var afbalancerede mellem behandlingsarmene. Blandt de inkluderede patienter var 100 % asiatiske (636 patienter). Medianalderen var 61 år (interval: 27 til 75), og 73,1 % af patienterne var mænd, og de fleste patienter var nuværende eller tidligere rygere (66,8 %). ECOG performance status ved baseline var 0 (26,9 %) eller 1 (73,0 %). 39 % havde tumor-PD-L1-ekspression TPS <1 % [negativ], 31 % havde TPS 1-49 %, og 28 % havde TPS ≥ 50 %. I alt havde 78,0 % af patienternes tumorer positiv PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1), og 18,7 % havde hjernemetastaser ved baseline. 79 patienter (37,6 %) i arm C modtog behandling med serplulimab i kombination med bevacizumab efter bekræftet sygdomsprogression.

Den mediane opfølgningstid for overlevelse var 23,1 måneder ved den primære analyse (data cut-off: 15. juni 2023) og 45,4 måneder ved den opdaterede analyse (data cut-off: 7. august 2025). Resultater for PFS, ORR og DOR fra den primære analyse samt OS-resultater fra den opdaterede analyse er opsummeret i tabel 6. Kaplan-Meier-kurver for PFS fra den primære analyse og OS fra den opdaterede analyse er vist i figur 3 og figur 4.

Tabel 6. Effektdata for ASTRUM-002

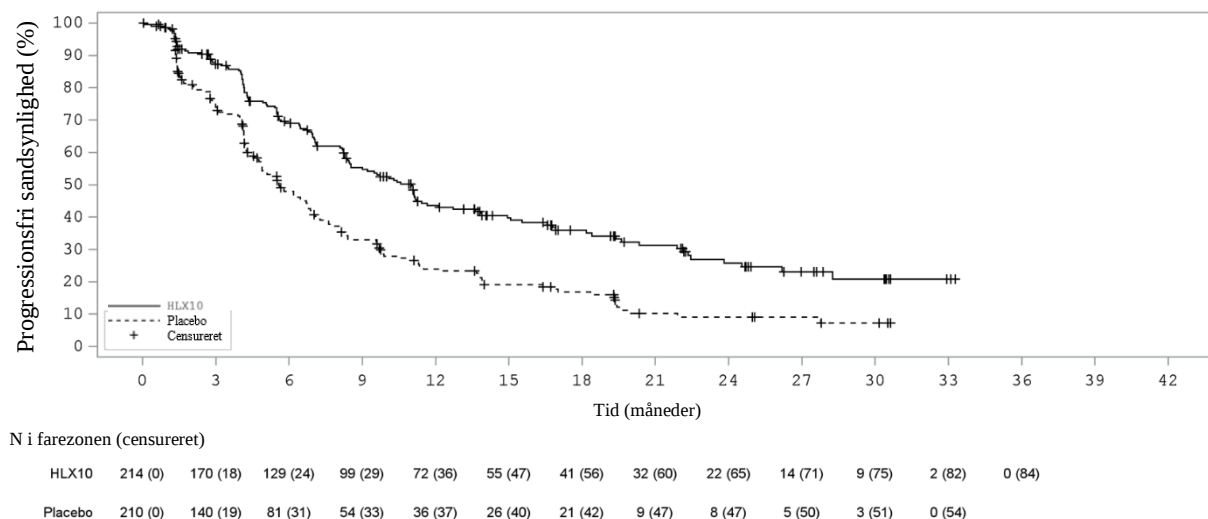
	Arm B (Serplulimab + carboplatin + pemetrexed)	Arm C (Placebo + carboplatin + pemetrexed)
Antal patienter	214	210

Primært endepunkt			
PFS ¹ -IRRC pr. RECIST 1.1	Antal patient med hændelser, n (%)	130 (60,7 %)	156 (74,3 %)
	Median PFS (måneder, 95 % CI)	11,0 (8,4, 12,7)	5,6 (4,8, 6,8)
	Hazard-ratio (95 % CI)	0,55 (0,43-0,69)	
	p-værdi	<0,0001	
Sekundære endepunkter			
OS ²	Antal patient med hændelser, n (%)	132 (61,7 %)	162 (77,1 %)
	Median PFS (måneder, 95 % CI)	26,8 (21,2, 30,9)	20,3 (16,2, 24,6)
	Hazard-ratio (95 % CI)	0,66 (0,52-0,83)	
Bekræftet ORR ¹	(%, 95 % CI)	52,8 % (45,9 %-59,7 %)	27,6 % (21,7 %-34,2 %)

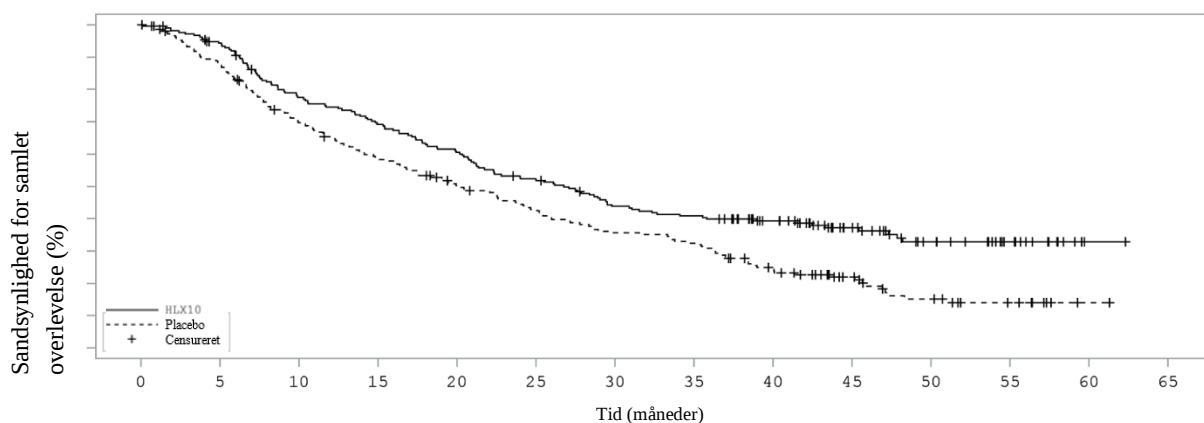
1 PFS- og ORR-resultater er baseret på den præspecificerede interimanalyse med data cut-off den 15. juni 2023.

2 OS-resultater er baseret på den endelige analyse med data cut-off den 7. august 2025.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for PFS (RECIST 1.1) vurderet af IRRC i den samlede population ved den primære analyse (skæringsdato for data: 15. juni 2023)



Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for OS i den samlede population ved den opdaterede analyse (skæringsdato for data: 7. august 2025)



N i farezonen (censureret)

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)

Tabel 7 opsummerer virkningsresultater for PFS i PD-L1-subgrupper ($TPS < 1\%$, $1\% \leq TPS < 50\%$ og $TPS \geq 50\%$) fra den opdaterede analyse.

Tabel 7. PFS vurderet af IRRC efter PD-L1-ekspression (skæringsdato for data: 7. august 2025)

	Arm B (Serplulimab + carboplatin + pemetrexed)		Arm C (Placebo + carboplatin + pemetrexed)		
PD-L1 ekspression	Hændelser /N (%)	Median (måneder, 95 % CI)	Hændelser /N (%)	Median (måneder, 95 % CI)	Stratificeret hazard- ratio (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)
$1\% \leq TPS < 50\%$	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)
$TPS \geq 50\%$	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: Randomiseret fase III-forsøg hos kemoterapinaive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær NSCLC i kombination med carboplatin og nab-paclitaxel

Serplulimabs virkning i kombination med kemoterapi (carboplatin plus nab-paclitaxel) til førstelinjebehandling af planocellulær NSCLC blev evalueret i ASTRUM 004-forsøget (NCT04033354), et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, multiregionalt klinisk forsøg. Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af en uafhængig radiologisk bedømmelseskommité (IRRC). De sekundære effektmål var samlet overlevelse (OS), PFS vurderet af investigator, objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed (DOR) vurderet af IRRC og investigator på baggrund af RECIST 1.1.

Forsøget omfattede voksne patienter (18 år eller ældre) med stadie IIIB/IIIC eller stadie IV (American Joint Committee on Cancer Edition 8) planocellulær NSCLC uden *EGFR*-sensibiliserende mutationer eller *ALK*-/*ROS1*-rearrangementer og uden tidligere systemisk behandling for fremskreden sygdom. Patienterne skulle have ≥ 1 målbar læsion i henhold til RECIST 1.1 vurderet af IRRC samt en ECOG performance status på 0-1. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde aktive eller ubehandlede metastaser i centralnervesystemet, aktiv autoimmun sygdom eller administration af systemiske immunsuppressive lægemidler inden for 14 dage før første dosis.

I alt 537 patienter blev omfattet og randomiseret (2:1) til at modtage et af de behandlingsregimer, der er beskrevet i tabel 8. Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspressionsniveau (tumour proportion score [TPS] $\geq 50\%$, $50\% > TPS \geq 1\%$, $TPS < 1\%$, målt med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-

kit), asiatisk population (ja eller nej) og stadie af planocellulær NSCLC (stadie IIIB/IIIC eller stadie IV).

Tabel 8. Intravenøse behandlingsregimer

Behandlings-regime	Induktion (fire 21-dages cyklusser)	Vedligeholdelse (21-dages cyklusser)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC=5, op til 750 mg eller AUC=6, op til 900 mg) ^b	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC=5, op til 750 mg eller AUC=6, op til 900 mg) ^b	Placebo ^d

a. Serplulimab blev administreret indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år.

b. Nab-paclitaxel og carboplatin blev administreret indtil gennemførelse af 4-6 cyklusser eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, alt efter hvad der indtraf først.

c. Nab-paclitaxel blev administreret på dag 1, 8 og 15 i hver cyklus.

d. Cross-over fra arm B til behandling med serplulimab-monoterapi 4,5 mg/kg hver 3. uge var tilladt, efter at patienterne oplevede første PD vurderet på baggrund af RECIST 1.1.

Baselinekarakteristika var afbalancerede mellem behandlingsarmene. Blandt de inkluderede patienter var 66,9 % asiater (359 patienter), og 33,1 % var ikke-asiater (178 patienter), som alle var hvide. Medianalderen var 63 år (interval: 35-86 år), hvoraf 42,3 % af patienterne var ≥ 65 år og 5,2 % var ≥ 75 år. 90,9 % af patienterne var mænd. ECOG performance status ved baseline var 0 (16,9 %) eller 1 (83,1 %). 62,2 % af patienterne var PD-L1-positive (TPS ≥ 1 %). 71,7 % var i stadie IV. 13,0 % af patienterne havde aldrig røget, og 87,0 % var tidligere eller nuværende rygere. 7,1 % havde hjernemetastaser.

På tidspunktet for interimanalysens data cut-off den 30. marts 2021 havde patienterne en median opfølgingsvarighed for overlevelse på 8,9 måneder. En opdateret analyse med længere opfølgingsvarighed (median: 31,1 måneder) blev gennemført ved skæringsdato for data den 31. januar 2023.

PFS- og ORR-resultater fra interimanalyse (primær analyse) samt OS-resultater fra den endelige analyse er opsummeret i tabel 9. Kaplan-Meier-kurver for PFS fra den primære analyse og OS fra den endelige analyse er vist i figur 5 og figur 6.

Tabel 9. Effektdata i ASTRUM-004

Table 3. Effektmål i AS1010064

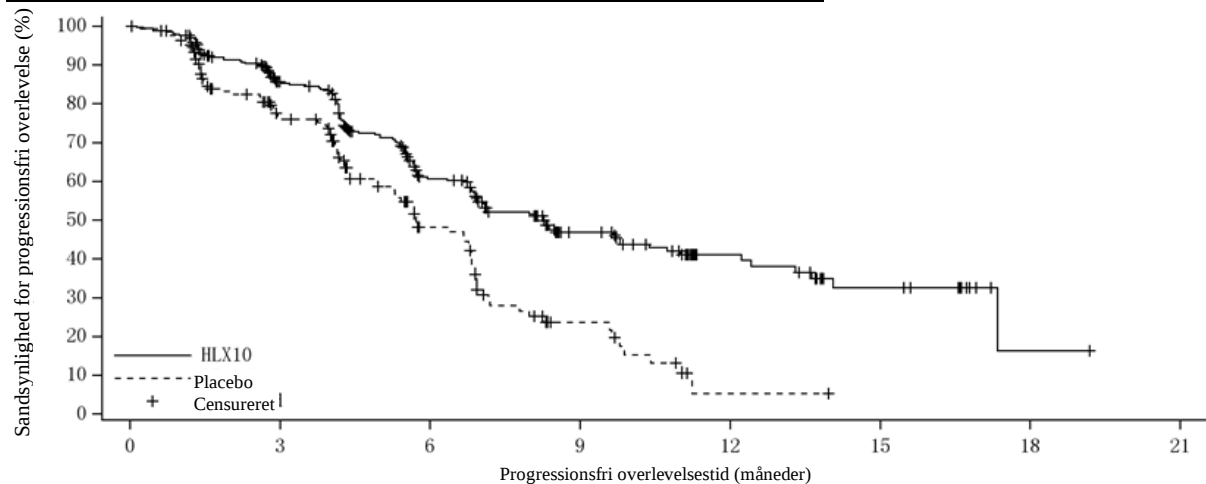
		Arm A (Serplulimab + Nab-paclitaxel + carboplatin)	Arm B (Placebo + Nab-paclitaxel + carboplatin)
Antal patienter		358	179
Primært effektmål			
PFS ¹ -IRRC pr. RECIST 1.1	Antal patienter med hændelser, n (%)	146 (40,8 %)	93 (52,0 %)
	Median PFS (måneder, 95 % CI)	8,3 (6,9, 10,4)	5,7 (5,2, 6,8)
	Hazard-ratio (95 % CI)	0,55 (0,42, 0,73)	
	p-værdi	<0,001	
Secondary endpoints			
OS ²	Antal patienter med hændelser, n (%)	196 (54,7 %)	116 (64,8 %)
	Median OS (måneder, 95 % CI)	22,7 (18,6, 27,4)	18,2 (14,1, 20,6)

	Hazard-ratio (95 % CI)	0,73 (0,58, 0,93)	
Bekræftet ORR¹	(%, 95 % CI)	52,8 % (47,5, 58,1)	34,6 % (27,7, 42,1)

PFS- og ORR-resultater er baseret på den præspecificerede primære analyse med skæringsdato for data den 30. marts 2021.

² OS-resultater er baseret på den endelige analyse med skæringsdato for data den 31. januar 2023.

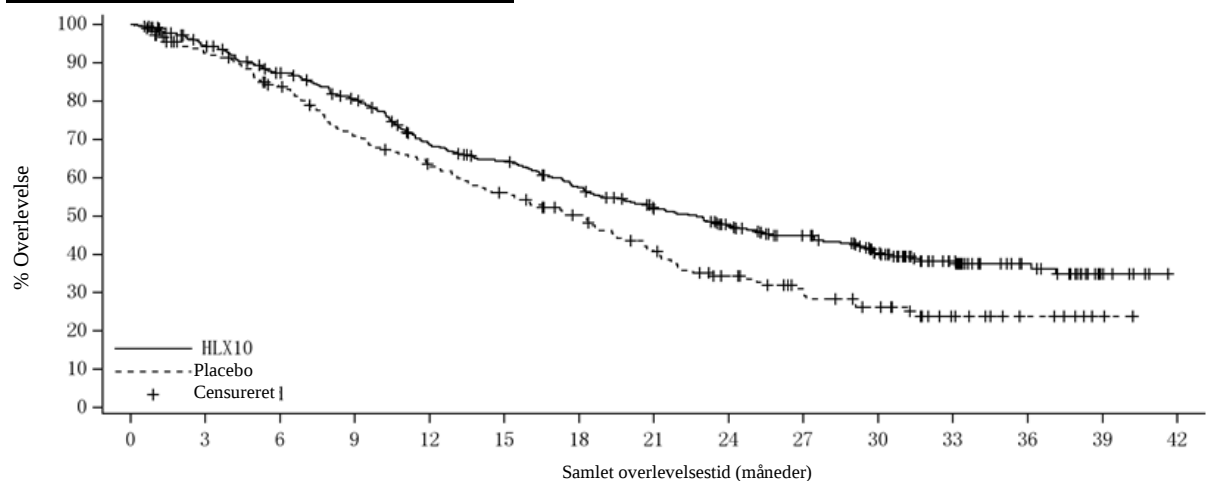
Figur 5. Kaplan-Meier-kurve for PFS (RECIST 1.1) vurderet af IRRC i den samlede population ved den primære analyse (skæringsdato for data: 30. marts 2021)



N i farezonen (censureret)

HLX10	358 (0)	225 (89)	137 (115)	66 (159)	27 (191)	14 (199)	1 (211)
Placebo	179 (0)	99 (43)	40 (72)	12 (81)	1 (85)	0 (86)	0 (86)

Figur 6. Kaplan-Meier-kurve for OS i den samlede population ved den endelige analyse (skæringsdato for data: 31. januar 2023)



N i farezonen (censureret)

HLX10	358 (0)	327 (12)	295 (19)	266 (25)	221 (31)	204 (35)	179 (38)	154 (46)	134 (53)	116 (64)	89 (80)	54 (111)	29 (135)	11 (151)
Placebo	179 (0)	158 (8)	139 (12)	116 (14)	102 (16)	89 (17)	75 (22)	59 (24)	44 (30)	34 (36)	25 (40)	13 (50)	7 (56)	2 (61)

Subgruppeanalyser af PFS ved den primære analyse og OS ved den opdaterede analyse blev udført efter race.

Hos non-asiatiske patienter var median PFS 4,21 måneder (95 % CI: 4,11, 5,55) i serplulimab-armen kontra 6,41 måneder (95 % CI: 6,41, 6,83) i placebo-armen med en stratificeret HR på 1,10 (95 % CI: 0,64, 1,91). Median OS var 16,30 måneder (95 % CI: 10,64, 19,78) i serplulimab-armen kontra 15,41

måneder (95 % CI: 9,56, 23,29) i placebo-armen med en stratificeret HR på 1,04 (95 % CI: 0,68, 1,60).

Hos asiatiske patienter var median PFS 9,79 måneder (95 % CI: 8,28, 13,63) i serplulimab-armen kontra 5,72 måneder (95 % CI: 5,22, 6,90) i placebo-armen med en stratificeret HR på 0,44 (95 % CI: 0,32, 0,59). Median OS var 27,40 måneder (95 % CI: 21,82, 31,41) i serplulimab-armen kontra 18,37 måneder (95 % CI: 14,49, 21,26) i placebo-armen med en stratificeret HR på 0,62 (95 % CI: 0,47, 0,82).

Planocellulært karcinom i spiserøret (OSCC)

ASTRUM-007: Randomiseret fase III-forsøg med kombinationsbehandling hos patienter med planocellulært karcinom i spiserøret

Serplulimabs virkning i kombination med kemoterapi blev undersøgt i ASTRUM-007

(NCT03958890), et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med inoperabel, lokalt fremskreden, recidiverende eller metastatisk planocellulært karcinom i spiserøret. De to primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af en uafhængig radiologisk bedømmelseskomité (IRRC) baseret på RECIST v1.1 og samlet overlevelse (OS) i intent-to-treat-populationen (ITT). De sekundære effektmål omfattede PFS vurderet af investigator, objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed (DOR) vurderet af IRRC og investigator.

Behandlingsregimerne i forsøget blev afblindet efter den primære analyse.

Forsøget omfattede voksne patienter (≥ 18 år og ≤ 75 år) med histologisk diagnosticeret lokalt fremskreden, recidiverende eller fjernmetastatisk planocellulært karcinom i spiserøret (herunder den gastroesophageale overgang) og uden tidligere systemisk behandling for recidiv eller metastatisk sygdom. Patienter med recidiverende OSCC, som havde modtaget neoadjuverende/adjuverende behandling eller kurativ samtidig kemostråleterapi eller strålebehandling, kunne inkluderes, hvis den sidste behandling lå mere end 6 måneder før recidiv eller sygdomsprogression. Patienterne skulle have ≥ 1 målbar læsion i henhold til RECIST 1.1 vurderet af IRRC, positiv PD-L1-ekspression med CPS ≥ 1 baseret på PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-kit samt ECOG performance status (PS) 0 eller 1. Patienter med anamnese med gastrointestinal perforation og/eller fistler inden for 6 måneder før første dosis af forsøgs-lægemidlet, aktive autoimmune sygdomme, CNS-metastaser eller tidligere behandling med anti-PD-1- eller anti-PD-L1-antistoffer blev ekskluderet.

I alt 551 patienter blev inkluderet og randomiseret (2:1) til at modtage et af de behandlingsregimer, der er beskrevet i tabel 10. Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspressionsniveau ($1 \leq \text{CPS} < 10$ versus $\text{CPS} \geq 10$), alder (≥ 65 år versus < 65 år) og tumortilstand (lokalt fremskreden versus fjernmetastatisk sygdom).

Tabel 10. Intravenøse behandlingsregimer

Behandlings-regimen	Induktion (14-dage cyklusser)	Vedligehold (14-dage cyklusser)
A	Serplulimab (3,0 mg/kg) ^a + cisplatin (50 mg/m ²) ^b + 5-fluorouracil (5-FU, 2.400 mg/m ²) ^c	Serplulimab (3,0 mg/kg) ^a
B	Placebo + cisplatin (50 mg/m ²) ^b + 5-FU (2.400 mg/m ²) ^c	Placebo

a. Serplulimab blev administreret indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år.

b. Cisplatin blev administreret indtil gennemførelse af 8 cyklusser eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, afhængigt af hvad der indtraf først.

c. 5-FU blev administreret som kontinuerlig intravenøs infusion i 44–48 timer i hver cyklus indtil gennemførelse af 12 cyklusser eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, afhængigt af hvad der indtraf først.

Af de 551 inkluderede patienter havde 343 (62,3 %) tumorer, der udtrykte PD-L1 med en CPS ≥ 5 . Disse 343 patienter var alle asiatiske. Medianalderen var 64 år (interval: 34–75), og 48,4 % af patienterne var ≥ 65 år. 85,7 % af patienterne var mænd. ECOG performance status ved baseline var 0

(26,2 %) eller 1 (73,8 %). 70,3 % af patienterne havde CPS ≥ 10 . 14,0 % af patienterne havde lokalt fremskreden sygdom. 34,7 % af patienterne havde modtaget tidligere antitumorbehandling, herunder kirurgi, strålebehandling og systemisk antitumorbehandling, før inklusion i dette studie.

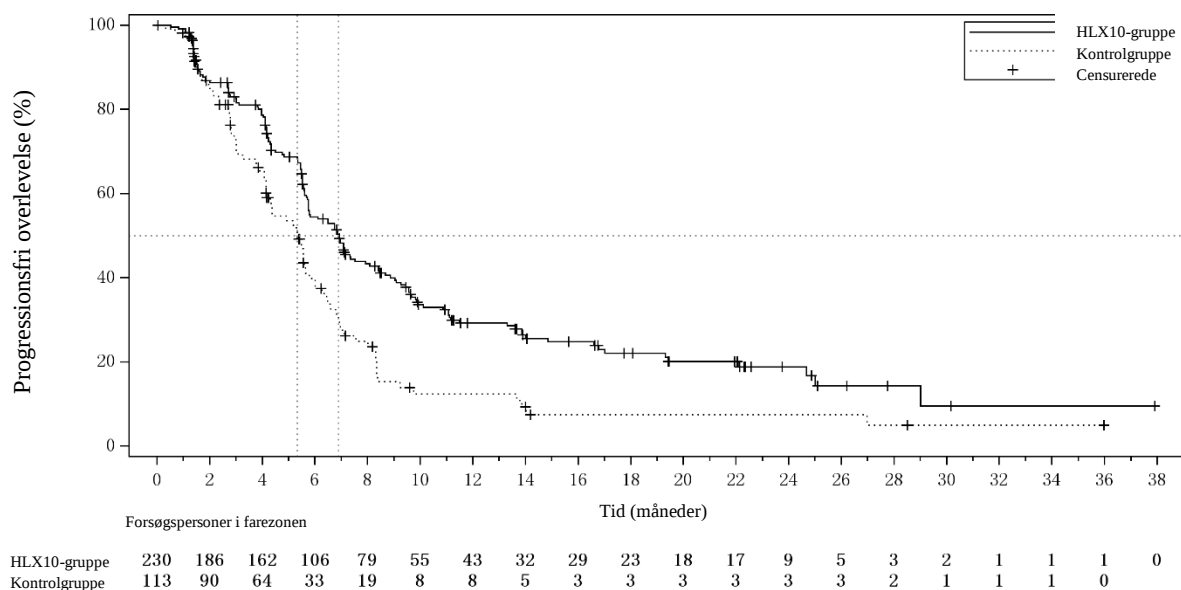
På tidspunktet for interimanalyse cut-off den 15. april 2022 havde patienterne en median opfølgningstid for overlevelse på 14,9 måneder. For alle patienter inkluderet i dette studie var median PFS vurderet af IRRC i henhold til RECIST 1.1 5,8 (95 % CI: 5,7; 6,9) måneder i serplulimabgruppen og 5,3 (95 % CI: 4,3; 5,6) måneder i placebogruppen med en stratificeret HR (95 % CI) på 0,60 (0,48; 0,75). Median OS var 15,3 (95 % CI: 14,0; 18,6) måneder i serplulimabgruppen og 11,8 (95 % CI: 9,7; 14,0) måneder i placebogruppen. Den stratificerede HR (95 % CI) var 0,68 (0,53; 0,87).

En opdateret analyse efter afblinding med længere opfølgingsvarighed (median: 24,3 måneder) blev gennemført ved data cut-off-datoen den 9. januar 2023 og viste konsistente effektresultater sammenlignet med interimanalyse. Effektresultater fra den opdaterede analyse (data cut-off-dato: 9. januar 2023) for patienter med CPS ≥ 5 er opsummeret i tabel 11. Kaplan-Meier-kurver for PFS og OS fra den opdaterede analyse hos patienter med CPS ≥ 5 er vist i figur 7 og figur 8.

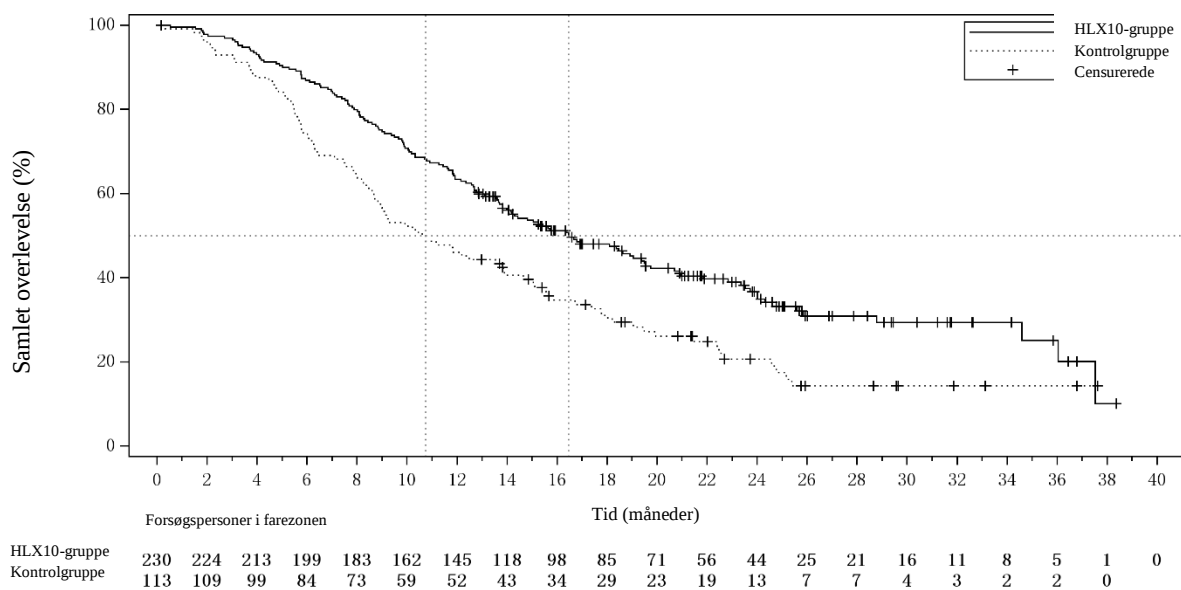
**Tabel 11. Effektdata fra den opdaterede analyse for patienter med CPS ≥ 5
(skæringsdato for data: 9. januar 2023)**

		Arm A (Serplulimab + cisplatin + 5-FU)	Arm B (Placebo + cisplatin + 5-FU)
Antal patienter		230	113
To primære endepunkter			
PFS - IRRC pr. RECIST 1.1	Antal patienter med hændelser, n (%)	154 (67,0 %)	84 (74,3 %)
	Median PFS (95 % CI) (måneder)	6,9 (5,7, 8,1)	5,3 (4,1, 5,8)
	Hazard-ratio (95 % CI)	0,57 (0,43, 0,75)	
OS	Antal patienter med hændelser, n (%)	144 (62,6 %)	89 (78,8 %)
	Median OS (95 % CI) (måneder)	16,5 (13,8, 19,5)	10,7 (8,7, 13,9)
	Hazard-ratio (95 % CI)	0,60 (0,46, 0,79)	
Sekundære endepunkter			
Bekræftet ORR	% (95 % CI)	65,2 % (58,7 %, 71,4 %)	39,8 % (30,7%, 49,5 %)

Figur 7. Kaplan-Meier-kurve for PFS (RECIST 1.1) vurderet af IRRC hos patienter med CPS ≥ 5 ved den opdaterede analyse (skæringsdato for data: 09. januar 2023)



Figur 8. Kaplan-Meier-kurve for OS hos patienter med CPS ≥ 5 ved den opdaterede analyse (skæringsdato for data: 09. januar 2023)



Immunogenicitet

Serplulimabs immunogenicitet blev evalueret hos 1.795 evaluerbare patienter på tværs af 5 kliniske studier med doser fra 0,3 mg/kg hver 2. uge (Q2W) til 10 mg/kg Q2W, herunder godkendte og foreslåede behandlingsregimer som monoterapi eller i kombination med andre kræftlægemidler.

På tværs af alle evaluerbare patienter testede 82 (4,6 %) patienter ADA-positive ved mindst ét besøg, og 70 (3,9 %) patienter havde behandlingsinducerede ADA-responser (TE-ADA), defineret som mindst én ADA-positiv måling efter baseline. Neutraliserende antistoffer (NAb) mod serplulimab blev påvist hos 0,2 % (3/1.795) af patienterne.

Der blev ikke observeret tegn på ADA-påvirkning af farmakokinetik, effekt eller sikkerhed.

Ældre patienter

I ASTRUM-005-, ASTRUM-002-, ASTRUM-007- og ASTRUM-004-forsøgene var 637 (47,4 %) af de 1.343 patienter i serplulimab gruppen i den samlede population ≥ 65 år. Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i virkning mellem ældre og yngre patienter. Data for patienter ≥ 75 år er for begrænsede til at drage konklusioner for denne population.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med serplulimab i alle undergrupper af den pædiatriske population med maligne neoplasmer (undtagen hæmatopoietisk og lymfoidt væv) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Serplulimabs farmakokinetik er blevet undersøgt i en populationsfarmakokinetisk (popPK) analyse, der omfattede 2.110 patienter med kræft (herunder OSCC, ES-SCLC og NSCLC) og andre faste kræfttyper fra 11 studier. Patienterne fik serplulimab intravenøst som monoterapi eller kombinationsbehandling i dosisintervallet 0,3 til 10 mg/kg hver anden uge, 4,5 mg/kg hver tredje uge, 200 mg hver anden uge, 300 mg hver tredje uge og 400 mg Q4W. PK blev beskrevet af en to-kompartimentmodel med tidsafhængig clearance (CL). Interindividuel variabilitet (variationskoefficient, CV) er i intervallet fra 16,3 % til 54,3 %. Den gennemsnitlige (CV) observerede dalkoncentration ved steady state er i intervallet fra 44,2 µg/ml (34,7 %) til 60,7 µg/ml (30,3 %) på tværs af alle kræfttyper.

Absorption

Serplulimab administreres ved intravenøs infusion og er derfor umiddelbart og fuldstændigt biotilgængeligt. Andre administrationsveje er ikke blevet undersøgt.

Distribution

Baseret på en popPK-analyse er serplulimabs fordelingsvolumen ca. i intervallet fra 6,17 l til 6,46 l.

Biotransformation

Serplulimabs stofskiftevej er ikke blevet karakteriseret. Serplulimab forventes at blive kataboliseret til små peptider og aminosyrer ved almindelige proteinnedbrydningsprocesser.

Elimination

Baseret på en popPK-analyse er serplulimabs clearance (CL) efter den første dosis i intervallet fra 0,171 l/dag til 0,211 l/dag. Clearance falder over tid med maksimalt 8,8 % (CV 34,1 %), og det tager 221 dage at nå halvdelen af den maksimale virkning. Halveringstiden ved *steady state* er i intervallet fra 25,0 til 31,2 dage.

Linearitet/non-linearitet

Serplulimab udviste lineær farmakokinetik over dosisintervallet på 0,3 til 10 mg/kg hver anden uge (inklusive faste doser på 200 mg hver anden uge, 300 mg hver tredje uge og 400 mg hver fjerde uge) både efter enkelt- og flerdosis.

Særlige populationer

Der er ikke udført dedikerede studier i særlige populationer. En popPK-analyse viste ingen forskel i den samlede systemiske clearance af serplulimab baseret på alder (23-83 år), race (n=265 hvide og

n=1.845 asiater) og ECOG performance-statusscore (0 eller 1). Serplulimabs clearance steg med stigende kropsvægt.

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke fundet nogen virkning af kreatinin eller kreatininclearance (CRCL) (Cockcroft-Gault) på serplulimab CL baseret på en popPK-analyse hos patienter med let (CRCL=60-89 ml/min; n=917), moderat (CRCL=30- 59 ml/min; n=216) og svært (CRCL=15-29 ml/min; n=1) nedsat nyrefunktion og normal nyrefunktion (CRCL $\geq$ 90 ml/min, n=973). Der er utilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion til at give doseringsanbefalinger (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke fundet nogen virkning af ALAT, ASAT eller total bilirubin på serplulimab CL baseret på en popPK-analyse hos patienter med let (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT; n=279) og moderat (bilirubin $>$ $1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT; n=4) nedsat leverfunktion og normal (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $\leq$ ULN; n=1.819) leverfunktion. Der er utilstrækkelige data for patienter med moderat nedsat leverfunktion til at give doseringsanbefalinger. Serplulimab er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (bilirubin $>$ $3 \times$ ULN og AST) (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet ved gentagen dosering

I toksicitetsforsøget med gentagen doser i javamakakker, der blev doseret i op til 31 uger, blev der observeret en høj forekomst af farmakologirelateret perivaskulær mononukleær celleinfiltration i hjernens plexus choroideus ved 100 mg/kg. NOAEL (no observed adverse effect level) i 31-ugers toksicitetsstudie var 50 mg/kg/uge, hvilket gav en eksponering på 36 gange (beregnet ved AUC₀₋₁) eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 3 mg/kg hver anden uge.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført forsøg med reproduktionstoksicitet.

PD 1 /PD-L1 menes at være involveret i opretholdelsen af tolerance over for fosteret gennem hele graviditeten. Blokade af PD-L1-signaler har vist sig i musemodeller af graviditet at forstyrre tolerancen over for fosteret og resultere i en stigning i fostertab.

To anti-PD-L1 monoklonale antistoffer blev evalueret i javamakakker for reproduktions- og udviklingstoksicitet og viste sig at forårsage for tidlig fødsel, fostertab og for tidlig neonatal død, når de blev administreret til gravide aber.

Derfor omfatter de potentielle risici ved indgivelse af serplulimab under graviditet en øget risiko for abort eller dødfødsel. Baseret på virkningsmekanismen kan fosterets eksponering for serplulimab øge risikoen for at udvikle immunmedierede lidelser eller ændre det normale immunrespons og immunmedierede lidelser, der er blevet rapporteret i PD-1 knockout-mus.

Genotoksicitet og karcinogenecitet

Der er ikke udført forsøg for at vurdere serplulimabs genotoksiske eller karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Citronsyre monohydrat (for pH-justering)
Natriumcitrat (E331) (for pH-justering)
Natriumklorid

Mannitol (E421)
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra dem, der er nævnt i pkt. 6.6. HETRONIFLY må ikke infunderes samtidig i samme intravenøse linje med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, når det er fortyndet. Den fortyndede opløsning må ikke fryses. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C. Denne 24-timers opbevaring kan omfatte op til 6 timer ved stuetemperatur (≤ 25 °C). Hvis hætteglassene og/eller de intravenøse poser er nedkølede, skal de have lov til at nå stuetemperatur før brug.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved 2°C-8°C.

Må ikke fryses.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml koncentrat i et klart 10 ml hætteglas (glas) af type I med prop af klorbutylgummi og kombinationshætter af aluminiumsplast. Hætteglasset indeholder 100 mg serplulimab.

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring og administration

- Aseptisk håndtering skal sikres under forberedelsen af infusionen.
- Hætteglasset må ikke rystes.
- Hætteglasset bringes i ligevægt til stuetemperatur (ved eller under 25 °C).
- Præparatet skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Koncentratet er en farveløs til svagt gul, klar til svagt opaliserende opløsning. Hætteglasset skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler.
- Præparatets dosis skal bekræftes, og den nødvendige mængde HETRONIFLY skal udregnes.
- Der udtrækkes en mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, svarende til mængden af infunderet præparat, ud af den intravenøse pose med en steril sprøjte, som derefter kasseres.
- Brug en sprøjte til at trække den nødvendige mængde HETRONIFLY ud af hætteglasset, og injicer den i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at fremstille en fortyndet opløsning med et endeligt koncentrationsområde fra 1,0 til 8,0 mg/ml. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtig inversion.

- Administrer infusionsopløsningen intravenøst ved hjælp af en steril, non-pyrogen, lavproteinbinding 0,2 til 5,0 µm in-line eller add-on-filter.
- Indstil den indledende infusionshastighed til 100 ml pr. time (25 dråber pr. minut anbefales). Infusionshastigheden kan justeres, hvis der opstår infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.2). Hvis der ikke er nogen infusionsrelateret bivirkning ved den første infusion, kan varigheden af den efterfølgende administration afkortes til 30 minutter ($\pm$ 10 minutter).
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, når det er fortyndet. Den fortyndede opløsning må ikke fryses. Hvis den ikke bruges med det samme, kan den fortyndede opløsning opbevares i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Denne 24-timers opbevaring kan omfatte op til 6 timer ved stuetemperatur ($\leq$ 25 °C). Hvis det opbevares på køl, skal hætteglassene og/eller de intravenøse poser have stuetemperatur før brug (se pkt. 6.3).
- Efter endt infusion skylles infusionsslangen med natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) i henhold til hospitalets sædvanlige retningslinjer.
- Der må ikke administreres andre lægemidler gennem samme infusionsslange.
- For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede lægemiddels navn og nummer på partiet registreres tydeligt i patientjournalen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1870/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03 februar 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
 FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
 AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
(Bygning D) Blok 1
Nr. 1289 Yishan Road
Xuhui-distriktet, Shanghai
Kina

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/omsorgspersoner, der anvender HETRONIFLY, får udleveret patientuddannelsesmateriale for hvert medlemsland, hvor HETRONIFLY markedsføres.

- **Sammensætning af pakke med undervisningsmateriale:**

- Produktresumé/indlægsseddel (vil blive udleveret frivilligt)
- Patientkort

- **Risici, der er dækket af undervisningsmateriale:**

- Immunmedierede bivirkninger
- Svære infusionsreaktioner

Uddannelsesmateriale indeholder oplysninger om tegn og symptomer på immunmedierede bivirkninger og infusionsrelaterede reaktioner samt vejledning om vigtigheden af patientmonitorering og den kliniske håndtering af disse hændelser. Materialet vil blive distribueret til relevante sundhedspersoner som en pakke, og patienterne vil modtage deres materiale gennem sundhedspersonalet.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
serplulimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat indeholder 10 mg serplulimab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

100 mg/10 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs brug efter fortynding.

Læs indlægssedlen før brug.

Må ikke omrystes.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN.**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.
Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1870/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilt koncentrat
serplulimab
i.v.-brug efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning serplulimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du har patientkortet med dig under behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få HETRONIFLY
3. Sådan vil du få HETRONIFLY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

HETRONIFLY er et kræftlægemiddel, der indeholder det aktive stof serplulimab. Det er et monoklonalt

antistof, en type protein, der er designet til at genkende og binde sig til et specifikt mål i kroppen kaldet programmeret død-1 (PD-1)-receptor, som findes på overfladen af T- og B-celler (typer af hvide blodlegemer, der udgør en del af immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Når PD-1 aktiveres af kræftceller, kan den slukke for T-cellernes aktivitet. Ved at blokere PD-1 forhindrer HETRONIFLY det i at slukke for dine T-celler, hvilket hjælper dit immunsystem med at bekæmpe kræften.

HETRONIFLY bruges til at behandle voksne med

- småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC), der ikke tidligere er blevet behandlet
- ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke har mutationer i generne EGFR (epidermal vækstfaktorreceptor), ALK (anaplastisk lymfomkinase) eller ROS1 (c-ros onkogen 1)
- planocellulær ikke-småcellet lungekræft, som ikke kan fjernes ved kirurgi (inoperabel), er lokalt fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen
- planocellulært karcinom i spiserøret (OSCC), som ikke kan fjernes ved kirurgi (inoperabelt) eller har spredt sig til andre dele af kroppen.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan HETRONIFLY virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet.

HETRONIFLY vil blive givet i kombination med kemoterapi. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlen for den specifikke kemoterapi, du får. Spørg din læge, hvis du har spørgsmål om disse lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at få HETRONIFLY

Du må ikke få HETRONIFLY

Hvis du er allergisk over for serplulimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i HETRONIFLY. Hvis du er i tvivl, om du er allergisk, skal du tale med din læge eller sygeplejersken, før du får HETRONIFLY.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får HETRONIFLY, hvis du har:

- en autoimmun sygdom (en sygdom, hvor immunforsvaret angriber sine egne celler)
- leverproblemer
- nyreskader
- lungeproblemer eller vejrtrækningsproblemer
- fået en organtransplantation
- haft en allergisk reaktion på andre kræftlægemidler, der virker på samme måde (monoklonale antistofbehandlinger)

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med din læge, før du får HETRONIFLY.

Når du får HETRONIFLY, kan du få nogle alvorlige bivirkninger (se punkt 4).

Hvis du har nogen af de følgende tilstande, skal du straks ringe til eller opsøge din læge. Din læge kan give dig andre lægemidler, der forhindrer mere alvorlige komplikationer og hjælper med at nedsætte dine symptomer. Din læge kan udsætte den næste dosis HETRONIFLY eller stoppe din behandling med HETRONIFLY.

Tal straks med din læge, hvis du bemærker nogle af de følgende symptomer:

- betændelse i lungerne: Symptomerne kan omfatte ny eller forværret hoste, åndenød eller brystmerter.
- betændelse i leveren og galdegangene: Symptomerne kan omfatte kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørk urin eller blødning eller lettere ved at få blå mærker end normalt.
- tarmbetændelse: Symptomerne kan omfatte diarré eller mere afføring end normalt, eller afføring, der er sort, tjæreholdig eller klistret med blod eller slim, kraftige mavesmerter eller ømhed.
- betændelse i nyrerne: Symptomerne kan omfatte et fald i mængden af urin, du udskiller.
- betændelse i huden: Symptomerne kan omfatte udslæt, kløe, blærer i huden eller sår i munden eller på andre fugtige overflader.
- betændelse i kirtler (især skjoldbruskkirtlen, binyrerne, hypofysen og bugspytkirtlen): Symptomerne kan omfatte hurtig puls, ekstrem træthed, vægtøgning eller vægttab, svimmelhed eller besvimelse, hårtab, kuldefornemmelse, forstoppelse, hovedpine, der ikke vil forsvinde, eller usædvanlig hovedpine, mavesmerter, kvalme og opkastninger.
- type 1-diabetes: Symptomerne kan være højt blodsukker, at man føler sig mere sulten eller tørstig end normalt, at man tisser oftere end normalt, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring eller en sødlig lugt i ånden, en sødlig eller metallisk smag i munden eller en anderledes lugt i urinen eller sveden.
- infusionsrelaterede reaktioner: Symptomer kan omfatte kulderystelser eller sitren, kløe eller udslæt, rødmen, åndenød eller pibende vejrtrækning, svimmelhed eller feber.
- betændelse i hjertemusklen: Symptomerne kan omfatte brystmerter, åndenød eller uregelmæssig hjerterytme.
- betændelse i eller problemer med musklerne: Symptomerne kan omfatte muskelsmerter, muskelsvaghed eller hurtig træthed.
- betændelse i hjernen (encephalitis): Symptomerne kan omfatte kramper, hovedpine, feber, kulderystelser, opkastninger, forvirring og hukommelsesproblemer.

- betændelse i øjnene, som kan medføre synsændringer.
- lavt antal blodplader: symptomer kan være blødning (næseblod eller tandkødsblødning) og/eller blå mærker.

Børn og unge

HETRONIFLY frarådes til personer under 18 år. Det skyldes, at der ikke findes oplysninger om, hvor godt det virker i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med HETRONIFLY

Fortæl det altid til din læge, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også naturlægemidler og lægemidler, der er købt uden recept.

Fortæl din læge, hvis du tager andre lægemidler, der svækker dit immunsystem, f.eks. kortisonderivater som prednison. Disse lægemidler kan påvirke den måde, HETRONIFLY virker på. Men når du er i behandling med HETRONIFLY, kan din læge give dig cortikosteroider for at nedsætte HETRONIFLYs mulige bivirkninger. Du kan også få cortikosteroider, før du får HETRONIFLY i kombination med kemoterapi, for at forebygge og/eller behandle kvalme, opkastning og andre bivirkninger forårsaget af kemoterapi.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Graviditet

Du må ikke få HETRONIFLY, hvis du er gravid, medmindre din læge specifikt anbefaler det. HETRONIFLY kan skade dit ufødte barn.

Amning

Det vides ikke, om serplulimab udskilles i modermælken. Du og din læge vil beslutte, om du bør amme efter at have fået serplulimab.

Trafik- og arbejdssikkerhed

HETRONIFLY kan forårsage træthed og andre bivirkninger. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når du har fået HETRONIFLY, medmindre du er sikker på, at du har det godt.

HETRONIFLY indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 22,5 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 10 ml hætteglas. Dette svarer til 1,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

HETRONIFLY indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 2,0 mg polysorbat 80 pr. 10 ml hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har kendte allergier.

3. Sådan vil du få HETRONIFLY

HETRONIFLY vil blive givet til dig på et sygehus eller en klinik under opsyn af en erfaren læge.

Den anbefalede dosis af HETRONIFLY er

- 4,5 mg pr. kg af din kropsvægt hver 3. uge til småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie og ikke-småcellet lungekræft
- 3 mg pr. kg af din kropsvægt hver 2. uge til planocellulært karcinom i spiserøret.

Din læge vil give dig HETRONIFLY via en infusion (drop) i din vene (blodåre). Den første infusion gives over en periode på ca. 1 time. De næste infusioner gives over en periode på 30 minutter.

Hvis du har fået for meget HETRONIFLY

Der er ingen oplysninger om overdosering med serplulimab. Dette lægemiddel bliver givet til dig af en erfaren fagperson. Risikoen for overdosering er lav. I tilfælde af overdosering vil du blive nøje overvåget for tegn eller symptomer på bivirkninger. Din læge vil starte en passende behandling.

Hvis du har glemt at få HETRONIFLY

Det er meget vigtigt, at du ikke går glip af en dosis af dette lægemiddel. Hvis du glemmer en aftale, skal du straks ringe til din læge og aftale en ny tid.

Hvis du holder op med at få HETRONIFLY

Behandlingsophør kan stoppe lægemidlets virkning. Du må ikke stoppe behandlingen med HETRONIFLY, medmindre du har talt med din læge om det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Vær opmærksom på vigtige symptomer på betændelse.

HETRONIFLY påvirker dit immunsystem og kan forårsage betændelse i dele af din krop. Dette kan skade din krop alvorligt. Nogle betændelsestilstande kan være livstruende og behandlingskrævende eller nødvendige ophør af HETRONIFLY (se punkt 2).

Alvorlige bivirkninger

Tal straks med din læge, hvis du mærker nogen af de følgende alvorlige symptomer. De kan være tegn på en alvorlig, muligvis livstruende, tilstand. Hurtig medicinsk behandling kan hjælpe med at forhindre, at disse problemer bliver værre.

- betændelse i lungerne (almindelig): Symptomerne kan omfatte ny eller forværret hoste, åndenød eller bryst smerter.
- betændelse i leveren og galdegangene (almindelig): Symptomerne kan omfatte kvalme eller opkastning, nedsat appetit, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørk urin eller blødning eller lettere ved at få blå mærker end normalt.
- tarmbetændelse (ikke almindelig): Symptomerne kan omfatte diarré eller mere afføring end normalt, eller afføring, der er sort, tjæreholdig eller klistret med blod eller slim, kraftige mavesmerter eller ømhed.
- betændelse i bugspytkirtlen (ikke almindelig): Symptomerne kan omfatte mavesmerter, kvalme og opkastninger.
- betændelse i hjertemusklen (ikke almindelig): Symptomerne kan omfatte bryst smerter, åndenød eller uregelmæssig hjerterytme.
- myasthenia gravis og myasteniske syndromer (sjælden): Symptomerne kan omfatte muskelsvaghed og tendens til let at blive træt

Andre bivirkninger

Tal med din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, som er blevet indberettet i kliniske forsøg med patienter, der fik HETRONIFLY i kombination med kemoterapi:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- infektion i lungerne (lungebetændelse)
- fald i antallet af hvide blodlegemer (leukocytter, neutrofiler, lymfocytter), røde blodlegemer (anæmi) eller blodplader (trombocytopeni)

- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (kan give træthed eller vægtøgning) eller forhøjet aktivitet i skjoldbruskkirtlen
- blodprøver, der viser høje niveauer af glukose (hyperglykæmi eller type 1-diabetes mellitus)
- blodprøver, der viser høje niveauer af urinsyre (hyperurikæmi) eller lipider (hyperlipidæmi)
- blodprøver, der viser unormale niveauer af elektrolytter (kalium, natrium, calcium, magnesium, fosfat eller klorid)
- blodprøver, der viser lave niveauer af protein (hypoproteinæmi)
- nedsat appetit
- vægttab
- problemer med at sove
- unormal hjerterytme
- hoste
- smerter i brystet
- kvalme
- forstoppelse
- diarré
- opkastning
- forhøjede levertal i blodet (alanin-aminotransferase, aspartat-aminotransferase)
- udslæt
- hårtab
- smerter i muskler og knogler
- protein i urinen
- feber
- svaghed
- øget niveau af kreatinin i blodet

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- infektion i urinvejene
- infektion i luftvejene
- hudinfektion
- unormal test af koagulationsfunktionen
- nedsat antal hvide blodlegemer (granulocytter)
- lavt antal hvide blodlegemer med feber
- infusionsrelateret reaktion
- betændelse i skjoldbruskkirtlen
- lavt blodsukkerniveau
- svimmelhed, hovedpine, føleforstyrrelser (paræstesi), skader på det perifere nervesystem, der forårsager følelsesløshed,
- en regelmæssig hjerterytme, hvor hjertet slår hurtigere end normalt, langsom hjerterytme, overledningsfejl, hjertesvigt, øget niveau af troponin, myokardieskade
- højt eller lavt blodtryk, betændelse i blodkarrene
- åndenød, en blodprop (som regel fra en vene i benet), der vandrer til lungerne og blokerer en arterie, talebesvær
- betændelse i mundslimhinden, fordøjelsesbesvær, synkebesvær, udspiling af mave eller smerter, mave-tarm-lidelse, mundtørhed, betændelse i maven
- forhøjet niveau af gamma-glutamyltransferase i blodet
- forhøjet bilirubin i blodet (nedbrydningsprodukt af hæmoglobin)
- kløe, betændelse i huden, uensartet pigmentering af huden
- betændelse i leddet
- positive røde blodlegemer i urinen, nyreskade
- øget niveau af urinstof i blodet
- generelt ubehag, hævelse
- øget niveau af alkalinefosfat, myoglobin, kreatinfosfokinase eller amylase i blodet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- alvorlig infektion
- anafylaktisk reaktion (overfølsomhedsreaktion)
- nedsat sekretion af hormoner fra binyrerne
- unormal skjoldbruskkirtelfunktion, anden sygdom i skjoldbruskkirtlen, betændelse i hypofysen, der ligger i bunden af hjernen, reduceret biskjoldbruskkirtelaktivitet
- unormale lipoproteiner i blodet
- føle sig rundtosset, betændelse i hjernen, neurotoksicitet, slagtilfælde, ændret smagssans, hukommelsesnedsættelse
- sløret syn, betændelse i øjets hornhinde eller bindehinde
- nedsat blodgennemstrømning til hjertemusklen (myokardieiskæmi), væskeansamling i hjertesækken
- blodprop i venerne
- lunger kan ikke ilte blodet
- blødning i tandkødet, betændelse i spiserøret, mavesår
- ujævn hudpigmentering, fortykket, undertiden skællende pletter i huden med ændringer i farve, tør hud, overdreven svedtendens
- øget vandladningshyppighed, vandladningsbesvær
- kuldegysninger
- forhøjet niveau af lipase i blodet

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlig infektion, infektion i mave og tarm, infektion i hjernen og hjemens beklædning forårsaget af herpes simplex-virus
- betændelse i lymfekirtlen
- overaktiv binyre
- motorisk dysfunktion
- en tilstand, hvor musklerne bliver svage og let trættes (myasthenia gravis og myastenisk syndrom)
- sygdom i hjertemusklen
- betændelse i musklerne (myositis)
- en alvorlig og potentielt dødelig hudsygdom karakteriseret ved blæredannelse, afskalning eller blødning på alle mulige dele af huden (herunder læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt (toksisk epidermal nekrolyse)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderkarton og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Når præparatet er fortyndet, skal det bruges med det samme. Den fortyndede opløsning må ikke fryses. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes med det samme, har den vist sig at være stabil i 24 timer.

i køleskab (2 °C til 8 °C), hvilket kan omfatte op til 6 timer ved stuetemperatur (ved eller under 25 °C).

Dette lægemiddel må ikke benyttes, hvis der ses synlige partikler.

Kassér ikke lægemidler via spildevand eller husholdningsaffald. Sundhedspersonalet vil bortskaffe lægemiddel, der ikke længere bruges. Disse foranstaltninger hjælper med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

HETRONIFLY indeholder:

Aktivt stof: serplulimab

Hver ml koncentrat indeholder 10 mg serplulimab. Et hætteglas med 10 ml indeholder 100 mg serplulimab.

Øvrige indholdsstoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumklorid (se punkt 2: HETRONIFLY indeholder natrium), mannitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

HETRONIFLY er et koncentrat til opløsning til intravenøs infusion, som leveres i et hætteglas (glas) med en gummiprop. Hætteglasset indeholder 10 mg/ml serplulimab. Koncentratet er en farveløs til svagt gul, klar til svagt uigennemsigtig væske. Hver karton indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Forberedelse og administration af infusionen
Aseptisk håndtering skal sikres under forberedelsen af infusionen.

- Hætteglasset må ikke rystes.
- Hætteglasset skal afbalanceres til stuetemperatur (ved eller under 25 °C).
- Præparatet skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Koncentratet er en farveløs til svagt gul, klar til svagt opaliserende opløsning. Kassér hætteglasset, hvis der observeres synlige partikler.
- Bekræft produktets dosis, og beregn den nødvendige mængde HETRONIFLY.
- Udtræk en mængde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, svarende til mængden af infunderet produkt fra den intravenøse infusionspose ved hjælp af en steril sprøjte, som derefter kasseres.
- Brug en sprøjte til at trække den nødvendige mængde HETRONIFLY ud af hætteglasset, og injicer den i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at fremstille en fortyndet opløsning med et endeligt koncentrationsområde fra 1,0 til 8,0 mg/ml. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtig inversion.
- Administrer infusionsopløsningen intravenøst ved hjælp af en steril, non-pyrogen, lav proteinbinding 0,2 til 5,0 µm in-line eller add-on-filter.
- Indstil den indledende infusionshastighed til 100 ml pr. time (25 dråber pr. minut anbefales). Infusionshastigheden kan justeres, hvis der opstår infusionsrelaterede reaktioner. Hvis der ikke opstår infusionsrelaterede bivirkninger ved den første infusion, kan varigheden af den efterfølgende administration afkortes til 30 minutter ($\pm$ 10 minutter).
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges med det samme, når det er fortyndet. Den fortyndede opløsning må ikke fryses. Hvis den ikke anvendes med det samme, kan den fortyndede opløsning opbevares i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Denne 24-timers opbevaring kan omfatte op til 6 timer ved stuetemperatur ($\leq$ 25 °C). Hvis opløsningen opbevares i køleskab, skal hætteglassene og/eller de intravenøse poser have stuetemperatur før brug.
- Ved afslutningen af infusionen skylles infusionsslangen med natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) i henhold til hospitalets retningslinjer.
- Der må ikke administreres andre lægemidler gennem samme infusionslange.
- For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres i patientjournalen.

Ethvert ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.