

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HETRONIFLY 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg serplulimab.
Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg serplulimab.

Το serplulimab είναι ένα εξανθρωποποιημένο αντίσωμα (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή της άρθρωσης) που παρασκευάζεται από κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 0,98 mmol (22,5 mg) νατρίου και 2,0 mg πολυσορβικού 80 (E 433).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Χρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα, pH 5,2-5,8, οσμωγραμμομοριακότητα περίπου 280-340 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το HETRONIFLY, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εκτεταμένου σταδίου (ES-SCLC).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 4,5 mg/kg σωματικού βάρους serplulimab κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Δεν συνιστάται κλιμάκωση ή μείωση της δόσης του HETRONIFLY. Μπορεί να απαιτηθεί αναστολή ή διακοπή της δόσης με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα. Είναι αποδεκτή η αναστολή δόσης για έως και 12 εβδομάδες για λόγους ανεκτικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνιστώμενη διαχείριση των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις θεραπείας

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας[#]
Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονοπάθεια	Βαθμού 2	Αναστολή μέχρι την υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή τη βελτίωσή τους σε Βαθμού 1
	Βαθμού 3 ή 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Αναστολή μέχρι την υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή τη βελτίωσή τους σε Βαθμού 1
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα	Βαθμού 2 με AST ή ALT > 3 έως 5 φορές το ULN, ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 φορές το ULN	Αναστολή μέχρι την υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή τη βελτίωσή τους σε Βαθμού 1
	Βαθμού 3 ή 4 με AST ή ALT > έως 5 φορές το ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 αύξηση της κρεατινίνης ορού	Αναστολή μέχρι την υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή τη βελτίωσή τους σε Βαθμού 1
	Βαθμού 3 ή 4 αύξηση της κρεατινίνης ορού	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες	Συμπτωματικός Βαθμού 2 ή 3 υποθυρεοειδισμός, Βαθμού 2 ή 3 υπερθυρεοειδισμός, Βαθμού 2 ή 3 υποφυσίτιδα, Βαθμού 2 επινεφριδική ανεπάρκεια Βαθμού 3 υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	Αναστολή μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων και την ολοκλήρωση της διαχείρισης με κορτικοστεροειδή. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης εφόσον δεν υπάρχουν συμπτώματα
	Βαθμού 4 υποθυρεοειδισμός Βαθμού 4 υπερθυρεοειδισμός Βαθμού 4 υποφυσίτιδα Βαθμού 3 ή 4 επινεφριδική ανεπάρκεια Βαθμού 4 υπεργλυκαιμία	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις	Βαθμού 3	Αναστολή μέχρι την υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή τη βελτίωσή τους σε Βαθμού 1
	Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) Βαθμού 4 ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Οριστική διακοπή
Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3 ή 4 αύξηση της αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού 2 ή 3 παγκρεατίτιδα,	Αναστολή μέχρι την υποχώρηση των

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας [#]
	Βαθμού 2 μυοκαρδίτιδα* Βαθμού 2 ή 3 άλλες ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται για πρώτη φορά Βαθμού 3 μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) ή αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	ανεπιθύμητων ενεργειών ή τη βελτίωσή τους σε Βαθμού 1
	Βαθμού 4 παγκρεατίτιδα ή υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα οποιουδήποτε βαθμού Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4 εγκεφαλίτιδα Βαθμού 4 άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται για πρώτη φορά Βαθμού 4 ή υποτροπιάζων Βαθμού 3 μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία) ή αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	Οριστική διακοπή
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Βαθμού 2	Μείωση του ρυθμού έγχυσης στο μισό ή διακοπή. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μετά την επίλυση του συμβάντος
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή

Σημείωση: οι βαθμοί τοξικότητας είναι σε συμφωνία με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ, Έκδοση 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Η χορήγηση serplulimab πρέπει να διακόπτεται οριστικά για οποιαδήποτε υποτροπιάζουσα ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 και για οποιεσδήποτε ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4, εκτός από τις ενδοκρινοπάθειες που ελέγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης; AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση; ULN: ανώτερο φυσιολογικό όριο.

*: Η ασφάλεια της νέας θεραπείας με serplulimab σε ασθενείς που εμφάνισαν ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα δεν είναι σαφής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2)

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (CRCL=60-89 ml/min) ή μέτρια (CRCL=30-59 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα και δεν μπορεί να γίνει σύσταση δόσης σε ασθενείς με σοβαρή (CRCL=15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN ή χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST) ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σε ασθενείς με μέτριες (χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 × ULN και οποιαδήποτε AST) ηπατικές

δυσλειτουργίες και δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα για σοβαρές (χολερυθρίνη $> 3 \times \text{ULN}$ και οποιαδήποτε AST) ηπατικές δυσλειτουργίες. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση δόσης για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του serplulimab στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Τρόπος χορήγησης

Το HETRONIFLY προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης πρέπει να ρυθμιστεί έως 100 ml την ώρα. Εάν η πρώτη έγχυση είναι καλώς ανεκτή, όλες οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να μειωθούν στα 30 λεπτά (± 10 λεπτά).

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, το HETRONIFLY θα πρέπει να χορηγείται πρώτο και να ακολουθεί χημειοθεραπεία την ίδια ημέρα. Χρησιμοποιείτε διαφορετικούς ασκούς έγχυσης για κάθε έγχυση.

Το HETRONIFLY δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus).

Η συνολική απαιτούμενη δόση HETRONIFLY θα πρέπει να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) για έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση και τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν εμφανιστεί ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν serplulimab, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές της θεραπείας, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί έως και 3,6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρεάζουν περισσότερα από ένα οργανικά συστήματα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα.

Για πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει αναστολή της θεραπείας και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Για τις περισσότερες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 και κάποιες συγκεκριμένες Βαθμού 3 ή 4, η χορήγηση θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την ανάκαμψη ή τη βελτίωση σε σοβαρότητα Βαθμού 1. Η χορήγηση του serplulimab πρέπει να διακόπτεται οριστικά για οποιαδήποτε ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4 και κάποιες συγκεκριμένες Βαθμού 3. Για ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3, 4 και κάποιες συγκεκριμένες Βαθμού 2 (π.χ. ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα, ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα), πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (1-2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνη ή αντίστοιχο) ανάλογα με τα κλινικά συμπτώματα και μέχρι την ανάκαμψη ή τη βελτίωση σε σοβαρότητα Βαθμού 1. Με τη βελτίωση σε Βαθμό ≤ 1 , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Η ταχεία βαθμιαία μείωση μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση ή υποτροπιασμό της ανεπιθύμητης ενέργειας. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά τη χρήση κορτικοστεροειδών, θα πρέπει να προστεθεί ανοσοκατασταλτική θεραπεία χωρίς κορτικοστεροειδή (π.χ. ινφλιξιμάμη).

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονοπάθεια

Έχει αναφερθεί ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν HETRONIFLY (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης πνευμονίτιδας, όπως ακτινολογικές αλλαγές (π.χ. εστιασμένες σκιάσεις δίκην θολής υάλου, κατά τόπους διηθήσεις), δύσπνοια και υποξία. Πιθανολογούμενη ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Για την τροποποίηση της θεραπείας, βλ. παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Έχει αναφερθεί ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης κολίτιδας, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, βλέννα, ή αίμα στα κόπρανα. Θα πρέπει να αποκλείεται η λοίμωξη και άλλες αιτιολογίες που επάγονται από άλλες ασθένειες. Για την τροποποίηση της θεραπείας, βλ. παράγραφο 4.2. Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και/ή ενδοσκόπηση, εάν είναι απαραίτητο.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Έχει αναφερθεί ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία και κλινικά σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης ηπατίτιδας, όπως αυξήσεις τρανσαμινάσης και ολικής χολερυθρίνης (κάθε μήνα). Θα πρέπει να αποκλείεται η λοίμωξη και άλλες αιτιολογίες που σχετίζονται με ασθένειες. Εάν εμφανιστεί ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, θα πρέπει να αυξηθεί η συχνότητα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας. Για την τροποποίηση της θεραπείας, βλ. παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Έχουν αναφερθεί ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και κλινικά σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης νεφρίτιδας και νεφρικής ανεπάρκειας (κάθε μήνα). Εάν εμφανιστεί ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα, θα πρέπει να αυξηθεί η συχνότητα των δοκιμασιών νεφρικής λειτουργίας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού. Θα πρέπει να αποκλείονται αιτιολογίες που σχετίζονται με ασθένειες. Για την τροποποίηση της θεραπείας, βλ. παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινολογικές παθήσεις

Παθήσεις του θυρεοειδούς

Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένου του υπερθυρεοειδισμού, του υποθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς και κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Θα πρέπει να γίνει αναστολή του serplulimab σε ασθενείς με συμπτωματικό υποθυρεοειδισμό Βαθμού 2 ή 3 και να ξεκινήσει υποκατάσταση θυρεοειδικών ορμονών, εάν χρειάζεται. Θα πρέπει να γίνει αναστολή του serplulimab σε ασθενείς με συμπτωματικό υπερθυρεοειδισμό Βαθμού 2 ή 3 και να ξεκινήσει η χορήγηση αντιθυρεοειδικού φαρμακευτικού προϊόντος, εάν χρειάζεται. Εάν υπάρχει υποψία οξείας φλεγμονής του θυρεοειδούς, θα πρέπει να γίνει αναστολή του serplulimab και να ξεκινήσει ορμονοθεραπεία. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν ελεγχθούν τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού ή του υπερθυρεοειδισμού, και βελτιωθεί η λειτουργία του θυρεοειδούς. Σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό που απειλεί τη ζωή τους, η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να ελέγχεται συνεχώς για να διασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές της υπόφυσης

Έχει αναφερθεί υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας, και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει αναστολή του serplulimab σε ασθενείς με συμπτωματική υποφυσίτιδα Βαθμού 2 ή 3 και να ξεκινήσει η ορμονική υποκατάσταση, εάν χρειάζεται. Εάν υπάρχει υποψία οξείας υποφυσίτιδας, θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς με υποφυσίτιδα Βαθμού 4 που απειλεί τη ζωή τους (βλ. παράγραφο 4.2).

Επινεφριδική ανεπάρκεια

Έχει αναφερθεί επινεφριδική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα, και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει αναστολή του serplulimab σε ασθενείς με επινεφριδική ανεπάρκεια Βαθμού 2 και να ξεκινήσει η ορμονική υποκατάσταση, εάν χρειάζεται. Σε ασθενείς με επινεφριδική ανεπάρκεια Βαθμού 3 ή 4 που απειλεί τη ζωή τους, η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Η λειτουργία των επινεφριδίων και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται συνεχώς για να διασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπεργλυκαιμία

Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και σχετικά κλινικά σημεία και συμπτώματα. Θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη, αν χρειάζεται. Θα πρέπει να γίνει αναστολή του serplulimab σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, και να ξεκινήσει θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη μέχρι τα συμπτώματα να βελτιωθούν. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 Βαθμού 4 που απειλεί τη ζωή τους, η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται συνεχώς για να διασφαλιστεί η κατάλληλη υποκατάσταση με ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί ανοσομεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Η χορήγηση του serplulimab μπορεί να συνεχιστεί σε ασθενείς με εξάνθημα Βαθμού 1 ή 2 και μπορεί να χορηγηθεί συμπτωματική αγωγή ή τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς με εξάνθημα Βαθμού 3 και πρέπει να χορηγηθεί συμπτωματική αγωγή ή τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σε ασθενείς με εξάνθημα Βαθμού 4, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού και θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λιπάση και την αμυλάση ορού (στην αρχή της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση), καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα παγκρεατίτιδας. Η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να αναστέλλεται αν ο ασθενής παρουσιάζει Βαθμού 3 ή 4 αύξηση στα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού, και Βαθμού 2 ή 3 παγκρεατίτιδα. Σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα οποιουδήποτε βαθμού, η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα

Έχει αναφερθεί ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για κλινικά σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας. Πιθανολογούμενη ανοσοδιαμεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με εξετάσεις των ενζύμων στο μυοκάρδιο και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα Βαθμού 2 και θα πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η ασφάλεια της επανέναρξης θεραπείας με serplulimab σε ασθενείς που εμφάνισαν ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα στο παρελθόν δεν είναι σαφής. Συνιστάται η διεξαγωγή διεπιστημονικής συζήτησης πριν την επανέναρξη της χορήγησης serplulimab σε ασθενείς με παρελθόν μυοκαρδίτιδας Βαθμού 2, και η απόφαση θα πρέπει να βασίζεται σε πολλούς κλινικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του βαθμού καρδιακής αποκατάστασης, της ογκολογικής απόκρισης στη θεραπεία, στη διαθεσιμότητα εναλλακτικών ογκολογικών θεραπειών και την πρόγνωση. Σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4, η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Μόλις τεκμηριωθεί η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας, η serplulimab θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται οριστικά. Τα ένζυμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μυοκαρδίτιδα οποιουδήποτε βαθμού (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη ραγοειδίτιδα

Αν εμφανιστεί ραγοειδίτιδα ταυτόχρονα με άλλες ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή για να αποφευχθεί η μόνιμη τύφλωση.

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης του serplulimab, ενδέχεται να εμφανιστούν άλλες πιθανές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχουν αναφερθεί άλλες θανάσιμες και απειλητικές για τη ζωή ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab σε κλινικές δοκιμές σε διάφορες δόσεις και τύπους όγκων: θρομβοπενία, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, και ανοσοδιαμεσολαβούμενη εγκεφαλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Για άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διενεργείται επαρκής αξιολόγηση για να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να αναστέλλεται για ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 ή 3 που εμφανίζονται για πρώτη φορά. Η χορήγηση του serplulimab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν υποτροπιάζουσες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 (εκτός από τις ενδοκρινοπάθειες) και ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να ξεκινήσουν ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν serplulimab. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για κλινικά σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Ασθενείς με αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση Βαθμού 1 μπορούν να συνεχίσουν τη χορήγηση με στενή παρακολούθηση. Σε ασθενείς με αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση Βαθμού 2, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί, ή να ανασταλεί η θεραπεία. Το ενδεχόμενο αγωγής με αντιτυρετικό και αντισταμινικό μπορεί να εξεταστεί. Η θεραπεία με serplulimab μπορεί να συνεχιστεί υπό στενή παρακολούθηση όταν οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση Βαθμού 2 ελεγχθούν. Σε ασθενείς με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση Βαθμού ≥ 3 , η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά και θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές

Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: ιστορικό ενεργής ή καταγεγραμμένης στο παρελθόν αυτοάνοσης νόσου, ασθενείς με ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα Β ή Γ ή λοίμωξη HIV ή ασθενείς που λαμβάνουν ζων εξασθενημένο εμβόλιο εντός 28 ημερών πριν τη χορήγηση του serplulimab, ασθενείς με οποιαδήποτε ενεργή λοίμωξη που απαιτεί συστηματική αντιλοιμώδη θεραπεία εντός 14 ημερών πριν από την πρώτη δόση, ιστορικό πνευμονίτιδας ή διάμεσης πνευμονοπάθειας (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός μισού έτους), ιστορικό υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα εντός 2 εβδομάδων πριν από τη λήψη του serplulimab.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,98 mmol (ή 22,5 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 ml, που ισοδυναμεί με το 1,1% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,0 mg πολυσорβικού 80 (E 433) σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Για οδηγίες για την αραίωση και τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Κάρτα ασθενή

Ο συνταγογράφος πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας με serplulimab. Ο ασθενής θα λάβει την κάρτα ασθενή με κάθε συνταγογράφηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή άλλα ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων, η αναστολή ή η επαγωγή αυτών των ενζύμων από συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του HETRONIFLY.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν την έναρξη του serplulimab θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της ενδεχόμενης επίδρασης τους στην φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητά του. Ωστόσο, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την έναρξη του serplulimab για την θεραπεία των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του serplulimab.

Κύηση

Δεν υπάρχουν τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του serplulimab σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η αναστολή του μονοπατιού PD-1 προκαλεί εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες IgG είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα. Επομένως υπάρχει το ενδεχόμενο το serplulimab, το οποίο είναι μία IgG4, να μεταφερθεί από την μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το serplulimab δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το serplulimab εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες IgG είναι γνωστό ότι εκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά τη γέννηση, ενώ μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σύντομα. Επομένως ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου. Έπειτα, το serplulimab μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά το θηλασμό εάν κριθεί κλινικά απαραίτητο.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της γονιμότητας. Συνεπώς, η επίδραση του serplulimab στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα είναι άγνωστη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το serplulimab έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εξαιτίας ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8), στους ασθενείς θα πρέπει να συνιστάται να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα έως ότου βεβαιωθούν ότι το serplulimab δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του serplulimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία βασίζεται σε στοιχεία 389 ασθενών με ES-SCLC. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία (82,8%), λευκοπενία (74,0%), αναιμία (72,8%), θρομβοπενία (56,0%), αλωπεκία (54,2%), ναυτία (36,2%), υπερλιπιδαιμία (32,1%), μειωμένη όρεξη (28,3%), υποπρωτεϊναιμία (25,4%), και υπονατρίαμία (25,4%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν ουδετεροπενία (65,3%), λευκοπενία (33,7%), θρομβοπενία (23,1%), αναιμία (19,8%), υπονατρίαμία (10,0%), και λεμφοπενία (5,1%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θρομβοπενία (9,3%), ουδετεροπενία (7,7%), λευκοπενία (6,7%), πνευμονία (3,3%), και υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (2,3%).

Οι πιο σοβαρές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υποθυρεοειδισμός (13,1%), υπερθυρεοειδισμός (10,8%), ανοσομεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις (7,5%), μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος (4,1%), ανοσομεσολαβούμενη πνευμονοπάθεια (3,1%), αναιμία (2,8%), αδιαθεσία (2,1%), υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (1,8%), ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα (1,8%), και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (1,5%).

Η χορήγηση του serplulimab διακόπηκε εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών στο 5,4% των ασθενών.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά παρατίθενται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανά συχνότητα (βλ. Πίνακα 2). Εκτός αν ορίζεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες όλων των αιτών ανεπιθύμητων ενεργειών που προσδιορίστηκαν στη δοκιμή ASTRUM-005, στην οποία 389 ασθενείς εκτέθηκαν σε συνδυασμό serplulimab με χημειοθεραπεία για μια χρονική περίοδο μέσης διάρκειας 22 εβδομάδων. Βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τα κύρια χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην βασική κλινική δοκιμή.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά την σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με HETRONIFLY* στη μελέτη ASTRUM-005

Serplulimab με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	πνευμονία ^a
Συχνές	λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ^b , λοίμωξη της αναπνευστικής οδού ^c
Όχι συχνές	Σηπτική καταπληξία, δερματική λοίμωξη, εντερίτιδα μολυσματική, μολυσμένο χείλος, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ερπητική
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, λεμφοπενία
Συχνές	μη φυσιολογική δοκιμασία λειτουργίας πήξης του αίματος ^d , κοκκιοκυτταροπενία
Όχι συχνές	Λεμφαδενίτιδα
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση ^e
Όχι συχνές	αναφυλακτική αντίδραση

Ενδοκρινικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός ^f , υπερθυρεοειδισμός, υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^g
Συχνές	μη φυσιολογική δοκιμασία λειτουργίας του θυρεοειδούς ^h , θυρεοειδίτιδα ⁱ
Όχι συχνές	επιεμφριδική ανεπάρκεια ^j , άλλη διαταραχή του θυρεοειδούς ^k , υπεραδρενοκορτικοποίηση ^l , υποφυσίτιδα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, υποπρωτεΐναιμία, υπερουριχαιμία, ανισορροπία ηλεκτρολυτών ^m
Συχνές	απώλεια βάρους, υπογλυκαιμία
Όχι συχνές	μη φυσιολογική λιποπρωτεΐνη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	παραίσθησία, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια ⁿ
Όχι συχνές	ανοσοδιαμεσολαβούμενη εγκεφαλίτιδα ^o , ίλιγγος, νευροτοξικότητα, κινητική δυσλειτουργία
Διαταραχές του οφθαλμού	
Όχι συχνές	όραση θαμπή
Καρδιακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	αρρυθμία ^p
Συχνές	φλεβοκομβική ταχυκαρδία, διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας ^q , φλεβοκομβική βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια ^r , αυξημένο N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου
Όχι συχνές	Μυοκαρδιοπάθεια ^s , ισχαιμία του μυοκαρδίου, περικαρδιακή συλλογή υγρού, αυξημένος δείκτης νέκρωσης του μυοκαρδίου, μυοκαρδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	υπέρταση, αγγειίτιδα ^t
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	βήχας
Συχνές	Πνευμονίτιδα ^u , δύσπνοια, θωρακικός πόνος
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	ναυτία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος
Συχνές	δυσφαγία, μετεωρισμός, διαταραχή γαστρεντερικού ^v , στοματίτιδα, δυσπεψία
Όχι συχνές	ξηρό στόμα, εντερίτιδα ^w , γαστρίτιδα, ανοσοδιαμεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα, αιμορραγία των ούλων
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
Συχνές	υπερχολερυθριναιμία, ηπατική βλάβη ^x
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^y , αλοπεκία
Συχνές	κνησμός, δερματίτιδα ^z , υπεριδρωσία

Όχι συχνές	διαταραχή χρώσης του δέρματος, ψωρίαση, ξηροδερμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος ^{aa}
Συχνές	αρθραλγία, άλγος σε άκρο, μυοσκελετική δυσφορία ^{bb}
Όχι συχνές	αυτοάνοση μυοσίτιδα, αρθρίτιδα
Άγνωστες	μυοσίτιδα ^{cc}
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Συχνές	αυξημένη ουρία αίματος, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, αιματουρία, νεφρική βλάβη ^{dd} , αυξημένη κρεατινίνη αίματος, γλυκοζουρία, θετικά λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	πυρεξία, εξασθένιση
Συχνές	κόπωση, αδιαθεσία, οίδημα ^{ee}
Όχι συχνές	Ρίγη
Διερευνήσεις	
Πολύ συχνές	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
Συχνές	αυξημένη μυοσφαιρίνη στο αίμα, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση του αίματος, αυξημένη τροπονίνη

* Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως στο HETRONIFLY αποκλειστικά, αλλά ενδέχεται να περιλαμβάνουν επιδράσεις από την υποκειμένη νόσο ή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό. Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβάντων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν:

- a. Περιλαμβάνει πνευμονία, πνευμονία από μύκητες.
- b. Περιλαμβάνει λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, ασυμπτωματική βακτηριουρία.
- c. Περιλαμβάνει λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, αμυγδαλίτιδα.
- d. Περιλαμβάνει παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μειωμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μειωμένη διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία, αυξημένο επίπεδο προθρομβίνης.
- e. Περιλαμβάνει υπερευαισθησία στα φάρμακα, αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση.
- f. Περιλαμβάνει υποθυρεοειδισμό, αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, κεντρικό υποθυρεοειδισμό, μειωμένη τριωδοθυρονίνη.
- g. Περιλαμβάνει υπεργλυκαιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, διαβητική κετοξέωση, αυξημένη κετόνη του αίματος στο σώμα, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, κετοξέωση.
- h. Περιλαμβάνει μειωμένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα, αυξημένη τριωδοθυρονίνη, θετική σε αντιθυρεοειδικό αντίσωμα, αυξημένη θυροσφαιρίνη, αυξημένη θυροξίνη.
- i. Περιλαμβάνει διαταραχή του θυρεοειδούς, θυρεοειδίτιδα.
- j. Περιλαμβάνει επινεφριδική ανεπάρκεια, μειωμένη κορτιζόλη.
- k. Περιλαμβάνει σύνδρομο ασθενείας ευθυρεοειδούς, μη φυσιολογικό υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς.
- l. Περιλαμβάνει αυξημένη κορτιζόλη, υπεραδρενοκορτικοποίηση.
- m. Περιλαμβάνει υπονατρίαμία, υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαμία, υποφωσφαταιμία, υποχλωραιμία, υπερφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία, υπερμαγνησισαμία, υπερασβεστιαμία.
- n. Περιλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, ανοσοδιαμεσολαβούμενη νευροπάθεια^{**}.

- ο. Περιλαμβάνει ανοσοδιαμεσολαβούμενη εγκεφαλίτιδα, αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα.
 - ρ. Περιλαμβάνει υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, αρρυθμία, κοιλιακές έκτακτες συστολές, υπερκοιλιακή αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, βραδυαρρυθμία, σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης, κοιλιακή αρρυθμία, επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη φυσιολογική επαναπόλωση στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη φυσιολογικό κύμα T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.
 - q. Περιλαμβάνει κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού, αποκλεισμό δεξιού σκέλους, παράταση χρόνου κολπικής αγωγιμότητας, αποκλεισμό αριστερού σκέλους, ελαττωματική ενδοκοιλιακή αγωγή.
 - τ. Περιλαμβάνει καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας.
 - ς. Περιλαμβάνει καρδιομυοπάθεια, μεταβολική καρδιομυοπάθεια.
 - ι. Περιλαμβάνει φλεβίτιδα, επιφανειακή φλεβίτιδα.
 - υ. Περιλαμβάνει ανοσοδιαμεσολαβούμενες πνευμονοπάθειες, πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια.
 - ν. Περιλαμβάνει αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα.
 - ω. Περιλαμβάνει εντερίτιδα, ανοσοδιαμεσολαβούμενη εντεροκολίτιδα**.
 - χ. Περιλαμβάνει μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, επαγόμενη από φάρμακα ηπατική βλάβη, ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατίτιδα, ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατική διαταραχή**, ηπατική ανεπάρκεια**.
 - ψ. Περιλαμβάνει εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, φαρμακευτικό εξάνθημα, ερύθημα, δερματική τοξικότητα.
 - ζ. Περιλαμβάνει αυτοάνοση δερματίτιδα, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, πομφολυγώδη δερματίτιδα, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα.
 - αα. Περιλαμβάνει πόνος σε ράχη, μυαλγία, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, σπονδυλικό άλγος, αυχεναλγία.
 - αβ. Περιλαμβάνει μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσανεξία.
 - αγ. Περιλαμβάνει μυοσίτιδα**, ανοσοδιαμεσολαβούμενη μυοσίτιδα**.
 - αδ. Περιλαμβάνει οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική βλάβη.
 - αε. Περιλαμβάνει οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα, περιφερική διόγκωση, διόγκωση, διόγκωση προσώπου.
- ** Συμβάν μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το serplulimab σχετίζεται με ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα δεδομένα από τις ακόλουθες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε 1.172 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με serplulimab (n=263) ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (n=909) σε οκτώ δόσεις (0,3, 1, 3, 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 4,5 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 2 εβδομάδες, 300 mg κάθε 3 εβδομάδες, ή 400 mg κάθε 4 εβδομάδες) σε οκτώ κλινικές δοκιμές. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονοπάθεια

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονοπάθεια εμφανίστηκε στο 3,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3, 4 ή 5 στο 0,9%, 0,1% και 0,3% των ασθενών αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 3,25 μήνες (εύρος: 0,03-34,53 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,91 μήνες (εύρος: 0,26-13,34 μήνες). Το 1,6% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Η ανοσομεσολαβούμενη πνευμονοπάθεια οδήγησε το 1,0% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα εμφανίστηκε στο 2,4% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,6% των ασθενών και Βαθμού 5 στο 0,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 3,01 μήνες (εύρος: 0,03-20,11 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 0,43 μήνες (εύρος: 0,03-4,40 μήνες). Το 0,5% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Η ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα οδήγησε το 0,3% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα εμφανίστηκε στο 0,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,3% των ασθενών, Βαθμού 4 στο 0,2% των ασθενών και Βαθμού 5 στο 0,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 2,48 μήνες (εύρος: 0,43-6,60 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 0,95 μήνες (εύρος: 0,53-1,51 μήνες). Το 0,2% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Η ηπατίτιδα οδήγησε το 0,3% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής. Μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος εμφανίστηκε στο 4,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 1,0% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 1,51 μήνες (εύρος: 0,07-29,73 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,41 μήνες (εύρος: 0,26-17,54 μήνες). Το 0,3% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Η μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος οδήγησε το 0,3% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα εμφανίστηκε στο 2,4% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,3% των ασθενών και Βαθμού 4 στο 0,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 2,78 μήνες (εύρος: 0,23-17,28 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,12 μήνες (εύρος: 0,13-5,32 μήνες). Το 0,2% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Η ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα και η νεφρική ανεπάρκεια που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα οδήγησε το 0,2% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Υποθυρεοειδισμός

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 11,2% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 3,84 μήνες (εύρος: 0,62-34,10 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,76 μήνες (εύρος: 0,53-7,49 μήνες). Το 5,9% των ασθενών έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών. Ο υποθυρεοειδισμός δεν οδήγησε κανέναν ασθενή σε διακοπή της αγωγής με serplulimab.

Υπερθυρεοειδισμός

Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 6,3% των ασθενών, και δεν υπήρχε κανένα περιστατικό υπερθυρεοειδισμού Βαθμού ≥ 3 . Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 1,79 μήνες (εύρος: 0,69-31,18 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,41 μήνες (εύρος: 0,07-4,21 μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός δεν οδήγησε κανέναν ασθενή σε διακοπή της αγωγής με serplulimab.

Θυρεοειδίτιδα

Θυρεοειδίτιδα εμφανίστηκε στο 0,7% των ασθενών, και δεν υπήρχε κανένα περιστατικό θυρεοειδίτιδας Βαθμού ≥ 3 . Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 5,65 μήνες (εύρος: 1,94-13,50 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 5,93 μήνες (εύρος: 0,56-11,30 μήνες). Το 0,2% των ασθενών έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών. Η θυρεοειδίτιδα δεν οδήγησε κανέναν ασθενή σε διακοπή της αγωγής με serplulimab.

Διαταραχές των επινεφριδίων

Διαταραχές των επινεφριδίων εμφανίστηκαν στο 0,3% των ασθενών, και όλα τα περιστατικά ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 5,78 μήνες (εύρος:

5,75-6,93 μήνες). Οι διαταραχές των επινεφριδίων δεν οδήγησαν κανέναν ασθενή σε διακοπή της αγωγής με serplulimab.

Διαταραχές της υπόφυσης

Διαταραχές της υπόφυσης εμφανίστηκαν στο 0,9% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 6,97 μήνες (εύρος: 1,41-20,53 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,43 μήνες. Το 0,3% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Οι διαταραχές της υπόφυσης οδήγησαν το 0,2% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1/υπεργλυκαιμία

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1/υπεργλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,0% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,5% των ασθενών και Βαθμού 4 στο 0,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 4,09 μήνες (εύρος: 0,69-11,10 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,96 μήνες. Το 0,6% των ασθενών έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1/υπεργλυκαιμία οδήγησε το 0,1% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις

Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 8,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,8% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 2,10 μήνες (εύρος: 0,03-30,52 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 0,82 μήνες (εύρος: 0,07-12,39 μήνες). Το 1,4% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Οι ανοσομεσολαβούμενες δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν το 0,4% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα εμφανίστηκε στο 1,1% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,3% των ασθενών, Βαθμού 4 στο 0,2% των ασθενών και Βαθμού 5 στο 0,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 2,30 μήνες (εύρος: 0,23-12,42 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 0,76 μήνες (εύρος: 0,16-10,12 μήνες). Το 0,2% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Η ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα οδήγησε το 0,2% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα εμφανίστηκε στο 0,6% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,2% των ασθενών και Βαθμού 5 στο 0,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 1,87 μήνες (εύρος: 0,26-25,36 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 0,89 μήνες (εύρος: 0,72-4,57 μήνες). Το 0,3% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Η ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα οδήγησε το 0,2% των ασθενών σε διακοπή της αγωγής.

Ανοσομεσολαβούμενη ραγοειδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Ανοσομεσολαβούμενη ραγοειδίτιδα εμφανίστηκε στο 0,1% των ασθενών και ήταν Βαθμού 1. Ο χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 6,90 μήνες. Η διάρκεια της ανοσομεσολαβούμενης ραγοειδίτιδας ήταν 1,35 μήνες. Το συμβάν επιλύθηκε για τον ασθενή.

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες κλινικά σημαντικές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το serplulimab ήταν οι ακόλουθες. Έχουν αναφερθεί σοβαρά ή θανάσιμα περιστατικά για κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: ζάλη, ανοσοδιαμεσολαβούμενη εγκεφαλίτιδα, περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές του οφθαλμού: όραση θαμπή.

Καρδιακές/αγγειακές διαταραχές: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιοτοξικότητα, αυξημένη τροπονίνη.

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου: δύσπνοια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αναπνευστική ανεπάρκεια.

Γαστρεντερικές διαταραχές: εξέλκωση του στόματος, έμετος, πρωκτίτιδα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης: εξασθένιση, κόπωση, πυρεξία.

Άλλες: διαταραχή πανικού, εμβοές, οξεία χολαγγειίτιδα, σηψαιμία, μειωμένη κορτιζόλη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, ανισορροπία ηλεκτρολυτών.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση εμφανίστηκαν στο 1,4% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 3 στο 0,2% των ασθενών και Βαθμού 4 στο 0,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση της νόσου ήταν 1,02 μήνες (εύρος: 0,03-9,86 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 0,07 μήνες (εύρος: 0,03-0,53 μήνες). Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση δεν οδήγησαν κανέναν ασθενή σε διακοπή της αγωγής με serplulimab.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Τα ποσοστά των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση από την αρχική τιμή σε εργαστηριακή ανωμαλία Βαθμού ≥ 3 είχαν ως εξής: 0,6% για μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, 0,4% για μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, 0,3% για αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση του αίματος, 0,2% για μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, 0,1% για αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος και 0,1% για αυξημένη χοληστερόλη αίματος.

Ηλικιωμένοι

Δεν αναφέρθηκαν συνολικά διαφορές στην ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών (≥ 65 ετών) και νεότερων ασθενών. Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά αυτόν με τον πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να χορηγείται αμέσως η κατάλληλη συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζευγμένα αντισώματα-φάρμακα, αναστολείς PD-1/PD-L1 (προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1/συνδέτης θανάτου-1)
Κωδικός ATC: L01FF12.

Μηχανισμός δράσης

Το serplulimab (HLX10) είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των T-κυττάρων, που έχει διαπιστωθεί ότι εμπλέκεται στον έλεγχο των ανοσολογικών ανταποκρίσεων των T-κυττάρων. Η σύνδεση του PD-1 με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορούν να εκφραστούν από όγκους ή άλλα κύτταρα μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων και της έκκρισης κυτταροκινών. Το serplulimab ενισχύει τις ανταποκρίσεις των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανταποκρίσεων κατά του όγκου, μέσω του αποκλεισμού της σύνδεσης του PD-1 με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2.

Η κατάληψη του υποδοχέα PD-1 των περιφερικών T-κυττάρων και η ικανότητα απελευθέρωσης ιντερλευκίνης-2 (IL-2) in vitro διερευνήθηκαν στη δοκιμή φάσης 1 στην οποία συμμετείχαν 29 Κινέζοι ασθενείς με συμπαγή όγκο προχωρημένου σταδίου στους οποίους χορηγήθηκαν εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις serplulimab (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Το αποτέλεσμα έδειξε πως το serplulimab μπορούσε να διατηρήσει σταθερά την κατάσταση κορεσμού της κατάληψης του υποδοχέα και τον διαρκή λειτουργικό αποκλεισμό στη δοσολογία από 0.3 mg/kg έως 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του serplulimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και ετοποσιδίη) για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του ES-SCLC αξιολογήθηκε στη δοκιμή ASTRUM-005 (NCT04063163), μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυπεριφερειακή κλινική δοκιμή φάσης 3. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), όπως εκτιμήθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή ακτινολογικής εξέτασης (IRRC) και ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η ανάλυση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε μετά από 25 και 33 μήνες από την έναρξη της κλινικής δοκιμής. Η τυφλοποίηση των θεραπευτικών αγωγών της μελέτης άρθηκε μετά την πρωταρχική ανάλυση.

Η δοκιμή περιλάμβανε ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω) με ES-SCLC (σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης Veterans Administration Lung Study Group [VALG]), οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε συστηματική θεραπεία και με κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1. Οι ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή όσοι δεν ακολουθούσαν κάποια θεραπευτική αγωγή για αυτές, οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοσο νόσημα και οι ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα εντός 14 ημερών πριν από την πρώτη δόση, αποκλείονταν.

Συνολικά 585 ασθενείς εγγράφηκαν και τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν μία από τις θεραπευτικές αγωγές που περιγράφονται στον Πίνακα 3. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σε συνάρτηση με το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 (αρνητικό: βαθμολογίες αναλογίας όγκου [TPS] < 1%, θετικό: TPS ≥ 1%, ή μη αξιολογήσιμο/μη διαθέσιμο, με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με

το 22C3 pharmDx kit του PD-L1), σε συνάρτηση με τη μετάσταση εγκεφάλου (ναι ή όχι) και με την ηλικία (≥ 65 ετών ή < 65 ετών).

Πίνακας 3. Ενδοφλέβιες θεραπευτικές αγωγές

Θεραπευτική αγωγή	Επαγωγή (Τέσσερις κύκλοι των 21 ημερών)	Διατήρηση (Κύκλοι των 21 ημερών)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + καρβοπλατίνη (περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC=5, έως 750 mg) ^β + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{β,γ}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη (περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC=5, έως 750 mg) ^β + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{β,γ}	Εικονικό φάρμακο

α. Το serplulimab χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

β. Η καρβοπλατίνη και η ετοποσίδη χορηγήθηκαν μέχρι την ολοκλήρωση 4 κύκλων, ή την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, ανάλογα με το ποιο συνέβη πρώτο.

γ. Η ετοποσίδη χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2 και 3 κάθε κύκλου.

Τα βασικά χαρακτηριστικά ήταν ισορροπημένα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Μεταξύ των εγγεγραμμένων ασθενών, το 68,5% ήταν Ασιάτες (401 ασθενείς) και το 31,5% μη Ασιάτες (184 ασθενείς), οι οποίοι ήταν όλοι λευκοί. Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (εύρος: 28-83) με 39,3% των ασθενών να είναι ≥ 65 ετών, και το 1,9% των ασθενών να είναι ≥ 75 ετών. Το 82,2% των ασθενών ήταν άνδρες. Η βασική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG ήταν 0 (17,6%) ή 1 (82,4%). Το 16,9% των ασθενών ήταν θετικοί για PD-L1 (TPS $\geq 1\%$). Το 13,3% των ασθενών είχαν ιστορικό μεταστάσεων εγκεφάλου.

Τη στιγμή της διακοπής της ενδιάμεσης ανάλυσης στις 22 Οκτωβρίου 2021, όταν παρατηρήθηκε το 66% των προκαθορισμένων συμβάντων OS (περίπου 226 καθορισμένα, 246 πραγματικά συμβάντα OS), οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης επιβίωσης 12,3 μήνες. Τα αποτελέσματα από την ενδιάμεση ανάλυση ως προς τη OS, την PFS και το ORR συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

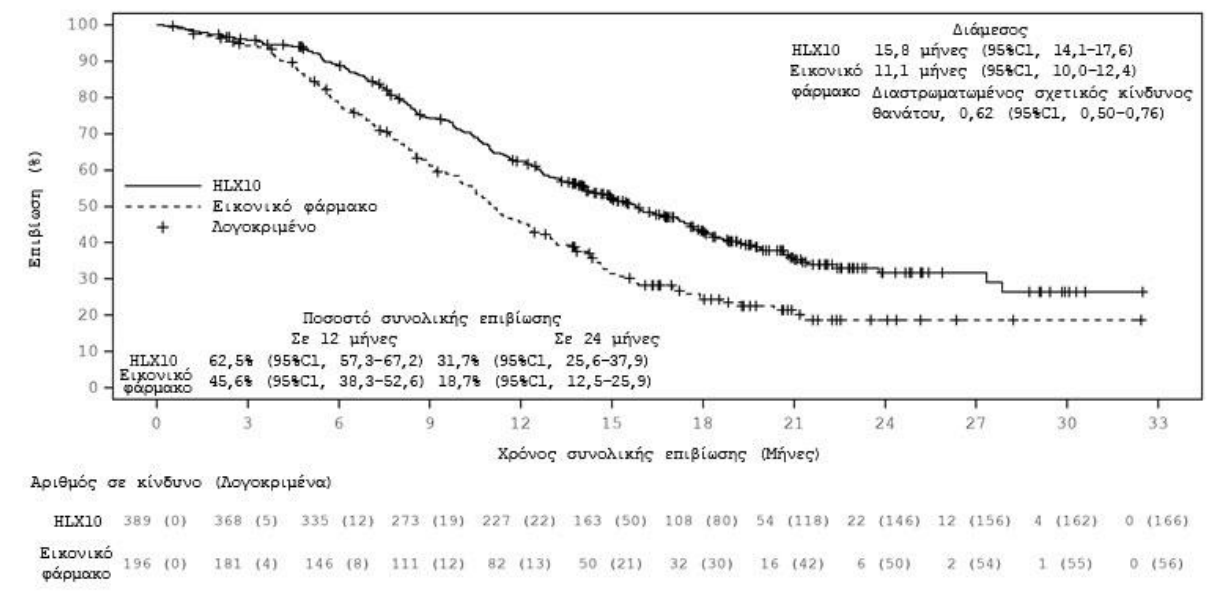
Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της πρωταρχικής ανάλυσης (τελευταία ημερομηνία στοιχείων: 22 Οκτωβρίου 2021)

		Σκέλος A (Serplulimab + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)	Σκέλος B (Εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)
Αριθμός ασθενών		389	196
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
OS	Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Διάμεση OS (μήνες)	15,4	10,9
	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,63 (0,49-0,82)	
	Τιμή-p	< 0,001	
Δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας			
PFS - IRRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1	Διάμεση PFS (μήνες)	5,7	4,3
	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,48 (0,38-0,59)	
Επιβεβαιωμένο ORR	(%)	67,4%	58,7%

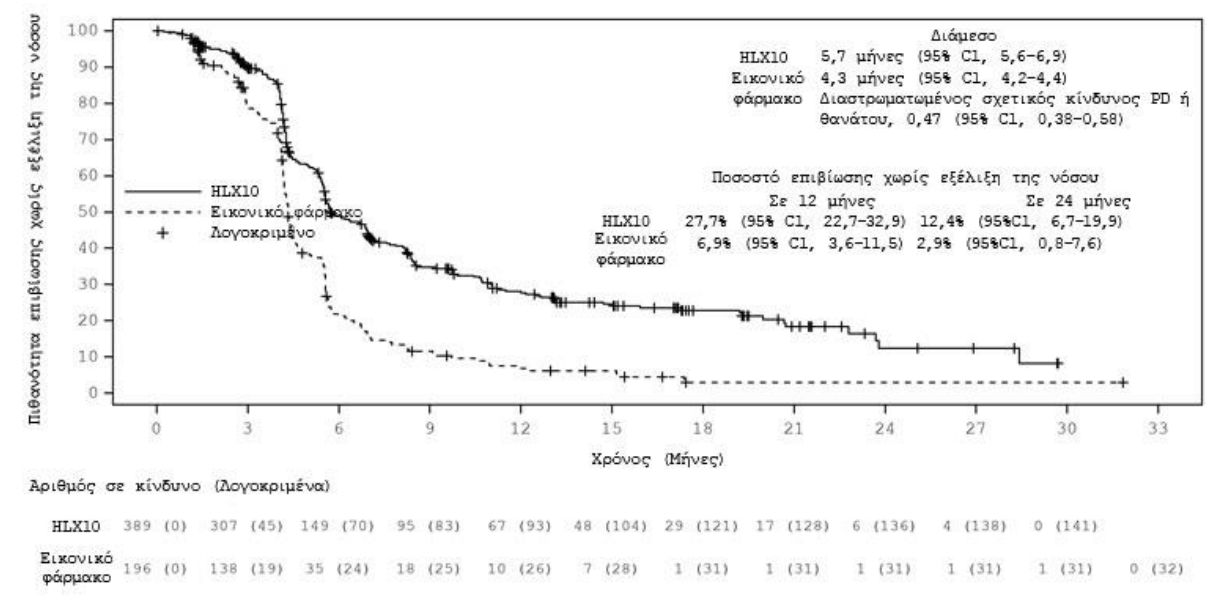
Διάμεση DOR	Μήνες (95% CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)
--------------------	----------------	---------------	---------------

Διεξήχθη ενημερωμένη ανάλυση μετά την άρση της τυφλοποίησης με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια: 19,7 μήνες) μέχρι τις 13 Ιουνίου 2022 οπότε και είχε παρατηρηθεί το 100% των καθορισμένων συμβάντων OS (περίπου 342 καθορισμένα, 363 πραγματικά συμβάντα OS). Η διάμεση OS ήταν 15,8 μήνες στην ομάδα serplulimab και 11,1 μήνες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Ο διαστρωματωμένος HR (95% CI) ήταν 0,62 (0,50, 0,76). Η διάμεση εκτίμηση PFS από την IRRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 ήταν 5,7 μήνες και 4,3 μήνες, αντίστοιχα, με διαστρωματωμένο HR (95% CI) 0,47 (0,38, 0,58). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της τελικής ανάλυσης ήταν συνεπή με την πρωταρχική ανάλυση. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για τη OS και την PFS της τελικής ανάλυσης παρουσιάζονται στα Σχήματα 1 και 2.

Σχήμα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier για τη PFS στο σύνολο του πληθυσμού (ITT) (τελευταία ημερομηνία στοιχείων: 13 Ιουνίου 2022)



Σχήμα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS στο σύνολο του πληθυσμού (ITT) όπως εκτιμήθηκε από IRRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. (τελευταία ημερομηνία στοιχείων: 13 Ιουνίου 2022)



Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του serplulimab αξιολογήθηκε σε 389 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε serplulimab σε δόση 4,5 mg/kg Q3W στη μελέτη ASTRUM-005. Επτά ασθενείς (1,8%) ήταν θετικοί σε αντίσωμα κατά των φαρμάκων (ADA) σε οποιαδήποτε επίσκεψη, εκ των οποίων 6 ασθενείς (1,5%) ήταν θετικοί αντίσωμα κατά των φαρμάκων (ADA) λόγω θεραπείας, που ορίζεται ως τουλάχιστον ένας θετικός σε ADA μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη κλιμάκωσης και επέκτασης της δόσης HLX10-001, ADA παρατηρήθηκαν σε 13 από τους 66 ασθενείς (19,7%).

Δεν παρατηρήθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα σε καμία από τις βασικές μελέτες. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια. Ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στη δοκιμή ASTRUM-005, από τους 389 ασθενείς στην ομάδα serplulimab στο σύνολο του πληθυσμού, 153 (39,3%) ήταν ≥ 65 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και νεότερων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το serplulimab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για καρκίνο του πνεύμονα (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του serplulimab μελετήθηκε σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών (popPK) που συμπεριλάμβανε 1.144 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (συμπεριλαμβανομένου του ES-SCLC) και άλλους τύπους συμπαγούς καρκίνου από 8 μελέτες. Οι ασθενείς έλαβαν serplulimab ενδοφλέβια ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό θεραπείας με δοσολογία από 0,3 έως 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W και 400 mg Q4W. Η PK περιγράφηκε από ένα μοντέλο δύο τμημάτων με χρονοεξαρτώμενη κάθαρση (CL). Η διατομική μεταβλητότητα (συντελεστής διακύμανσης (CV)) στη βασική CL και στον κεντρικό όγκο κατανομής (Vc) ήταν 25,8% και 15,4%. Η μέση (CV) παρατηρούμενη κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση στη δοκιμή ASTRUM-005 ήταν 62,5 μg/ml (36,3%).

Απορρόφηση

Το serplulimab χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης και επομένως είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμο. Δεν έχουν ερευνηθεί άλλες μέθοδοι χορήγησης.

Κατανομή

Βάσει μιας popPK, ο όγκος κατανομής του serplulimab είναι περίπου 5,73 L.

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός του serplulimab δεν έχει χαρακτηριστεί. Το serplulimab εκτιμάται πως καταβολίζεται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα από τις γενικές διαδικασίες διάσπασης των πρωτεϊνών.

Αποβολή

Βάσει μιας popPK, η κάθαρση του serplulimab (CL) μετά την πρώτη δόση είναι 0,225 L/ημέρα. Η κάθαρση μειώνεται με την πάροδο του χρόνου κατά μέγιστο 30,5% (CV 26,3%) με 106 ημέρες για να επιτευχθεί το ήμισυ του μέγιστου αποτελέσματος. Ο χρόνος ημιζωής είναι σε σταθερή κατάσταση περίπου στις 24,3 ημέρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Το serplulimab παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων από 0,3 έως 10 mg/kg Q2W (συμπεριλαμβανομένων σταθερών δόσεων 200 mg Q2W, 300 mg Q3W και 400 mg Q4W) τόσο μετά από εφάπαξ όσο και μετά από πολλαπλές δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ειδικούς πληθυσμούς. Μια popPK δεν υπέδειξε καμία διαφορά στη συνολική συστηματική κάθαρση του serplulimab με βάση την ηλικία (23-83 ετών), τη φυλή (n=247 λευκοί και n=895 Ασιάτες) και τη βαθμολογία κατάστασης απόδοσης κατά ECOG (0 ή 1). Η κάθαρση του serplulimab αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν βρέθηκε επίδραση της κρεατινίνης ή της κάθαρσης κρεατινίνης (CRCL) (Cockcroft-Gault) στην κάθαρση του serplulimab βάσει μιας popPK σε ασθενείς με ήπια (CRCL=60-89 ml/min, n=448), μέτρια (CRCL=30-59 ml/min, n=102), και σοβαρή (CRCL=15-29 ml/min, n=1) νεφρική δυσλειτουργία, και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CRCL ≥ 90 ml/min, n=591). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις συστάσεις δοσολογίας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν βρέθηκε καμία επίδραση της ALT, AST ή της ολικής χολερυθρίνης στην κάθαρση του serplulimab βάσει μιας popPK σε ασθενείς με ήπια (χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN ή χολερυθρίνη > 1 έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST; n=176) και μέτρια (χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 × ULN και οποιαδήποτε AST; n=2) ηπατική δυσλειτουργία, και φυσιολογική (χολερυθρίνη ≤ ULN και AST ≤ ULN; n=956) ηπατική λειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις συστάσεις δοσολογίας σε ασθενείς με μεσαία ηπατική δυσλειτουργία. Το serplulimab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (χολερυθρίνη > 3 × ULN και οποιαδήποτε AST) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους κυνολόγους που έλαβαν δόσεις για έως 31 εβδομάδες, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενης με τη φαρμακολογία διήθησης περιαγγειακών μονοπύρηνων κυττάρων στο χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου στα 100 mg/kg. Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις (NOAEL) στη μελέτη τοξικότητας των 31 εβδομάδων ήταν τα 50 mg/kg/εβδομάδα, που παρήγαγε έκθεση πολλαπλάσια κατά 36 φορές (υπολογιζόμενη από την περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC₀₋₁) της έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 3 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας.

Το μονοπάτι PD-1/PD-L1 πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη διατήρηση της ανεκτικότητας στο έμβryo κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρεμπόδιση του σήματος του PD-L1 σε μοντέλα ποντικών σε κατάσταση κύησης, έχει δείχθει ότι διακόπτει την ανεκτικότητα στο έμβryo και οδηγεί σε μια αύξηση της απώλειας του εμβρύου.

Αξιολογήθηκαν δύο μονοκλωνικά αντισώματα αντι-PD-L1 σε πιθήκους κυνολόγους για αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα και αποδείχθηκε ότι προκαλούν πρόωρο τοκετό, απώλεια εμβρύου και πρόωρο νεογνικό θάνατο όταν χορηγούνται σε εγκύους πιθήκους.

Εξ' αυτού, οι πιθανοί κίνδυνοι χορήγησης serplulimab περιλαμβάνουν αυξημένα ποσοστά αποβολής ή θνησιγένειας. Βάσει του μηχανισμού δράσης του, η έκθεση του εμβρύου στο serplulimab ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανοσοδιαμεσολαβούμενων διαταραχών ή μεταβολής της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης και των ανοσομεσολαβούμενων διαταραχών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, οι οποίες έχουν αναφερθεί σε ποντίκια στα οποία έχει αδρανοποιηθεί το PD-1.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της γονοτοξικής ή καρκινογόνου δυνατότητας του serplulimab.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοένυδρο κιτρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Κιτρικό νάτριο (E331) (για ρύθμιση του pH)
Χλωριούχο νάτριο
Μαννιτόλη (E421)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Η έγχυση του HETRONIFLY δεν πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια οδό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 24 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml πυκνού διαλύματος σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο 10 ml τύπου I με πώμα από καουτσούκ χλωροβουτυλίου και πώματα συνδυασμού αλουμινίου-πλαστικού που περιέχουν 100 mg serplulimab.

Συσκευασία με 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία και χορήγηση

- Κατά την προετοιμασία της έγχυσης πρέπει να διασφαλίζεται ο χειρισμός σε συνθήκες ασηψίας.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Εξισορροπήστε το φιαλίδιο σε θερμοκρασία δωματίου (στους ή κάτω από τους 25°C).
- Το προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. Εάν παρατηρηθούν οπτικά σωματίδια, απορρίψτε το φιαλίδιο.
- Επιβεβαιώστε τη δόση του προϊόντος και υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του HETRONIFLY.
- Αφαιρέστε από τον ενδοφλέβιο σάκο-στόχο χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη σύριγγα έναν όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που αντιστοιχεί στον όγκο του εγχυόμενου προϊόντος και απορρίψτε τον.
- Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα για να λάβετε τον απαιτούμενο όγκο HETRONIFLY από το φιαλίδιο και να τον εγχύσετε στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1,0 έως 8,0 mg/ml. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Χορηγείτε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης ενδοφλεβίως, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5,0 µm.
- Ρυθμίστε τον αρχικό ρυθμό έγχυσης σε 100 ml ανά ώρα (συνιστώνται 25 σταγόνες ανά λεπτό). Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να προσαρμοστεί αν εμφανιστούν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2). Αν δεν υπάρξει αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση στην πρώτη έγχυση, η διάρκεια της επόμενης έγχυσης μπορεί να μειωθεί στα 30 λεπτά ($\pm$ 10 λεπτά).
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραίωση. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 24 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq$ 25°C). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση (βλ. ενότητα 6.3).
- Στο τέλος της έγχυσης, ο σωλήνας έγχυσης ξεπλένεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σύμφωνα με τη συνήθη διαδικασία λειτουργίας του νοσοκομείου.
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια στον φάκελο του ασθενή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1870/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Φεβρουαρίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το HETRONIFLY, θα παρέχεται το εκπαιδευτικό υλικό ασθενών σε όλους τους ασθενείς/φροντιστές.

• **Σύνθεση του πακέτου εκπαιδευτικού υλικού:**

- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος/φύλλο οδηγιών χρήσης (θα παρέχεται εθελοντικά)
- Κάρτα ασθενή

• **Κίνδυνοι που αναφέρονται στο εκπαιδευτικό υλικό:**

- Ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Το Εκπαιδευτικό Υλικό περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, καθώς και οδηγίες για τη σημασία της παρακολούθησης των ασθενών και την κλινική διαχείριση αυτών των συμβάντων. Το υλικό θα διανεμηθεί στους αρμόδιους ΕΥ ως πακέτο και οι ασθενείς θα λάβουν το υλικό τους μέσω του ΕΥ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HETRONIFLY 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
serplulimab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg serplulimab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μονοένυδρο κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
100 mg/10 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1870/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

HETRONIFLY 10 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
serplulimab
IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

HETRONIFLY 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση serplulimab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να φυλάξετε την κάρτα ασθενή μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hetronifly και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Hetronifly
3. Πώς χορηγείται το Hetronifly
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hetronifly
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Hetronifly και ποια είναι η χρήση του

Το Hetronifly είναι ένα φάρμακο κατά του καρκίνου που περιέχει τη δραστική ουσία serplulimab. Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στο σώμα που ονομάζεται υποδοχέας προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1), το οποίο βρίσκεται στην επιφάνεια των T και B κυττάρων (τύποι λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, της φυσικής άμυνας του οργανισμού). Όταν το PD-1 ενεργοποιείται από τα καρκινικά κύτταρα, μπορεί να απενεργοποιήσει τη δραστηριότητα των T κυττάρων. Με τον αποκλεισμό του PD-1, το Hetronifly εμποδίζει την απενεργοποίηση των T κυττάρων σας, γεγονός που βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

Το Hetronifly χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα εκτεταμένου σταδίου (ES-SCLC).

Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος:

- έχει εξαπλωθεί στους πνεύμονες (ή σε άλλα μέρη του σώματος) και
- δεν έχει αντιμετωπιστεί προηγουμένως.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το Hetronifly ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Hetronifly θα χορηγηθεί σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη συγκεκριμένη χημειοθεραπεία που μπορεί να λαμβάνετε. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Hetronifly

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Hetronifly

Σε περίπτωση αλλεργίας στο serplulimab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν είστε αλλεργικοί, μιλήστε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Hetronifly.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Hetronifly εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια ασθένεια όπου το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε προβλήματα στο ήπαρ
- έχετε νεφρική βλάβη
- έχετε προβλήματα στους πνεύμονες ή αναπνευστικά προβλήματα
- έχετε κάνει μεταμόσχευση οργάνου
- είχατε αλλεργική αντίδραση σε άλλα φάρμακα κατά του καρκίνου που λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο (θεραπείες μονοκλωνικών αντισωμάτων)

Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις (ή δεν είστε σίγουροι), μιλήστε με τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Hetronifly.

Όταν σας χορηγηθεί το Hetronifly, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4).

Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες παθήσεις, καλέστε ή δείτε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα για να εμποδίσει την εμφάνιση πιο σοβαρών επιπλοκών και για να μειώσει τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την επόμενη δόση ή να σας σταματήσει τη θεραπεία με το Hetronifly.

Μιλήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- φλεγμονή των πνευμόνων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια ή πόνο στο θώρακα
- φλεγμονή του ήπατος και χοληδόχους πόρους: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, υπνηλία, σκουρόχρωμα ούρα ή αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό
- φλεγμονή των εντέρων: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια ή περισσότερες κινήσεις του εντέρου από ότι συνήθως, μαύρα, σε μορφή πίσσας, κολλώδη κόπρανα ή κόπρανα με αίμα ή βλέννα, σοβαρός πόνος στο στομάχι ή ευαισθησία
- φλεγμονή των νεφρών: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μείωση στην ποσότητα των ούρων σας
- φλεγμονή του δέρματος: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φλύκταινες του δέρματος ή έλκη στο στόμα ή σε άλλες υγρές επιφάνειες
- φλεγμονή των αδένων (ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, της υπόφυσης και του παγκρέατος): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ταχύ καρδιακό παλμό, υπερβολική κόπωση, αύξηση ή απώλεια σωματικού βάρους, ζάλη ή λιποθυμία, τριχόπτωση, αίσθηση ψυχρού, δυσκοιλιότητα, πονοκεφάλους που δεν υποχωρούν ή ασυνήθιστους πονοκεφάλους, κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο
- διαβήτη τύπου 1: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από ότι συνήθως, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση ή γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή τον ιδρώτα σας
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ρίγη ή τρέμουλο, κνησμό ή εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια ή συριγμό, ζάλη ή πυρετό

- φλεγμονή του καρδιακού μυός: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στο θώρακα, δύσπνοια ή ανώμαλο καρδιακό παλμό
- φλεγμονή ή προβλήματα των μυών: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυαλγία, μυϊκή αδυναμία ή γρήγορη κόπωση
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν σπασμούς, πονοκέφαλο, πυρετό, ρίγη, εμετό, σύγχυση και προβλήματα μνήμης
- φλεγμονή στα μάτια: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές στην όραση
- χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αιμορραγία (αιμορραγία από τη μύτη ή τα ούλα) και/ή μώλωπες

Παιδιά και έφηβοι

Το Hetronifly δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με το πόσο καλά λειτουργεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Hetronifly

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φυτικά φάρμακα και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να κάνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα πιο αδύναμο, παραδείγματα αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή όπως η πρεδνιζόνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Hetronifly. Ωστόσο μόλις λάβετε τη θεραπεία του Hetronifly, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή για να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχετε με το Hetronifly. Μπορούν επίσης να σας χορηγηθούν παράγωγα κορτιζόνης πριν λάβετε το Hetronifly σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για την πρόληψη ή/και τη θεραπεία της ναυτίας, του εμέτου και άλλων παρενεργειών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Hetronifly εάν είστε έγκυος, εκτός εάν το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας.

Το Hetronifly μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το serplulimab εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν θα πρέπει να θηλάσετε μετά τη λήψη serplulimab.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hetronifly ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας χορηγηθεί το Hetronifly, εκτός εάν είστε σίγουροι ότι αισθάνεστε καλά.

Το Hetronifly περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 22,5 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,1% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Το Hetronifly περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς σας χορηγείται το Hetronifly

Το Hetronifly θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή κλινική υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού.

Η συνιστώμενη δόση είναι 4,5 mg ανά kg του σωματικού σας βάρους κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το Hetronifly μέσω έγχυσης (στάγδην) στη φλέβα σας. Η πρώτη έγχυση χορηγείται σε διάστημα περίπου 1 ώρας. Οι επόμενες εγχύσεις χορηγούνται σε διάστημα 30 λεπτών.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Hetronifly από την κανονική

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με serplulimab. Αυτό το φάρμακο σας χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου επαγγελματία. Η πιθανότητα υπερδοσολογίας είναι χαμηλή. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα παρακολουθείστε στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο γιατρός σας θα ξεκινήσει την κατάλληλη αγωγή.

Εάν χάσετε μια συνεδρία για τη λήψη του Hetronifly

Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση του φαρμάκου σας. Εάν χάσετε μια συνεδρία, καλέστε αμέσως τον γιατρό σας για να επαναπρογραμματίσετε τη συνεδρία σας.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Hetronifly

Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Hetronifly, εκτός και αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερωθείτε για τα σημαντικά συμπτώματα της φλεγμονής.

Το Hetronifly δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα και ενδέχεται να προκαλέσει φλεγμονή σε μέρη του σώματός σας. Αυτό μπορεί να βλάψει σοβαρά το σώμα σας. Ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και να χρειάζονται αγωγή ή διακοπή του Hetronifly (βλ. παράγραφο 2).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μιλήστε με τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω σοβαρά συμπτώματα. Μπορεί να είναι σημάδια μιας σοβαρής, ενδεχομένως θανατηφόρας, πάθησης. Η άμεση παροχή ιατρικής περίθαλψης ενδέχεται να αποτρέψει τα προβλήματα αυτά από το να γίνουν πιο σοβαρά.

- φλεγμονή των πνευμόνων (*συχνή*): μπορεί να περιλαμβάνει νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια ή πόνο στο θώρακα
- φλεγμονή του ήπατος και χοληδόχους πόρους (*συχνή*): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, υπηλμία, σκουρόχρωμα ούρα ή αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό
- φλεγμονή των εντέρων (*όχι συχνή*): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια ή περισσότερες κινήσεις του εντέρου από ότι συνήθως, μαύρα, σε μορφή πίσσας, κολλώδη κόπρανα ή κόπρανα με αίμα ή βλέννα, σοβαρός πόνος στο στομάχι ή ευαισθησία
- φλεγμονή του παγκρέατος (*όχι συχνή*): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο

- φλεγμονή του καρδιακού μυός (όχι συχνή): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στο θώρακα, δύσπνοια ή ανώμαλο καρδιακό παλμό

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μιλήστε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς που έλαβαν Hetronifly σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα), ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) ή αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία)
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένος (μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή αύξηση του σωματικού βάρους) ή υπερδραστήρια λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης (υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1)
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος (υπερουριχαιμία) ή λιπιδίων (υπερλιπιδαιμία)
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μη φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών (κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, μαγνήσιο, φωσφορικά ή χλωριούχα άλατα)
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών (υποπρωτεϊναιμία)
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο
- ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- βήχας
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- κοιλιακό άλγος
- διάρροια
- έμετος
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα (αμινοτρανσφεράση αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση)
- εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος στους μύες και στα οστά
- πυρετός
- αδυναμία
- αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- ουρολοίμωξη
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- μη φυσιολογική δοκιμασία λειτουργίας πήξης του αίματος
- ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με την έγχυση
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος, μη φυσιολογική δοκιμασία λειτουργίας του θυρεοειδούς
- απώλεια βάρους
- χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- βλάβη στο περιφερικό νευρικό σύστημα που προκαλεί μούδιασμα, ζάλη, πονοκέφαλο, διαταραχή των αισθήσεων (παραισθησία)
- κανονικός καρδιακός ρυθμός στον οποίο η καρδιά χτυπάει ταχύτερα από το κανονικό, αργός καρδιακός ρυθμός, διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, καρδιακή ανεπάρκεια, αυξημένο επίπεδο ουσιών στον εγκέφαλο (νατριουρητικό πεπτίδιο) που μπορεί να αποτελεί ένδειξη καρδιακής ανεπάρκειας
- υψηλή πίεση του αίματος, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων

- φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου, δυσπεψία, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακή διάταση, γαστρεντερική διαταραχή
- αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα (προϊόν διάσπασης της αιμοσφαιρίνης)
- κνησμός, φλεγμονή του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία), πόνος στα χέρια ή στα πόδια, μυοσκελετική δυσανεξία
- γλυκόζη στα ούρα, πρωτεΐνη στα ούρα, θετικά ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα, νεφρική βλάβη
- αυξημένα επίπεδα ουρίας ή κρεατινίνης στο αίμα
- αίσθημα κόπωσης, γενική δυσφορία, διόγκωση
- αυξημένα επίπεδα του δείκτη νέκρωσης του μυοκαρδίου (τροπονίνη), της μυοσφαιρίνης ή της κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- σοβαρή λοίμωξη, δερματική λοίμωξη, λοίμωξη του εντέρου, λοίμωξη των χειλιών, λοίμωξη του εγκεφάλου και της περιβάλλουσας μεμβράνης του εγκεφάλου που προκαλείται από τον ιό του απλού έρπητα
- φλεγμονή του λεμφαδένα
- αναφυλακτική αντίδραση
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, άλλη διαταραχή του θυρεοειδούς, υπερδραστική λειτουργία των επινεφριδίων, φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- μη φυσιολογική λιποπρωτεΐνη στο αίμα
- φλεγμονή του εγκεφάλου, νευροτοξικότητα, ναυτία, κινητική δυσλειτουργία
- θολή όραση
- νόσος του καρδιακού μυός, μείωση της ροής του αίματος προς τον καρδιακό μυ (ισχαιμία του μυοκαρδίου), ισχαιμία των ιστών του μυοκαρδίου, συλλογή υγρού στο περικάρδιο, αυξημένο επίπεδο του δείκτη νέκρωσης του μυοκαρδίου.
- ξηροστομία, φλεγμονή του στομάχου, αιμορραγία των ούλων
- πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδωτή, ανάπτυξη του δέρματος, αλλαγές στο χρώμα του δέρματος, ξηροδερμία
- αυτοφλεγμονή των μυών (αυτοάνοση μυοσίτιδα), φλεγμονή της άρθρωσης
- ρίγη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hetronifly

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη όπου δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα έχει αποδειχθεί ότι παραμένει σταθερό για 24 ώρες σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Αυτός ο συνολικός χρόνος φύλαξης μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25°C ή χαμηλότερη).

Μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οπτικά σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα πετάξει τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hetronifly

Η δραστική ουσία είναι το serplulimab.

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg serplulimab. Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg serplulimab.

Τα άλλα συστατικά είναι μονοένυδρο κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο (Ανατρέξτε στην ενότητα 2: Το Hetronifly περιέχει νάτριο), μαννιτόλη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Hetronifly και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Hetronifly είναι ένα πυκνό διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση, το οποίο παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από καουτσούκ. Το φιαλίδιο περιέχει 10 mg/ml serplulimab. Το πυκνό διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον υγρό. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Ισπανία

Παρασκευαστής

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200 Πολωνία

Accord Healthcare Single Member S.A.,

64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari, 32009, Ελλάδα

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

Κατά την προετοιμασία της έγχυσης πρέπει να διασφαλίζεται ο χειρισμός σε συνθήκες ασηψίας.

- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Εξισορροπήστε το φιαλίδιο σε θερμοκρασία δωματίου (στους ή κάτω από τους 25°C).
- Το προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διάφανο έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα. Εάν παρατηρηθεί το οπτικό σωματίδιο, απορρίψτε το φιαλίδιο.
- Επιβεβαιώστε τη δόση του προϊόντος και υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του Hetronifly.
- Αφαιρέστε από τον ενδοφλέβιο σάκο-στόχο χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη σύριγγα έναν όγκο ενέσιμου διαλύματος του χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που αντιστοιχεί στον όγκο του εγχυόμενου προϊόντος και απορρίψτε τον.
- Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα για να λάβετε τον απαιτούμενο όγκο Hetronifly από το φιαλίδιο και να τον εγχύσετε στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1,0 έως 8,0 mg/ml. Αναμειγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Χορηγείτε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης ενδοφλεβίως, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5,0 μm .
- Ρυθμίστε τον αρχικό ρυθμό έγχυσης σε 100 ml ανά ώρα (συνιστώνται 25 σταγόνες ανά λεπτό). Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να προσαρμοστεί αν εμφανιστούν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Αν δεν υπάρξει αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση στην πρώτη έγχυση, η διάρκεια της επόμενης έγχυσης μπορεί να μειωθεί στα 30 λεπτά (± 10 λεπτά).
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραίωση. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 24 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^\circ\text{C}$). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.
- Στο τέλος της έγχυσης, ο σωλήνας έγχυσης ξεπλένεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σύμφωνα με τη συνήθη διαδικασία λειτουργίας του νοσοκομείου.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια στον φάκελο του ασθενή.

Κάθε ακρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις