

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Serplulimab.
Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 100 mg Serplulimab.

Serplulimab ist ein humanisierter Antikörper (IgG4/Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Bindungsregion) und wird mithilfe der rekombinanten DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 0,98 mmol (22,5 mg) Natrium und 2,0 mg Polysorbat 80 (E 433).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opaleszierende Lösung, pH 5,2-5,8, Osmolalität von etwa 280-340 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 4,5 mg pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Dosisverzögerung oder Abbruch (siehe auch Abschnitt 4.4)

Eine Erhöhung oder Verringerung der HETRONIFLY-Dosis wird nicht empfohlen. Eine Dosisaussetzung oder -absetzung kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Eine Dosisaussetzung bis zu 12 Wochen aus Gründen der Verträglichkeit ist akzeptabel (siehe Abschnitt 4.4).

Der empfohlene Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen ist in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1. Empfohlene Behandlungsanpassungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Behandlungsanpassung[#]
Immunvermittelte Lungenerkrankung	Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 oder rezidivierender Grad 2	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3- bis 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-mal ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 mit AST oder ALT > 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 3-mal ULN [†]	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatisch Hypothyreose Grad 2 oder 3, Hyperthyreose Grad 2 oder 3, Hypophysitis Grad 2 oder 3, Nebenniereninsuffizienz Grad 2, Hyperglykämie Grad 3 oder Diabetes mellitus Typ 1	Aussetzen, bis die Symptome abgeklungen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden abgeschlossen ist. Die Behandlung sollte mit begleitender Hormonersatztherapie fortgesetzt werden, solange keine Symptome auftreten
	Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 oder 4 Hyperglykämie Grad 4	Dauerhaft absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Behandlungsanpassung[#]
Immunvermittelte Hautreaktionen	Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (Toxische epidermale Nekrolyse, TEN) Grad 4	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Myasthenia gravis / Myastheniesyndrom Grad 2* Erhöhung der Serum-Amylase oder -Lipase auf Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 2 oder 3 Myokarditis* Grad 2 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder 3, die erstmals aufgetreten sind Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl auf Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Myasthenia gravis / Myastheniesyndrom Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierende Pankreatitis jeglichen Grades Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 4, die erstmals aufgetreten sind Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2	Verringern der Infusionsrate auf die Hälfte oder Aussetzen der Infusion. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen

Hinweis: Die Toxizitätsgrade entsprechen den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Serplulimab muss bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades, die wiederholt auftritt, und bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden, mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

[†]: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: *upper limit of normal*, obere Normgrenze.

*: Die Sicherheit einer erneuten Behandlung mit Serplulimab bei Patienten, bei denen eine immunvermittelte Myasthenia gravis / ein Myastheniesyndrom oder eine Myokarditis aufgetreten ist, ist nicht geklärt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter ($\text{CrCl} = 60\text{-}89 \text{ ml/min}$) oder mittelschwerer ($\text{CrCL} = 30\text{-}59 \text{ ml/min}$) Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer ($\text{CrCl} = 15\text{-}29 \text{ ml/min}$) Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor, und Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ($\text{Bilirubin} \leq \text{ULN}$ und $\text{AST} > \text{ULN}$ oder $\text{Bilirubin} > 1 \text{ bis } 1,5 \times \text{ULN}$ und beliebige AST) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit mittelschwerer ($\text{Bilirubin} > 1,5 \text{ bis } 3 \times \text{ULN}$ und beliebige AST) und keine Daten für Patienten mit schwerer ($\text{Bilirubin} > 3 \times \text{ULN}$ und beliebige AST) Leberfunktionsstörung vor. Für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Serplulimab mit der Indikation kleinzelliges Bronchialkarzinom bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

HETRONIFLY wird intravenös verabreicht.

Die anfängliche Infusionsrate sollte auf 100 ml pro Stunde eingestellt werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen auf 30 Minuten (± 10 Minuten) verkürzt werden.

Bei Verabreichung in Kombination mit einer Chemotherapie sollte HETRONIFLY zuerst verabreicht werden, gefolgt von der Chemotherapie am selben Tag. Verwenden Sie für jede Infusion einen gesonderten Infusionsbeutel.

HETRONIFLY darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Die erforderliche HETRONIFLY-Gesamtdosis sollte mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Serplulimab behandelt wurden, sind immunvermittelte Nebenwirkungen aufgetreten, darunter auch schwere und tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten

immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftraten, waren reversibel und durch Aussetzen der Behandlung, Verabreichung von Corticosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar (siehe Abschnitt 4.2). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch bis zu 3,6 Monate nach der letzten Dosis auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können mehrere Körpersysteme zur gleichen Zeit betreffen.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Untersuchung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung unterbrochen und Corticosteroide verabreicht werden. Bei den meisten immunvermittelten Nebenwirkungen 2. Grades und einigen spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades sollte die Verabreichung ausgesetzt werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Serplulimab muss bei immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 und bei einigen spezifischen Nebenwirkungen Grad 3 dauerhaft abgesetzt werden. Bei Grad 3, 4 und einigen spezifischen Nebenwirkungen Grad 2 (z. B. immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Myokarditis) sollten Corticosteroide (1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent) und andere symptomatische Behandlungen je nach klinischen Symptomen verabreicht werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte die Corticosteroid-Ausschleichphase eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden. Ein schnelles Ausschleichen kann zu einer Verschlechterung oder einem Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn sich der Zustand trotz Corticosteroid-Gabe verschlechtert oder keine Besserung eintritt, sollte eine nicht-corticosteroidale immunsuppressive Therapie (z. B. Infliximab) in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

Bei Patienten, die HETRONIFLY erhalten, wurden Fälle von immunvermittelter Pneumonitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis wie radiologische Veränderungen (z. B. fokale Eintrübungen, fleckige Filtrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pneumonitis sollte eine radiologische Bildgebung durchgeführt werden, um andere Ursachen auszuschließen. Für Informationen zu Behandlungsänderungen, siehe Abschnitt 4.2.

Immunvermittelte Kolitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis wie Abdominalschmerz, Diarrhö, Schleim oder Blut im Stuhl hin überwacht werden. Infektionen und andere krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Für Informationen zu Behandlungsänderungen, siehe Abschnitt 4.2. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte berücksichtigt und gegebenenfalls durch Röntgenaufnahmen und/oder Endoskopie bestätigt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Hepatitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten regelmäßig (monatlich) auf Veränderungen der Leberfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis wie erhöhte Transaminasen und erhöhtes Gesamtbilirubin überwacht werden. Infektionen und krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Die Häufigkeit der Leberfunktionstests sollte erhöht werden, wenn eine immunvermittelte Hepatitis auftritt. Für Informationen zu Behandlungsänderungen siehe Abschnitt 4.2.

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Nephritis und Nierenfunktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Nierenfunktion der Patienten sollte regelmäßig (monatlich) auf Veränderungen sowie auf klinische Anzeichen und Symptome einer

immunvermittelten Nephritis und Niereninsuffizienz überwacht werden. Die Häufigkeit der Nierenfunktionstests sollte erhöht werden, wenn eine immunvermittelte Nephritis auftritt. Die meisten Patienten weisen asymptomatische Erhöhungen des Serumkreatinins auf. Krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Für Informationen zu Behandlungsänderungen siehe Abschnitt 4.2.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Erkrankungen der Schilddrüse

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hyperthyreose, Hypothyreose und Thyreoiditis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion sowie auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Bei symptomatischer Hypothyreose 2. oder 3. Grades sollte Serplulimab ausgesetzt und bei Bedarf eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose 2. oder 3. Grades sollte Serplulimab ausgesetzt und ggf. ein Thyreostatikum verabreicht werden. Bei Verdacht auf akute Thyreoiditis sollte Serplulimab ausgesetzt und eine Hormontherapie eingeleitet werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome der Hypothyreose oder Hyperthyreose unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert hat. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Hormonersatztherapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Hypophysenerkrankungen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Hypophysitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis überwacht, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei symptomatischer Hypophysitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt und ggf. eine Hormonsubstitution eingeleitet werden. Bei Verdacht auf akute Hypophysitis sollten Corticosteroide verabreicht werden. Bei einer lebensbedrohlichen Hypophysitis Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Nebenniereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome überwacht, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte Serplulimab ausgesetzt und gegebenenfalls eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Bei einer lebensbedrohlichen Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und die Hormonspiegel sollten kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Hormonersatztherapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf ihren Blutzuckerspiegel und damit verbundene klinische Anzeichen und Symptome überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Insulinersatztherapie einzuleiten. Bei Diabetes mellitus Typ 1 mit schlechter Blutzuckereinstellung sollte Serplulimab ausgesetzt und eine Insulinersatztherapie eingeleitet werden, bis sich die Symptome gebessert haben. Bei lebensbedrohlichem Diabetes mellitus Typ 1 Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Insulinersatztherapie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden immunvermittelte Hautreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Exanthenen 1. oder 2. Grades kann die Behandlung mit Serplulimab fortgesetzt und eine symptomatische Behandlung oder eine lokale Corticosteroidbehandlung verabreicht werden. Bei einem Exanthem Grad 3 sollte Serplulimab ausgesetzt und eine symptomatische Behandlung oder eine lokale Corticosteroidbehandlung verabreicht werden. Bei einem Exanthem Grad 4, einem

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis einschließlich erhöhter Serumlipase- und Serumamylasewerte und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Serumlipase und -amylase (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Beurteilung) sowie auf klinische Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Bei einem Anstieg der Serumamylase oder -lipase auf Grad 3 oder 4 sowie bei einer Pankreatitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt werden. Bei Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierender Pankreatitis jeglichen Grades sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokarditis überwacht werden. Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollten die Myokardenzymwerte untersucht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Bei einer Myokarditis Grad 2 sollte die Behandlung mit Serplulimab ausgesetzt und eine Corticosteroidbehandlung durchgeführt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Serplulimab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht geklärt. Vor der Wiederaufnahme einer Behandlung mit Serplulimab bei Patienten mit einer früheren Myokarditis Grad 2 wird eine interdisziplinäre Diskussion empfohlen, und die Entscheidung sollte auf verschiedenen klinischen Faktoren basieren, einschließlich des Grads der kardialen Erholung, des onkologischen Ansprechens auf die Behandlung, der Verfügbarkeit alternativer onkologischer Behandlungen und der Prognose. Bei einer Myokarditis Grad 3 oder 4 sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt und eine Corticosteroidtherapie eingeleitet werden. Nach der Diagnose einer Myokarditis sollte Serplulimab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Myokardenzyme und die Herzfunktion sollten bei jeder Myokarditis engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Uveitis

Treten Uveitis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen wie das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom gleichzeitig auf, sollten systemische Corticosteroid verabreicht werden, um eine dauerhafte Erblindung zu verhindern.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Serplulimab können weitere potenzielle immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Serplulimab behandelt wurden, traten unabhängig von der Dosierung und dem Tumortyp tödliche oder lebensbedrohliche unerwünschte immunvermittelte Reaktionen auf: Thrombozytopenie, akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, immunvermittelte Enzephalitis, Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen über die Symptome von Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (z. B. Muskelschwäche und rasche Ermüdung) aufgeklärt und angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei anderen mutmaßlich immunvermittelten Nebenwirkungen sollte eine angemessene Bewertung durchgeführt werden, um die Ätiologie zu bestätigen und andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Serplulimab bei immunvermittelten Nebenwirkungen 2. oder 3. Grades, die zum ersten Mal auftreten, ausgesetzt werden. Bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 3 (außer Endokrinopathien) und immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Falls dies klinisch angezeigt ist, kann eine Behandlung mit Corticosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion hin überwacht werden. Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 1 kann die Verabreichung unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden. Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 2 sollte die Infusionsrate reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Gegebenenfalls können Antipyretika und Antihistaminika in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Serplulimab kann unter strenger Überwachung wieder aufgenommen werden, wenn die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 2 unter Kontrolle sind. Bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion \geq Grad 3 sollte die Infusion sofort abgebrochen, die Therapie dauerhaft eingestellt und eine geeignete Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen: aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung in der Anamnese, Patienten mit aktiver Tuberkulose, Hepatitis B oder C oder HIV-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung von Serplulimab einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten haben, Patienten mit einer aktiven Infektion, bei denen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis eine systemische antiinfektive Therapie erforderlich war, Patienten mit aktiver Pneumonitis oder interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese, Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, Patienten mit einer signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Anamnese (z. B. Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten), Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese, Patienten mit Verabreichung eines systemischen immunsuppressiven Arzneimittels in den letzten zwei Wochen vor der Verabreichung von Serplulimab.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 2,0 mg Polysorbat 80 (E 433) in jeder 10-ml-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

Patientenkarte

Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Serplulimab-Therapie mit dem Patienten besprechen. Der Patient erhält bei jeder Verschreibung eine Patientenkarte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelmetabolisierende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Inhibition oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von HETRONIFLY beeinflusst.

Die Anwendung systemischer Corticosteroide oder Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Serplulimab sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit beeinträchtigen können. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen nach Beginn der Behandlung mit Serplulimab eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Serplulimab eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Serplulimab bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1-Signalwegs embryofetale Toxizität verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert, und Serplulimab ist ein IgG4; daher besteht die Möglichkeit, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird. Es wird nicht empfohlen, Serplulimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter anzuwenden, die keine wirksamen Verhütungsmittel verwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Serplulimab in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, wobei die Konzentrationen bald auf ein niedriges Niveau absinken. Folglich kann in diesem kurzen Zeitraum ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Serplulimab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Fertilität durchgeführt. Daher ist die Wirkung von Serplulimab auf die Fertilität bei Männern und Frauen nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Serplulimab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Serplulimab keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie basiert auf Daten von 389 Patienten mit ES-SCLC. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie (82,8 %), Leukopenie (74,0 %), Anämie (72,8 %), Thrombozytopenie (56,0 %), Alopezie (54,2 %), Übelkeit (36,2 %), Hyperlipidämie (32,1 %), verminderter Appetit (28,3 %), Hypoproteinämie (25,4 %) und Hyponatriämie (25,4 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad ≥ 3 waren Neutropenie (65,3 %), Leukopenie (33,7 %), Thrombozytopenie (23,1 %), Anämie (19,8 %), Hyponatriämie (10,0 %) und Lymphopenie (5,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (9,3 %), Neutropenie (7,7 %), Leukopenie (6,7 %), Pneumonie (3,3 %) und Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 (2,3 %).

Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (13,1 %), Hyperthyreose (10,8 %), immunvermittelte Hautreaktionen (7,5 %), anomale Leberfunktion (4,1 %),

immunvermittelte Lungenerkrankung (3,1 %), Anämie (2,8 %), Unwohlsein (2,1 %), Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 (1,8 %), immunvermittelte Kolitis (1,8 %) und verminderte Thrombozytenzahl (1,5 %).

Bei 5,4 % der Patienten wurde die Behandlung mit Serplulimab aufgrund Nebenwirkungen abgebrochen.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der klinischen Prüfung und nach dem Inverkehrbringen berichtet wurden, sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 2). Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den in der ASTRUM-005-Prüfung ermittelten Häufigkeiten aller unerwünschten Ereignisse, bei der 389 Patienten über einen Zeitraum von median 22 Wochen mit Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Informationen zu den Hauptmerkmalen der Patienten in der klinischen Schlüsselstudie, siehe Abschnitt 5.1.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $<1/100$), selten ($1/10\,000$ bis $<1/1\,000$), sehr selten ($<1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2. Nebenwirkungen bei Patienten, die in der Studie ASTRUM-005 mit HETRONIFLY* behandelt wurden

Serplulimab mit Carboplatin und Etoposid	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Pneumonie ^a
Häufig	Harnwegsinfektion ^b , Atemwegsinfektion ^c
Gelegentlich	Septischer Schock, Hautinfektion, infektiöse Enteritis, Lippeninfektion, Herpes-Meningoenzephalitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
Häufig	Anomalien bei Blutgerinnungstests ^d , Granulozytopenie
Gelegentlich	Lymphadenitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^e
Gelegentlich	anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose ^f , Hyperthyreose, Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 ^g
Häufig	Schilddrüsenfunktionstest anomal ^h , Thyreoiditis ⁱ
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz ^j , sonstige Schilddrüsenerkrankung ^k , Hyperadrenokortizismus ^l , Hypophysitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperlipidämie, Appetitlosigkeit, Hypoproteinämie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolythaushalts ^m
Häufig	Gewichtsverlust, Hypoglykämie
Gelegentlich	Lipoprotein abnormal

Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie ⁿ
Gelegentlich	immunvermittelte Enzephalitis ^o , Vertigo, Neurotoxizität, motorische Funktionsstörung
Selten	Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	verschommenes Sehen
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Arrhythmie ^p
Häufig	Sinustachykardie, Überleitungsstörungen ^q , Sinusbradykardie, Herzinsuffizienz ^r , N-terminales Prohormon von BNP (<i>brain natriuretic peptide</i>) erhöht
Gelegentlich	Kardiomyopathie ^s , Myokardischämie, Perikarderguss, Myokardnekrose-Marker erhöht, Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Vaskulitis ^t
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten
Häufig	Pneumonitis ^u , Dyspnoe, Brustkorbschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Erbrechen
Häufig	Dysphagie, Flatulenz, gastrointestinale Erkrankung ^v , Stomatitis, Dyspepsie
Gelegentlich	Mundtrockenheit, Enteritis ^w , Gastritis, immunvermittelte Pankreatitis, Zahnfleischbluten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Häufig	Hyperbilirubinämie, Leberverletzung ^x
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag ^y , Alopezie
Häufig	Pruritus, Dermatitis ^z , Hyperhidrosis
Gelegentlich	Pigmentierungsstörung, Psoriasis, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^{aa}
Häufig	Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität, muskuloskelettale Beschwerden ^{bb}
Gelegentlich	Autoimmun-Myositis, Arthritis
Nicht bekannt	Myositis ^{cc}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Blutharnstoff erhöht, Proteine im Urin, Hämaturie, Nierenschädigung, Kreatinin im Blut erhöht, Glykosurie, Leukozyten im Urin positiv
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	

Sehr häufig	Fieber, Asthenie
Häufig	Ermüdung/Fatigue, Unwohlsein, Ödeme ^{ee}
Gelegentlich	Schüttelfrost
Untersuchungen	
Sehr häufig	alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Häufig	Myoglobin im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Troponinwert erhöht

* Die in Tabelle 2 dargestellten Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf HETRONIFLY allein zurückzuführen, sondern können auch auf die zugrunde liegende Erkrankung oder auf andere Arzneimittel, die in Kombination angewendet werden, zurückzuführen sein.

Die folgenden Begriffe stehen für eine Gruppe zusammenhängender Ereignisse, die einen Krankheitszustand beschreiben, und nicht für ein einzelnes Ereignis:

- a. Umfasst Pneumonie, fungale Pneumonie.
- b. Umfasst Harnwegsinfektionen, asymptomatische Bakteriurie.
- c. Umfasst Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngotonsillitis, Tonsillitis.
- d. Umfasst verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verminderte International Normalized Ratio, erhöhter Prothrombinwert.
- e. Umfasst Arzneimittelüberempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
- f. Umfasst Hypothyreose, erhöhtes Thyroidea-stimulierendes Hormon im Blut, erniedrigtes freies Thyroxin, zentrale Hypothyreose, erniedrigtes Trijodthyronin.
- g. Umfasst Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose, Anstieg der Ketonkörper im Blut, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Ketoazidose.
- h. Umfasst verminderte Konzentration des Thyreotropin-stimulierenden Hormons im Blut, erhöhte Konzentration von Trijodthyronin, positive Antikörper gegen die Schilddrüse, erhöhte Konzentration von Thyreoglobulin, erhöhte Thyroxinwerte.
- i. Umfasst Erkrankungen der Schilddrüse, Thyreoiditis.
- j. Umfasst Nebenniereninsuffizienz, verminderte Cortisolwerte.
- k. Umfasst das euthyreote Sick-Syndrom, auffälliger Ultraschall der Schilddrüse.
- l. Umfasst erhöhte Cortisolwerte, Cushing-Syndrom.
- m. Umfasst Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypochlorämie, Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hyperkalzämie.
- n. Umfasst periphere Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, immunvermittelte Neuropathie ^{**}.
- o. Umfasst immunvermittelte Enzephalitis, Autoimmunenzephalitis.
- p. Umfasst supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhof-Tachykardie, Bradyarrhythmie, frühes Repolarisationssyndrom, ventrikuläre Arrhythmie, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Anomalität der Repolarisation im Elektrokardiogramm, anormale T-Wellen im Elektrokardiogramm.
- q. Umfasst atrioventrikulären Block ersten Grades, Rechtsschenkelblock, Verlängerung der atriellen Erregungsleitung, Linksschenkelblock, intraventrikuläre Leitungsstörungen.
- r. Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Herzinsuffizienz.
- s. Umfasst Kardiomyopathie, metabolische Kardiomyopathie.
- t. Umfasst Phlebitis, oberflächliche Phlebitis.
- u. Umfasst immunvermittelte Lungenerkrankungen, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankungen.
- v. Umfasst gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Erkrankung, gastrointestinale Blutung im unteren Bereich.
- w. Umfasst Enteritis, immunvermittelte Enterokolitis ^{**}.

- x. Umfasst Leberfunktionsstörung, arzneimittelinduzierter Leberschaden, Leberschaden, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Lebererkrankung **, Leberversagen **.
 - y. Umfasst Exanthem (Rash), makulopapulöses Exanthem, Ekzem, Arzneimittlexanthem, Erythem, Hauttoxizität.
 - z. Umfasst Autoimmun-Dermatitis, Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, seborrhoische Dermatitis.
 - aa. Umfasst Rückenschmerzen, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen in der Brust, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen.
 - bb. Umfasst Muskelschwäche, muskuloskelettale Beschwerden.
 - cc. Umfasst Myositis **, immunvermittelte Myositis **.
 - dd. Umfasst akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, Nierenschädigung.
 - ee. Umfasst Gesichtsoedeme, periphere Ödeme, periphere Schwellungen, Schwellungen, Schwellungen im Gesicht.
- ** Ereignis nach dem Inverkehrbringen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Serplulimab wird mit immunvermittelten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen basieren auf Daten von 1 172 Patienten, die eine Monotherapie mit Serplulimab (n = 263) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (n = 909) in acht Dosen (0,3 / 1 / 3 / 10 mg/kg alle 2 Wochen, 4,5 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen) in acht klinischen Prüfungen erhalten haben. Die Richtlinien für den Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

Eine immunvermittelte Lungenerkrankung trat bei 3,5% der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,9 %, Grad 4 bei 0,1 % und Grad 5 bei 0,3 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 3,25 Monate (Bereich: 0,03-34,53 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,91 Monate (Bereich: 0,26-13,34 Monate). 1,6 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 1,0 % der Patienten führten immunvermittelte Erkrankungen der Lunge zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Kolitis

Eine immunvermittelte Kolitis trat bei 2,4 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,6 % und Grad 5 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 3,01 Monate (Bereich: 0,03-20,11 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,43 Monate (Bereich: 0,03-4,40 Monate). 0,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,3 % der Patienten führte die immunvermittelte Kolitis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Hepatitis

Eine Hepatitis trat bei 0,7 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 %, Grad 4 bei 0,2 % und Grad 5 bei 0,2 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,48 Monate (Bereich: 0,43-6,60 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,95 Monate (Bereich: 0,53-1,51 Monate). 0,2 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,3 % der Patienten führte die immunvermittelte Hepatitis zum Abbruch der Behandlung. Bei 4,5 % der Patienten kam es zu einer Leberfunktionsstörung, die bei 1,0 % der Patienten Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,51 Monate (Bereich: 0,07-29,73 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,41 Monate (Bereich: 0,26-17,54 Monate). 0,3 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,3 % der Patienten führte die Leberfunktionsstörung zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

Eine immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz trat bei 2,4 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,78 Monate (Bereich: 0,23-17,28 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,12 Monate (Bereich: 0,13-5,32 Monate). 0,2 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose

Bei 11,2 % der Patienten trat eine Hypothyreose auf, die in 0,1 % der Fälle Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 3,84 Monate (Bereich: 0,62-34,10 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,76 Monate (Bereich: 0,53-7,49 Monate). 5,9 % der Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie. Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Hypothyreose ab.

Hyperthyreose

Bei 6,3 % der Patienten kam es zu einer Hyperthyreose, wobei keine Hyperthyreose Grad ≥ 3 auftrat. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,79 Monate (Bereich: 0,69-31,18 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,41 Monate (Bereich: 0,07-4,21 Monate). Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Hyperthyreose ab.

Thyreoiditis

Bei 0,7 % der Patienten kam es zu einer Thyreoiditis, wobei keine Thyreoiditis Grad ≥ 3 auftrat. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 5,65 Monate (Bereich: 1,94-13,50 Monate). Die mediane Dauer betrug 5,93 Monate (Bereich: 0,56-11,30 Monate). 0,2 % der Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie. Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Thyreoiditis ab.

Erkrankungen der Nebennieren

Bei 0,3 % der Patienten traten Erkrankungen der Nebennieren auf, die alle als Grad 2 eingestuft wurden. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 5,78 Monate (Bereich: 5,75-6,93 Monate). Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund von Erkrankungen der Nebennieren ab.

Erkrankungen der Hypophyse

Bei 0,9 % der Patienten trat eine Erkrankung der Hypophyse auf, die in 0,2 % der Fälle Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,97 Monate (Bereich: 1,41-20,53 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,43 Monate. 0,3 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die Erkrankung der Hypophyse zum Abbruch der Behandlung.

Diabetes mellitus Typ 1/Hyperglykämie

Diabetes mellitus Typ 1/Hyperglykämie trat bei 1,0 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,5 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 4,09 Monate (Bereich: 0,69-11,10 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,96 Monate. 0,6 % der Patienten erhielten eine Insulin-Substitutionstherapie. Bei 0,1 % der Patienten führte der Diabetes mellitus Typ 1/die Hyperglykämie zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei 8,7 % der Patienten kam es zu immunvermittelten Hautreaktionen, die bei 0,8 % der Patienten Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,10 Monate (Bereich: 0,03-30,52 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,82 Monate (Bereich: 0,07-12,39 Monate). 1,4 % der

Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,4 % der Patienten führten die immunvermittelten Hautreaktionen zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Pankreatitis

Eine immunvermittelte Pankreatitis trat bei 1,1 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 %, Grad 4 bei 0,2 % und Grad 5 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,30 Monate (Bereich: 0,23-12,42 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,76 Monate (Bereich: 0,16-10,12 Monate). 0,2 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Pankreatitis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Myokarditis

Eine immunvermittelte Myokarditis trat bei 0,6 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,2 % und Grad 5 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,87 Monate (Bereich: 0,26-25,36 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,89 Monate (Bereich: 0,72-4,57 Monate). 0,3 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Myokarditis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Uveitis

Eine immunvermittelte Uveitis trat bei 0,1 % der Patienten auf, und zwar mit Grad 1. Die Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,90 Monate. Die Dauer der immunvermittelten Uveitis betrug 1,35 Monate. Das Ereignis ist bei dem Patienten abgeklungen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden noch weitere klinisch signifikante Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Immunsystem berichtet. Bei einigen dieser Nebenwirkungen wurden schwere oder tödliche Fälle berichtet.

Blut- und Lymphsystem: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie.

Nervensystem: Schwindelgefühl, immunvermittelte Enzephalitis, periphere Neuropathie.

Erkrankungen der Augen: Verschwommenes Sehen.

Herz/Kreislauf: Akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, akutes Herzversagen, Kardiotoxizität, erhöhter Troponinwert.

Atemwege, Brustraum und Mediastinum: Dyspnoe, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Atemversagen.

Gastrointestinaltrakt: Mundgeschwüre, Erbrechen, Proktitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie, Abgeschlagenheit, Fieber.

Sonstiges: Panikstörung, Tinnitus, akute Cholangitis, Sepsis, verminderte Cortisolwerte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Störungen des Elektrolythaushalts.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten bei 1,4 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,2 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,02 Monate (Bereich: 0,03-9,86 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,07 Monate (Bereich: 0,03-0,53 Monate). Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ab.

Laboranomalien

Die Anteile der Patienten, bei denen eine Veränderung der Baselinewerte zu Laboranomalien Grad ≥ 3 auftrat, waren wie folgt: 0,6 % mit verringerter Thrombozytenzahl, 0,4 % mit verringerter Neutrophilenzahl, 0,3 % mit erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut, 0,2 % mit verringerter Anzahl weißer Blutkörperchen, 0,1 % mit erhöhter Laktatdehydrogenase im Blut und 0,1 % mit erhöhtem Cholesterinspiegel im Blut.

Ältere Patienten

Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Daten für Patienten ≥ 75 Jahre sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Population zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome Nebenwirkungen überwacht werden, und es muss unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, PD-1/PD-L1 (Programmed cell death-1/death ligand 1) Inhibitoren.

ATC-Code: L01FF12.

Wirkmechanismus

Serplulimab (HLX10) ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor (programmiertes Zelltod-Protein 1) bindet und dessen Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor verhindert die Aktivierung der T-Zellen und ist nachweislich an der Steuerung der T-Zell-Immunreaktion beteiligt. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die in Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion. Serplulimab verstärkt die T-Zell-Reaktion, einschließlich der Antitumorreaktion, durch die Blockade der Bindung von PD-1 an die PDL-1- und PDL-2-Liganden.

In der Phase-1-Prüfung, an der 29 chinesische Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren teilnahmen, denen Serplulimab in einer Einfach- oder Mehrfachdosis (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) injiziert wurde, wurden die PD-1-Rezeptorbesetzung peripherer T-Zellen und die Fähigkeit zur Freisetzung von Interleukin-2 (IL-2) in vitro untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass Serplulimab bei einer Dosierung von 0,3 mg/kg bis 10 mg/kg alle zwei Wochen den Sättigungszustand der Rezeptorbesetzung und die anhaltende funktionelle Blockade stabil aufrechterhalten konnte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie (Carboplatin plus Etoposid) zur Erstlinienbehandlung von ES-SCLC wurde in der ASTRUM-005-Prüfung (NCT04063163), einer randomisierten, doppelblinden, multiregionalen klinischen Phase-III-Prüfung, untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*Progression free survival*, PFS), die objektive Ansprechrates (*Overall Response Rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration Of the Response*, DOR), die von einem unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss (*Independent Radiology Review Committee*, IRRC) und dem Prüfarzt auf der Grundlage von RECIST 1.1 bewertet wurden. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte nach 25 und 33 Monaten seit Beginn der klinischen Prüfung. Die Studienbehandlungsschemata wurden nach der Primäranalyse entblindet.

Die Prüfung umfasste erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit ES-SCLC (gemäß dem Staging-System der *Veterans Administration Lung Study Group* [VALG]), die noch nicht mit einer systemischen Therapie behandelt worden waren und einen ECOG-Performance-Status-Score von 0 oder 1 aufwiesen. Patienten mit aktiven oder unbehandelten Metastasen im zentralen Nervensystem, mit einer aktiven Erkrankung des Autoimmunsystems oder mit einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 585 Patienten in die Studie aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip (2:1) einer der in Tabelle 3 beschriebenen Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expressionslevel (negativ: *Tumor-Proportion-Scores* [TPS] < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 % oder nicht auswertbar/nicht verfügbar, gemessen mit dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit), Hirnmetastasen (ja oder nein) und Alter (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre).

Tabelle 3. Intravenöse Behandlungsschemata

Behandlungsplan	Induktion (vier 21-tägige Zyklen)	Erhaltungstherapie (21-tägige Zyklen)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + Carboplatin (AUC=5, bis zu 750 mg) ^b + Etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + Carboplatin (AUC=5, bis zu 750 mg) ^b + Etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht.

b. Carboplatin und Etoposid wurden bis zum Abschluss von vier Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat.

c. Etoposid wurde an Tag 1, 2 und 3 jedes Zyklus verabreicht.

Die Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten waren 68,5 % Asiaten (401 Patienten) und 31,5 % Nichtasiaten (184 Patienten), die alle Kaukasier waren. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich: 28-83) mit 39,3 % der Patienten ≥ 65 Jahre und 1,9 % der Patienten ≥ 75 Jahre. 82,2 % der Patienten waren Männer. Der ECOG-Ausgangswert für den Performance-Status lag bei 0 (17,6 %) oder 1 (82,4 %). 16,9 % der Patienten waren PD-L1-positiv (TPS ≥ 1 %). 13,3 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in der Anamnese.

Zum Zeitpunkt des Cut-off für die Interimsanalyse am 22. Oktober 2021, als 66 % der vordefinierten OS-Ereignisse beobachtet wurden (definiert als ca. 226, tatsächlich 246 OS-Ereignisse), hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 12,3 Monaten. Die Ergebnisse der Interimsanalyse zu OS, PFS und ORR sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4. Wirksamkeitsdaten bei der Primäranalyse (Daten-Cut-off: 22. Oktober 2021)

		Arm A (Serplulimab + Carboplatin + Etoposid)	Arm B (Placebo + Carboplatin + Etoposid)
Anzahl der Patienten		389	196
Primärer Endpunkt			
OS	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Medianes OS (Monate)	15,4	10,9
	Hazard ratio (95%-KI)	0,63 (0,49-0,82)	
	p-Wert	< 0,001	
Sekundäre Endpunkte			
PFS -IRRC gemäß RECIST 1.1	Medianes PFS (Monate)	5,7	4,3
	Hazard ratio (95%-KI)	0,48 (0,38-0,59)	
Bestätigte ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
Mediane DOR	Monate (95%-KI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Eine aktualisierte Analyse nach der Entblindung mit längerer Nachbeobachtungszeit (median: 19,7 Monate) wurde bis zum Cut-off-Datum am 13. Juni 2022 durchgeführt, als 100 % der vordefinierten OS-Ereignisse erfasst waren (definiert ca. 342, tatsächlich 363 OS-Ereignisse). Das mediane OS betrug 15,8 Monate in der Serplulimab-Gruppe und 11,1 Monate in der Placebo-Gruppe. Die stratifizierte Hazard Ratio (95 %-KI) betrug 0,62 (0,50 / 0,76). Das mediane progressionsfreie Überleben nach IRRC-Bewertung gemäß RECIST 1.1 betrug 5,7 Monate bzw. 4,3 Monate, mit einer stratifizierten HR (95%-KI) von 0,47 (0,38, 0,58). Die Wirksamkeitsergebnisse der abschließenden Analyse stimmten mit der Primäranalyse überein. Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS und das PFS der abschließenden Analyse sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation bei der aktualisierten Analyse (ITT) (Daten-Cut-off: 13. Juni 2022)

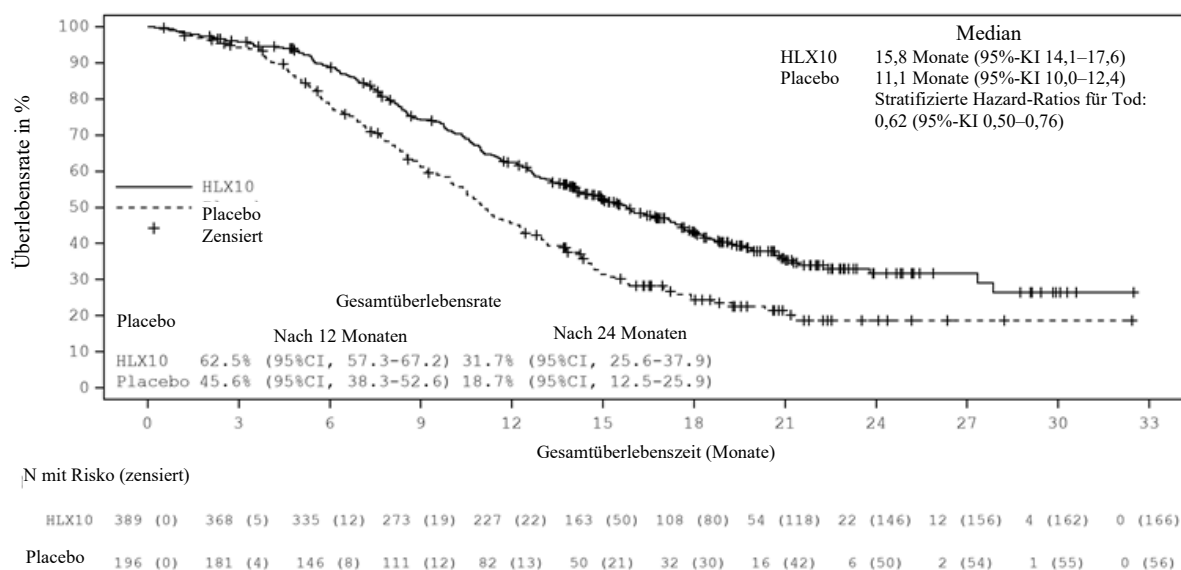
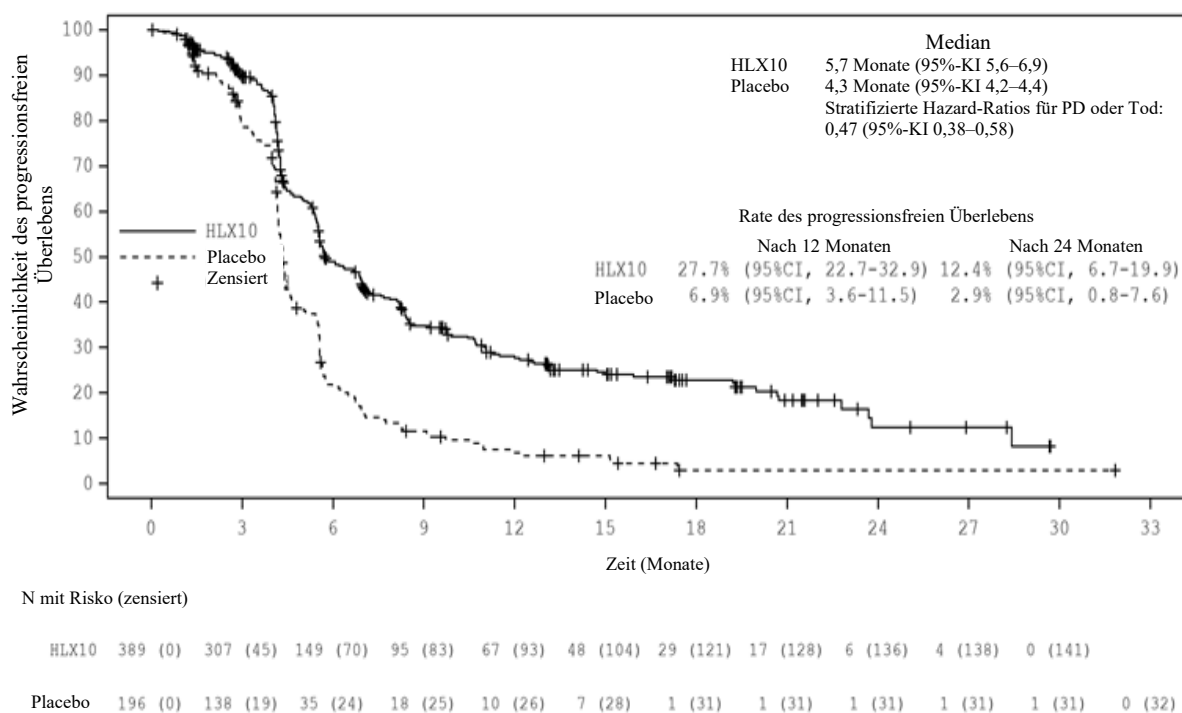


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (RECIST 1.1) bei der aktualisierten Analyse in der Gesamtpopulation (ITT) (Daten-Cut-off: 13. Juni 2022)



Immunogenität

Die Immunogenität von Serplulimab wurde bei 389 Patienten untersucht, die in der ASTRUM-005-Studie mit Serplulimab in einer Dosierung von 4,5 mg/kg alle 3 Wochen (Q3W) behandelt wurden. Sieben Patienten (1,8 %) wiesen einen positiven Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibody*, ADA) auf, wobei 6 Patienten (1,5 %) behandlungsbedingt ADA-positiv waren, definiert als mindestens ein ADA-positiver Fall nach Baseline.

In der Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansionsstudie HLX10-001 wurden bei 13 von 66 Patienten (19,7 %) ADA festgestellt.

In keiner der Schlüsselstudien wurden neutralisierende Antikörper festgestellt. Seitens der ADA wurden keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit festgestellt. Die Daten sind jedoch noch begrenzt.

Ältere Patienten

In der ASTRUM-005-Prüfung waren von den 389 Patienten in der Serplulimab-Gruppe in der Gesamtpopulation 153 (39,3 %) ≥ 65 Jahre alt. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat auf die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Serplulimab in allen Untergruppen der pädiatrischen Population für Lungenkrebs (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) verzichtet (Informationen zur pädiatrischen Verwendung siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Serplulimab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse (popPK) untersucht, die 1 144 Patienten mit Lungenkrebs (einschließlich ES-SCLC) und anderen soliden Krebsarten aus acht Studien umfasste. Die Patienten erhielten Serplulimab intravenös als Monotherapie oder Kombinationstherapie in den Dosierungen 0,3 bis 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W und 400 mg Q4W. Die Pharmakokinetik wurde durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit zeitabhängiger Clearance (CL) beschrieben. Die interindividuelle Variabilität (Variationskoeffizient, VK) der Basis-CL und des zentralen Verteilungsvolumens (V_c) betrug 25,8 % bzw. 15,4 %. Der Mittelwert (VK) der beobachteten Talspiegelkonzentration im Steady-State in der ASTRUM-005-Studie betrug 62,5 µg/ml (36,3 %).

Absorption

Serplulimab wird intravenös infundiert und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar. Andere Verabreichungswege wurden nicht untersucht.

Verteilung

Basierend auf einer popPK-Analyse beträgt das Verteilungsvolumen von Serplulimab etwa 5,73 l.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Serplulimab wurde nicht näher untersucht. Es wird erwartet, dass Serplulimab durch allgemeine Proteinabbauvorgänge in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Basierend auf einer popPK-Analyse beträgt die Clearance (CL) von Serplulimab nach der ersten Dosis 0,225 l/Tag. Die Clearance nimmt im Laufe der Zeit um maximal 30,5 % (VK 26,3 %) ab, wobei nach 106 Tagen die halbmaximale Änderung der CL erreicht wird. Die Halbwertszeit im Steady-State beträgt annähernd 24,3 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Serplulimab zeigte eine lineare Pharmakokinetik über den Dosisbereich von 0,3 bis 10 mg/kg Q2W (einschließlich der flachen Dosen von 200 mg Q2W, 300 mg Q3W und 400 mg Q4W) sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachdosierung.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine gezielten Studien an besonderen Patientengruppen durchgeführt. Eine PopPK-Analyse ergab keine Unterschiede in der systemischen Gesamtclearance von Serplulimab in Bezug auf Alter (23-83 Jahre), Ethnie (n = 247 Kaukasier und n = 895 Asiaten) und ECOG-Performance-Status-Score (0 oder 1). Die Serplulimab-Clearance stieg mit zunehmendem Körpergewicht.

Niereninsuffizienz

Es wurde kein Einfluss von Kreatinin oder Kreatinin-Clearance (CRCL) (Cockcroft-Gault) auf die Serplulimab-Clearance festgestellt, basierend auf einer PopPK-Analyse bei Patienten mit leichter

(CRCL=60-89 ml/min; n=448), mittlerer (CRCL=30-59 ml/min; n=102) und schwerer (CRCL=15-29 ml/min; n=1) Nierenfunktionsstörung und normaler Nierenfunktion (CRCL \geq 90 ml/min, n=591). Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten für Dosierungsempfehlungen vor (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurde kein Einfluss von ALT, AST oder Gesamtbilirubin auf die Serplulimab-Clearance festgestellt, basierend auf einer popPK-Analyse bei Patienten mit leichter (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1 bis $1,5 \times$ ULN und jegliche AST; n=176) und mäßiger (Bilirubin $>$ $1,5$ bis $3 \times$ ULN und jegliche AST; n=2) Leberfunktionsstörung und normaler (Bilirubin \leq ULN und AST \leq ULN; n=956) Leberfunktion. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten für Dosierungsempfehlungen vor. Serplulimab wurde nicht bei Patienten mit schwerer (Bilirubin $>$ $3 \times$ ULN und jegliche AST) Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

In der Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Cynomolgus-Affen, die über einen Zeitraum von bis zu 31 Wochen mit einer Dosis von 100 mg/kg behandelt wurden, wurde eine hohe Inzidenz pharmakologiebedingter perivaskulärer mononukleärer Zellinfiltration im Plexus choroideus des Gehirns beobachtet. Die höchste Dosis, bei der keine Nebenwirkungen beobachtet wurden (NOAEL), lag in der 31-wöchigen Toxizitätsstudie bei 50 mg/kg/Woche, was einer Exposition entspricht, die 36-mal (berechnet anhand der AUC₀₋₄) so hoch war wie die Exposition bei Menschen bei einer Dosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Es wird angenommen, dass der PD-1/PD-L1-Signalweg während der Schwangerschaft für die Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber dem Fötus verantwortlich ist. Eine Blockade der PD-L1-Signalübertragung hat in Mausmodellen zur Schwangerschaft gezeigt, dass die Toleranz gegenüber dem Fötus gestört wird und es zu einem Anstieg der Fehlgeburten kommt.

Zwei monoklonale Anti-PD-L1 Antikörper wurden bei Cynomolgus-Affen auf ihre Reproduktions- und Entwicklungstoxizität hin untersucht und führten bei schwangeren Affen zu Frühgeburten, Fehlgeburten und zum vorzeitigen Tod der Neugeborenen.

Daher umfassen die potenziellen Risiken einer Verabreichung von Serplulimab während der Schwangerschaft eine erhöhte Abort- oder Totgeburtenrate. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Exposition des Fötus gegenüber Serplulimab das Risiko erhöhen, immunvermittelte Erkrankungen zu entwickeln oder die normale Immunantwort und immunvermittelte Erkrankungen zu verändern, wie bei PD-1-Knockout-Mäusen berichtet wurde.

Genotoxizität und Karzinogenität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um das genotoxische oder karzinogene Potenzial von Serplulimab zu bewerten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumcitrat (E 331) (zur pH-Wert-Einstellung)

Natriumchlorid
Mannitol (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 genannten. HETRONIFLY darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte. Diese 24-stündige Lagerung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) beinhalten. Wenn die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel gekühlt sind, müssen sie vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen für das Arzneimittel nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat mit 100 mg Serplulimab in einer 10-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminium-Kunststoff-Kombinationskappen.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Verabreichung

- Bei der Zubereitung der Infusion ist auf aseptische Handhabung zu achten.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Die Durchstechflasche soll Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen.
- Das Produkt sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Das Konzentrat ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opalisierende Lösung. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn Sie sichtbare Partikel oder Verfärbungen bemerken.
- Kontrollieren Sie die Produktdosis und berechnen Sie das erforderliche Volumen von HETRONIFLY.

- Entnehmen Sie mit einer sterilen Spritze eine Menge der 0,9%igen Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke, die der Menge des infundierten Produkts aus dem Ziel-Infusionsbeutel entspricht, und entsorgen Sie sie.
- Entnehmen Sie mit einer Spritze die erforderliche Menge HETRONIFLY aus der Durchstechflasche und injizieren Sie sie in die 0,9%ige Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration im Bereich von 1,0 bis 8,0 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen.
- Verabreichen Sie die Infusionslösung intravenös unter Verwendung eines sterilen, nicht pyrogenen, schwach proteinbindenden 0,2 bis 5,0 µm Inline- oder Zusatzfilters.
- Stellen Sie die anfängliche Infusionsrate auf 100 ml pro Stunde ein (die Empfehlung lautet 25 Tropfen pro Minute). Die Infusionsrate kann angepasst werden, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Treten bei der ersten Infusion keine Nebenwirkungen auf, kann die Dauer der nachfolgenden Verabreichung auf 30 Minuten (± 10 Minuten) verkürzt werden.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Diese 24-stündige Lagerung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) umfassen. Wenn die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel gekühlt sind, müssen sie vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden (siehe Abschnitt 6.3).
- Am Ende der Infusion wird der Infusionsschlauch gemäß dem üblichen Verfahren des Krankenhauses mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) gespült.
- Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung.
- Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts deutlich in der Patientenakte vermerkt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1870/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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, Griechenland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem HETRONIFLY vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, die HETRONIFLY anwenden, das Patienten-Informationsmaterial erhalten.

• **Zusammensetzung des Informationspakets:**

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Packungsbeilage (wird freiwillig zur Verfügung gestellt)
- Patientenkarte

• **Risiken, die im Informationsmaterial erläutert werden:**

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Schwere Infusionsreaktionen

Das Informationsmaterial umfasst Informationen zu den Anzeichen und Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen und der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Hinweise zur Bedeutung der Patientenüberwachung und zum klinischen Management dieser Ereignisse. Das Material wird als Paket an die entsprechenden medizinischen Fachkräfte verteilt, die Patienten erhalten ihr Material über die medizinischen Fachkräfte.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Serplulimab

2. WIRKSTOFF

Ein ml Konzentrat enthält 10 mg Serplulimab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
100 mg/10 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona

Spanien

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1870/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

HETRONIFLY 10 mg/ml steriles Konzentrat
Serplulimab
i.v. Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Packungsbeilage: Information für Patienten

HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Serplulimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie bitte die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Hetronifly und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hetronifly beachten?
3. Wie ist Hetronifly anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hetronifly aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Hetronifly und wofür wird es angewendet?

Hetronifly ist ein Arzneimittel zur Krebsbehandlung, das den Wirkstoff Serplulimab enthält. Serplulimab ist ein monoklonaler Antikörper, ein Protein, das ein bestimmtes Ziel im Körper erkennt und daran bindet. Dieses Ziel ist der so genannte PD-1-Rezeptor (*programmed death-1*), der sich auf der Oberfläche von T- und B-Zellen befindet (Arten von weißen Blutkörperchen, die zum Immunsystem, dem natürlichen Abwehrsystem des Körpers, gehören). Wenn PD-1 von Krebszellen aktiviert wird, kann es die Aktivität von T-Zellen hemmen. Durch die Blockade von PD-1 verhindert Hetronifly, dass Ihre T-Zellen ausgeschaltet werden, was Ihrem Immunsystem hilft, den Krebs zu bekämpfen.

Hetronifly wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer bestimmten Form von Lungenkrebs, dem kleinzelligen Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) verwendet. Es wird eingesetzt, wenn sich der Krebs:

- in der Lunge (oder in anderen Teilen des Körpers) ausgebreitet hat und
- bisher noch nicht behandelt wurde.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Hetronifly oder zur Verschreibung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Hetronifly wird in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben. Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilage der Chemotherapie lesen, die Sie möglicherweise erhalten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hetronifly beachten?

Hetronifly darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Serplulimab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;

wenn Sie nicht sicher sind, ob Sie allergisch sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder der Sie betreuenden medizinischen Fachkraft, bevor Sie Hetronifly erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Hetronifly anwenden, wenn Sie:

- an einer Autoimmunerkrankung leiden (einer Erkrankung, bei der das Immunsystem die eigenen Zellen angreift)
- Leberprobleme haben
- einen Nierenschaden haben
- Lungen- oder Atemprobleme haben
- eine Organtransplantation hatten
- eine allergische Reaktion auf andere Krebsmedikamente hatten, die auf die gleiche Weise wirken (monoklonale Antikörpertherapie)

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Hetronifly verabreicht wird.

Wenn Sie Hetronifly erhalten, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten (Siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel geben, um schwerwiegendere Komplikationen zu verhindern und Ihre Symptome zu lindern. Ihr Arzt kann die nächste Dosis von Hetronifly verschieben oder die Behandlung mit Hetronifly abbrechen.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen feststellen:

- Lungenentzündung: Zu den Symptomen können neu auftretender oder sich verschlimmernder Husten, Kurzatmigkeit oder Brustkorbschmerzen gehören
- Entzündung der Leber und der Gallenwege: Zu den Symptomen können Übelkeit oder Erbrechen, verringerter Appetit, Schmerzen rechts vom Magen, Gelbfärbung der Haut oder des Weißen der Augen, Schläfrigkeit, dunkler Urin oder Blutungen oder Blutergüsse, die leichter als gewöhnlich auftreten, gehören
- Darmentzündung: Zu den Symptomen können Durchfall oder häufiger Stuhlgang als üblich, schwarzer, teerartiger oder klebriger mit Blut oder Schleim durchsetzter Stuhl, starke Bauchschmerzen oder Druckempfindlichkeit gehören
- Nierenentzündung: Zu den Symptomen kann eine verminderte Urinmenge gehören
- Entzündungen der Haut: Zu den Symptomen können Hautausschlag, Juckreiz, Blasenbildung oder Geschwüre im Mund oder auf anderen Schleimhäuten gehören
- Entzündung von Drüsen (insbesondere der Schilddrüse, der Nebennieren, der Hirnanhangdrüse und der Bauchspeicheldrüse): Zu den Symptomen können ein schneller Herzschlag, extreme Müdigkeit, Gewichtszunahme oder -verlust, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Haarausfall, Kältegefühl, Verstopfung, anhaltende oder ungewöhnliche Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen gehören
- Typ-1-Diabetes: Zu den Symptomen können erhöhter Blutzucker, übermäßiger Hunger oder Durst, häufigeres Wasserlassen als gewöhnlich, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, süßlicher Atem, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder ein ungewöhnlicher Geruch von Urin oder Schweiß gehören
- Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion: Zu den Symptomen können Schüttelfrost oder Zittern, Juckreiz oder Hautausschlag, Hitzewallungen, Kurzatmigkeit oder Keuchen, Schwindelgefühl oder Fieber gehören

- Entzündung des Herzmuskels: Zu den Symptomen können Brustkorbschmerzen, Kurzatmigkeit oder unregelmäßiger Herzschlag gehören
- Entzündungen oder Probleme der Muskeln: Zu den Symptomen können Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder schnelle Ermüdung gehören
- Gehirnentzündung (Enzephalitis): Zu den Symptomen können Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Verwirrung und Gedächtnisprobleme gehören
- Entzündung der Augen, die mit Sehstörungen einhergehen kann
- Niedrige Thrombozytenzahl: Zu den Symptomen können Blutungen (Nasen- oder Zahnfleischbluten) und/oder Blutergüsse gehören

Kinder und Jugendliche

Hetronifly wird nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen. Dies liegt daran, dass keine Informationen darüber vorliegen, wie gut das Arzneimittel in dieser Altersgruppe wirkt.

Anwendung von Hetronifly zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Hierzu gehören auch pflanzliche Arzneimittel und rezeptfreie Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem schwächen, z. B. Cortison-Derivate wie Prednison. Diese Arzneimittel können die Wirkung von Hetronifly beeinträchtigen. Sobald Sie jedoch mit Hetronifly behandelt werden, kann Ihr Arzt Ihnen Cortison-Derivate verabreichen, um mögliche Nebenwirkungen von Hetronifly zu reduzieren. Cortison-Derivate können Ihnen auch vor der Verabreichung von Hetronifly in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht werden, um Übelkeit, Erbrechen und andere Nebenwirkungen der Chemotherapie zu verhindern und/oder zu behandeln.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Hetronifly darf Schwangeren nicht verabreicht werden, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es ausdrücklich. Hetronifly kann Ihrem ungeborenen Kind schaden.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Serplulimab in die Muttermilch übergeht. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob Sie nach der Behandlung mit Serplulimab stillen dürfen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hetronifly kann Müdigkeit und andere Nebenwirkungen hervorrufen. Fahren Sie nicht und bedienen Sie keine Maschinen, nachdem Ihnen Hetronifly verabreicht wurde, es sei denn, Sie sind sich sicher, dass Sie in guter Verfassung sind.

Hetronifly enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 10-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 1,1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Hetronifly enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 2 mg Polysorbat 80 pro 10-ml-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist Hetronifly anzuwenden?

Hetronifly wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.

Die empfohlene Dosis beträgt 4,5 mg pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen.

Ihr Arzt wird Ihnen Hetronifly als Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene verabreichen. Die erste Infusion wird über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde verabreicht. Die folgenden Infusionen werden über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

Wenn Sie eine größere Menge Hetronifly angewendet haben, als Sie sollten

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung von Serplulimab vor. Dieses Medikament wird Ihnen von einem erfahrenen Arzt verabreicht. Die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung ist gering. Im Falle einer Überdosierung werden Sie engmaschig auf Anzeichen oder Symptome der Nebenwirkungen überwacht. Ihr Arzt wird eine geeignete Behandlung einleiten.

Wenn Sie einen Termin zur Behandlung mit Hetronifly versäumen

Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels auslassen. Wenn Sie einen Termin versäumen, rufen Sie Ihren Arzt sofort an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie die Anwendung von Hetronifly abbrechen

Wenn Sie die Behandlung abbrechen, kann dies die Wirkung des Arzneimittels aufheben. Brechen Sie die Behandlung mit Hetronifly nicht ab, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Achten Sie auf wichtige Symptome von Entzündungen.

Hetronifly wirkt auf Ihr Immunsystem und kann in Teilen Ihres Körpers Entzündungen verursachen. Dies kann Ihren Körper ernsthaft schädigen. Einige entzündliche Erkrankungen können lebensbedrohlich sein und eine Behandlung oder den Abbruch der Behandlung mit Hetronifly erfordern (siehe Abschnitt 2).

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden schwerwiegenden Symptome feststellen. Dabei kann es sich um Anzeichen einer ernsthaften, möglicherweise tödlichen Erkrankung handeln. Eine sofortige medizinische Behandlung kann dazu beitragen, dass diese Probleme nicht noch schwerwiegender werden.

- Lungenentzündung (*häufig*): Zu den Symptomen können neu auftretender oder sich verschlimmernder Husten, Kurzatmigkeit oder Brustkorbschmerzen gehören.
- Entzündung der Leber und der Gallenwege (*häufig*): Zu den Symptomen können Übelkeit oder Erbrechen, verringerter Appetit, Schmerzen rechts vom Magen, Gelbfärbung der Haut oder des Weißes der Augen, Schläfrigkeit, dunkler Urin oder Blutungen oder Blutergüsse, die leichter als gewöhnlich auftreten, gehören
- Darmentzündung (*gelegentlich*): Zu den Symptomen können Durchfall oder häufigerer Stuhlgang als üblich, schwarzer, teerartiger, klebriger oder mit Blut oder Schleim durchsetzter Stuhl, starke Bauchschmerzen oder Druckempfindlichkeit gehören
- Entzündung des Pankreas (*gelegentlich*): Zu den Symptomen können Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen gehören

- Entzündung des Herzmuskels (*gelegentlich*): Zu den Symptomen können Brustkorbschmerzen, Kurzatmigkeit oder unregelmäßiger Herzschlag gehören
- Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (selten): Zu den Symptomen können Muskelschwäche und rasche Ermüdung gehören

Andere Nebenwirkungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, die in klinischen Prüfungen mit Patienten, die Hetronifly in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten haben, berichtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukozyten, Neutrophile, Lymphozyten), roter Blutkörperchen (Anämie) oder der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- verringerte Schilddrüsenaktivität (kann zu Müdigkeit oder Gewichtszunahme führen) oder Überaktivität der Schilddrüse
- Blutuntersuchungen ergeben hohe Glukosewerte (Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1)
- Blutuntersuchungen ergeben hohe Harnsäurewerte (Hyperurikämie) oder Lipidwerte (Hyperlipidämie)
- Blutuntersuchungen ergeben anormale Elektrolytwerte (Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, Phosphat oder Chlorid)
- Blutuntersuchungen ergeben einen niedrigen Proteingehalt des Blutes (Hypoproteinämie)
- verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Herzrhythmusstörungen
- Husten
- Übelkeit
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase)
- Hautausschlag
- Haarausfall
- Muskel- und Knochenschmerzen
- Fieber
- Schwäche
- erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion der Harnwege, Infektion der oberen Atemwege
- anormaler Gerinnungstest
- Reaktion im Zusammenhang einer Infusion
- Entzündung der Schilddrüse, anormaler Schilddrüsenfunktionstest
- Gewichtsverlust
- niedriger Blutzuckerspiegel
- Schäden am peripheren Nervensystem, die Taubheitsgefühl, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Sensibilitätsstörungen (Parästhesien) verursachen
- ein regelmäßiger Herzrhythmus bei beschleunigtem Herzschlag, langsamer Herzschlag, Erregungsleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, erhöhter Spiegel von Substanzen im Gehirn (natriuretisches Peptid), die ein Anzeichen für Herzinsuffizienz sein können
- Bluthochdruck, Entzündung der Blutgefäße

- Entzündung der Mundschleimhaut, Verdauungsstörungen, Schluckbeschwerden, Blähungen, gastrointestinale Störungen
- erhöhter Bilirubinspiegel (ein Abbauprodukt von Hämoglobin) im Blut
- Juckreiz, Hautentzündungen, übermäßiges Schwitzen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie), Schmerzen in Armen oder Beinen, muskuloskelettale Beschwerden
- Glukose im Urin, Protein im Urin, Nachweis von roten oder weißen Blutkörperchen im Urin, Nierenschaden
- erhöhter Harnstoff- oder Kreatininwert im Blut
- Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Schwellungen
- erhöhter Spiegel des Myokardnekrose-Markers (Troponin), des Myoglobins oder der Kreatinphosphokinase im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- schwere Infektion, Hautinfektion, Darminfektion, Lippeninfektion, Infektion des Gehirns und der Hirnhaut durch Herpes-simplex-Virus
- Lymphknotenentzündung
- anaphylaktische Reaktion
- verminderte Ausschüttung von Hormonen der Nebennieren, Erkrankungen der Schilddrüse, überaktive Nebennieren, Entzündung der Hirnanhangdrüse an der Hirnbasis
- anormales Lipoprotein im Blut
- Gehirnentzündung, Neurotoxizität, Reisekrankheit, motorische Funktionsstörung
- verschwommenes Sehen
- Erkrankung des Herzmuskels, verminderte Durchblutung des Herzmuskels (Myokardischämie), Ischämie des Herzmuskelgewebes, Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel, erhöhter Wert des Myokardnekrose-Markers
- Mundtrockenheit, Magenentzündung, Zahnfleischbluten
- verdicktes, manchmal schuppiges Hautwachstum, Hautverfärbungen, trockene Haut
- Autoimmunentzündung der Muskeln (autoimmune Myositis), Gelenkentzündung
- Schüttelfrost

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- eine Erkrankung, bei der Muskelschwäche und rasche Ermüdung auftreten (Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom)

Weitere gemeldete Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Muskelentzündung (Myositis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Hetronifly aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel in der Originalverpackung aufbewahren, um es vor Licht zu schützen.

Das Produkt sollte nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, ist sie nachweislich 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) haltbar, einschließlich bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25°C).

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Ihr medizinischer Betreuer wird Arzneimittel entsorgen, wenn es nicht mehr verwendet wird. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hetronifly enthält

Der Wirkstoff ist Serplulimab.

Jeder ml Konzentrat enthält 10 mg Serplulimab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Serplulimab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2: Hetronifly enthält Natrium), Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Hetronifly aussieht und Inhalt der Packung

Hetronifly ist ein Konzentrat zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung, das in einer Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen geliefert wird. Die Durchstechflasche enthält 10 mg/ml Serplulimab. Das Konzentrat ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opalisierende Flüssigkeit. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Herstellung und Verabreichung der Infusion

Bei der Herstellung der Infusion ist auf aseptische Handhabung zu achten.

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Die Durchstechflasche soll Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen.
- Das Produkt muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Das Konzentrat ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opalisierende Lösung. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn Sie sichtbare Partikel oder Verfärbungen bemerken.
- Kontrollieren Sie die Produktdosis und berechnen Sie das erforderliche Volumen von Hetronifly.
- Entnehmen Sie mit einer sterilen Spritze eine Menge der 0,9%igen Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke, die der Menge des infundierten Produkts aus dem Ziel-Infusionsbeutel entspricht, und entsorgen Sie sie.
- Entnehmen Sie mit einer Spritze die erforderliche Menge Hetronifly aus der Durchstechflasche und injizieren Sie sie in die 0,9%ige Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration im Bereich von 1,0 bis 8,0 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen.
- Verabreichen Sie die Infusionslösung intravenös unter Verwendung eines sterilen, nicht pyrogenen, schwach proteinbindenden 0,2 bis 5,0 µm Inline- oder Zusatzfilters.
- Stellen Sie die anfängliche Infusionsrate auf 100 ml pro Stunde ein (die Empfehlung lautet 25 Tropfen pro Minute). Die Infusionsrate kann angepasst werden, wenn Reaktionen im Zusammenhang einer Infusion auftreten. Treten bei der ersten Infusion keine Nebenwirkungen auf, kann die Dauer der nachfolgenden Verabreichung auf 30 Minuten (\pm 10 Minuten) verkürzt werden.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Diese 24-stündige Lagerung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (\leq 25 °C) umfassen. Wenn die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel gekühlt werden, müssen sie vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.
- Am Ende der Infusion wird der Infusionsschlauch gemäß dem üblichen Verfahren des Krankenhauses mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) gespült.
- Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung.
- Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts deutlich in der Patientenakte vermerkt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.