

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de serplulimab.

Un vial de 10 ml de concentrado contiene 100 mg de serplulimab.

Serplulimab es un anticuerpo humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región bisagra) que se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 10 ml contiene 0,98 mmol (22,5 mg) de sodio y 2,0 mg de polisorbato 80 (E 433).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo pálido. La solución tiene un pH de 5,2-5,8 y una osmolalidad de aproximadamente 280-340 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de pulmón microcítico (CPM)

HETRONIFLY en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE).

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

HETRONIFLY en combinación con carboplatino y pemetrexed está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso sin mutaciones positivas de EGFR, ALK o ROS1 y que presentan:

- CPNM localmente avanzado que no son candidatos a cirugía o radioterapia, o
- CPNM metastásico.

HETRONIFLY en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico escamoso localmente avanzado irresecable o metastásico.

Carcinoma esofágico de células escamosas (CECE)

HETRONIFLY en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma esofágico de células escamosas localmente avanzado, irresecable, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 .

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Determinación de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección de pacientes para el tratamiento con HETRONIFLY en función de la expresión tumoral de PD-L1 se debe evaluar mediante un DIV con marcado CE con la finalidad prevista correspondiente. Si el DIV con marcado CE no está disponible, se debe utilizar una prueba validada alternativa (ver secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

Cáncer de pulmón microcítico (CPM)

La dosis recomendada en las fases de inducción y mantenimiento es de 4,5 mg/kg de peso corporal de serplulimab cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Durante la fase de inducción (4 ciclos), el carboplatino se administra el día 1 y el etopósido los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 3 semanas.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Para el tratamiento del CPNM no escamoso, la dosis recomendada en las fases de inducción y mantenimiento es de 4,5 mg/kg de peso corporal de serplulimab cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Durante la fase de inducción (4 ciclos), el carboplatino y el pemetrexed se administran el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Durante la fase de mantenimiento, la administración de pemetrexed continúa a criterio del médico.

Para el tratamiento del CPNM escamoso, la dosis recomendada en las fases de inducción y mantenimiento es de 4,5 mg/kg de peso corporal de serplulimab cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Durante la fase de inducción (4-6 ciclos), el carboplatino se administra el día 1 y el nab-paclitaxel los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 3 semanas.

Carcinoma esofágico de células escamosas (CECE)

La dosis recomendada en las fases de inducción y mantenimiento es de 3,0 mg/kg de peso corporal de serplulimab cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Durante la fase de inducción, el cisplatino se administra el día 1 de cada ciclo de 2 semanas hasta un máximo de 8 ciclos, y el 5-fluorouracilo el día 1 de cada ciclo de 2 semanas hasta un máximo de 12 ciclos.

Para el uso en combinación, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de las terapias concomitantes.

Suspensión o interrupción de la administración (ver también sección 4.4)

No se recomienda el aumento escalonado ni la reducción de la dosis para HETRONIFLY. Puede que sea necesario la suspensión o la interrupción de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. La suspensión de la administración hasta 12 semanas por motivos de tolerabilidad se considera aceptable (ver sección 4.4).

El manejo recomendado de las reacciones adversas inmunomediadas se describe en la Tabla 1

Tabla 1. Modificaciones del tratamiento recomendadas

Reacciones adversas	Gravedad	Modificación del tratamiento[#]
Enfermedad pulmonar inmunomediada	Grado 2	Suspender la administración hasta que las reacciones adversas se resuelvan o mejoren a grado 1
	Grado 3 o 4 o grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente
Colitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la administración hasta que las reacciones adversas se resuelvan o mejoren a grado 1
	Grado 4 o grado 3 recurrente	Interrumpir de forma permanente
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con AST o ALT > 3 a 5 veces el LSN, o bilirrubina total > 1,5 a 3 veces el LSN	Suspender la administración hasta que las reacciones adversas se resuelvan o mejoren a grado 1
	Grado 3 o 4 con AST o ALT > 5 veces el LSN, o bilirrubina total > 3 veces el LSN [†]	Interrumpir de forma permanente
Nefritis inmunomediada e insuficiencia renal	Elevación de la creatinina en suero de grado 2	Suspender la administración hasta que las reacciones adversas se resuelvan o mejoren a grado 1
	Elevación de la creatinina en suero de grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
Endocrinopatías inmunomediadas	Sintomática Hipotiroidismo de grado 2 o 3 Hipertiroidismo de grado 2 o 3 Hipofisitis de grado 2 o 3 Insuficiencia suprarrenal de grado 2 Hiperglucemia de grado 3 o diabetes mellitus de tipo 1	Suspender la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado. Se debe continuar el tratamiento en presencia de tratamiento de reemplazo hormonal hasta que los síntomas desaparezcan
	Hipotiroidismo de grado 4 Hipertiroidismo de grado 4 Hipofisitis de grado 4 Insuficiencia suprarrenal de grado 3 o 4 Hiperglucemia de grado 4	Interrumpir de forma permanente
Reacciones cutáneas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la administración hasta que las reacciones adversas se resuelvan o mejoren a grado 1
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) de grado 4 o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Interrumpir de forma permanente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Miastenia gravis de grado 2 / síndrome miasténico* Elevación de la amilasa o de la lipasa en suero de grado 3 o 4 Pancreatitis de grado 2 o 3 Miocarditis de grado 2*	Suspender la administración hasta que las reacciones adversas se resuelvan o mejoren a grado 1

Reacciones adversas	Gravedad	Modificación del tratamiento [#]
	Otras reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 que ocurren por primera vez Disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia) o del recuento de leucocitos de grado 3	
	Miastenia gravis de grado 3 o 4 / síndrome miasténico Pancreatitis de grado 4 o pancreatitis recurrente de cualquier grado Miocarditis de grado 3 o 4 Encefalitis de grado 3 o 4 Otras reacciones adversas inmunomediadas de grado 4 que ocurren por primera vez Disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia) o del recuento de leucocitos de grado 4 o recurrente de grado 3	Interrumpir de forma permanente
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 2	Reducción de la velocidad de la perfusión a la mitad de la velocidad o interrupción. Puede reanudarse el tratamiento una vez se haya resuelto el acontecimiento
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente

Nota: los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

[#]: la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente en caso de cualquier reacción adversa inmunomediada recurrente de grado 3 y cualquier reacción adversa inmunomediada de grado 4, excepto en caso de endocrinopatías controladas con tratamiento de reemplazo hormonal (ver secciones 4.4 y 4.8).

[†]: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.

^{*}: no se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con serplulimab en pacientes que hayan experimentado miastenia gravis/síndrome miasténico o miocarditis inmunomediada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.1 y sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CRCL = 60-89 ml/min) o moderada (CRCL = 30-59 ml/min). No hay datos suficientes y no se puede recomendar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (CRCL = 15-29 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina $\leq$ LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina > 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST). No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $> 1,5$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) y no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina $> 3 \times$ LSN y

cualquier valor de AST). No se puede recomendar ninguna dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No existe un uso relevante de serplulimab en la población pediátrica.

Forma de administración

HETRONIFLY se utiliza por vía intravenosa.

La velocidad de perfusión inicial debería establecerse en 100 ml por hora. Si la primera perfusión se tolera bien, la duración de todas las perfusiones posteriores puede acortarse a 30 minutos ($\pm$ 10 minutos).

Cuando se administre en combinación con quimioterapia, HETRONIFLY se debe administrar en primer lugar seguido de quimioterapia en el mismo día. Utilizar bolsas de perfusión distintas para cada perfusión.

HETRONIFLY no debe administrarse en perfusión rápida o inyección en bolo intravenoso.

La dosis total necesaria de HETRONIFLY se deberá diluir con una solución inyectable de cloruro de sodio a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones sobre la preparación y manejo del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Evaluación del estado de PD-L1

Al evaluar el estado de PD-L1 del tumor, es importante elegir una metodología bien validada para minimizar las determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas.

Reacciones adversas inmunomediadas

Se han producido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y casos mortales, en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). La mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas durante el tratamiento fueron reversibles y se manejaron con la interrupción del tratamiento, la administración de corticosteroides y/o tratamiento de apoyo (ver sección 4.2). También se han producido reacciones adversas inmunomediadas hasta 3,6 meses después de la última dosis. Se pueden producir reacciones adversas inmunomediadas que afectan a más de un sistema del organismo simultáneamente.

En caso de sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, debe realizarse una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otras causas. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y se deben administrar corticosteroides. Para la mayor parte de reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 y algunas reacciones específicas de

grado 3 o 4, debe suspenderse la administración hasta la recuperación o mejora a grado 1. Debe interrumpirse la administración de serplulimab de forma permanente para cualquier reacción adversa inmunomediada de grado 4 y algunas reacciones adversas inmunomediadas específicas de grado 3. Para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 3, grado 4 y algunas específicas de grado 2 (p. ej., neumonitis inmunomediada, miocarditis inmunomediada), deberían administrarse corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) y otros tratamientos sintomáticos en función de la sintomatología clínica hasta la recuperación o mejora a grado 1. Tras la mejora a grado ≤ 1 , debe iniciarse una reducción progresiva de la dosis de corticosteroides de al menos 1 mes de duración. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. Debe añadirse tratamiento inmunosupresor no corticosteroideo (p. ej., infliximab) si se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría a pesar del uso de corticosteroides.

Enfermedad pulmonar inmunomediada

Se han notificado casos de neumonitis inmunomediada, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibían HETRONIFLY (ver sección 4.8). Debería supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis inmunomediada, como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales en vidrio deslustrado, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Las sospechas de neumonitis inmunomediada deberían confirmarse mediante imágenes radiográficas y descartarse otras posibles causas. Para la modificación del tratamiento, ver sección 4.2.

Colitis inmunomediada

Se han notificado casos de colitis inmunomediada, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debería supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis inmunomediada, como dolor abdominal, diarrea y presencia de moco o sangre en las deposiciones. Deben descartarse etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad. Para la modificación del tratamiento, ver sección 4.2. Debe tomarse en consideración el posible riesgo de perforación gastrointestinal y confirmarse mediante imágenes radiográficas y/o endoscopia si es necesario.

Hepatitis inmunomediada

Se han notificado casos de hepatitis inmunomediada, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debería supervisarse a los pacientes para detectar cambios en la función hepática y signos y síntomas clínicos de hepatitis inmunomediada, como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total de forma periódica (cada mes). Deben descartarse etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad. En caso de hepatitis inmunomediada, debe incrementarse la frecuencia de las pruebas de función hepática. Para la modificación del tratamiento, ver sección 4.2.

Nefritis inmunomediada e insuficiencia renal

Se han notificado casos de nefritis inmunomediada e insuficiencia renal en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debería supervisarse a los pacientes para detectar cambios en la función renal y signos y síntomas clínicos de nefritis inmunomediada e insuficiencia renal de forma periódica (cada mes). En caso de nefritis inmunomediada, debe incrementarse la frecuencia de las pruebas de función renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina en suero. Deben descartarse etiologías relacionadas con la enfermedad. Para la modificación del tratamiento, ver sección 4.2.

Endocrinopatías inmunomediadas

Enfermedades tiroideas

Se han notificado trastornos de tiroides, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debe supervisarse a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea y signos y síntomas clínicos de trastornos de tiroides. Para

hipotiroidismo sintomático de grado 2 o 3, debe suspenderse la administración de serplulimab e iniciar tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea si fuese necesario. Para hipertiroidismo sintomático de grado 2 o 3, debe suspenderse la administración de serplulimab e iniciar tratamiento con medicación antitiroidea si fuese necesario. Si se sospecha inflamación aguda de la tiroides, debe suspenderse la administración de serplulimab e iniciar tratamiento con terapia hormonal. Puede reanudarse el tratamiento una vez se hayan controlado los síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo, y haya mejorado la función tiroidea. En caso de hipertiroidismo o hipotiroidismo potencialmente mortales, la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente. Debe monitorizarse continuamente la función tiroidea para verificar que se ha utilizado el tratamiento de reemplazo hormonal adecuado (ver sección 4.2).

Trastornos hipofisarios

Se han notificado casos de hipofisitis en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debe supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis, y deben descartarse otras causas. Para hipofisitis sintomática de grado 2 o 3, debe suspenderse la administración de serplulimab e iniciar tratamiento de reemplazo hormonal si fuese necesario. En caso de sospecha de hipofisitis aguda, debe iniciarse el tratamiento con corticosteroides. En caso de hipofisitis de grado 4 potencialmente mortal, la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debe supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas, y deben descartarse otras causas. Para insuficiencia suprarrenal de grado 2, debe suspenderse la administración de serplulimab e iniciar tratamiento de reemplazo hormonal si fuese necesario. En caso de insuficiencia suprarrenal de grado 3 o 4 potencialmente mortal, la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente. Debe monitorizarse continuamente la función de la glándula suprarrenal y los niveles hormonales para verificar que se ha utilizado el tratamiento de reemplazo hormonal adecuado (ver sección 4.2).

Hiperglucemia

Se han notificado casos de hiperglucemia o diabetes mellitus de tipo 1 en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debe supervisarse a los pacientes para verificar el nivel de glucosa y detectar signos y síntomas relacionados. Debe iniciarse el tratamiento de reemplazo con insulina si fuese necesario. En el caso de diabetes mellitus de tipo 1 con mal control de la glucosa en sangre, debe suspenderse la administración de serplulimab e iniciar tratamiento de reemplazo con insulina hasta la mejora de los síntomas. En caso de diabetes mellitus de tipo 1 de grado 4 potencialmente mortal, la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente. Deben monitorizarse continuamente los niveles de glucosa en sangre para verificar que se ha utilizado el tratamiento de reemplazo con insulina adecuado (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas inmunomediadas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas inmunomediadas en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). En el caso de erupción de grado 1 o 2, puede continuarse la administración de serplulimab y puede administrarse tratamiento sintomático o con corticosteroides locales. En el caso de erupción de grado 3, debe suspenderse la administración de serplulimab y debe administrarse tratamiento sintomático o con corticosteroides locales. En el caso de erupción de grado 4, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente (ver sección 4.2).

Pancreatitis inmunomediada

Se han notificado casos de pancreatitis inmunomediada, incluyendo elevaciones de los niveles de amilasa y lipasa en suero y casos mortales, en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debe supervisarse a los pacientes para detectar cambios en la lipasa y la amilasa en suero (al inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento y según esté indicado por la evaluación clínica)

y signos y síntomas clínicos de pancreatitis. Debe suspenderse la administración de serplulimab en caso de incremento de los niveles de amilasa o lipasa en suero de grado 3 o 4 y pancreatitis de grado 2 o 3. En caso de pancreatitis de grado 4 o pancreatitis recurrente de cualquier grado, la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente (ver sección 4.2).

Miocarditis inmunomediada

Se han notificado casos de miocarditis inmunomediada, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibían serplulimab (ver sección 4.8). Debe supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de miocarditis. Las sospechas de miocarditis inmunomediada deben confirmarse con análisis de enzimas miocárdicas y deben descartarse otras causas. En el caso de miocarditis de grado 2, debe suspenderse la administración de serplulimab y debe administrarse tratamiento con corticosteroides. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con serplulimab en pacientes que hayan experimentado miocarditis inmunomediada previamente. Se recomienda una consulta multidisciplinaria antes de reiniciar el tratamiento con serplulimab en pacientes con miocarditis de grado 2 previa, y la decisión debería basarse en varios factores clínicos, incluyendo el grado de recuperación cardíaca, la respuesta oncológica al tratamiento, la disponibilidad de tratamientos oncológicos alternativos y el pronóstico. En el caso de miocarditis de grado 3 o 4, la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente y debe iniciarse el tratamiento con corticosteroides. Una vez se haya establecido el diagnóstico de miocarditis, la administración de serplulimab debe suspenderse o interrumpirse de forma permanente. Deben monitorizarse estrechamente las enzimas miocárdicas y la función cardíaca para detectar cualquier grado de miocarditis (ver sección 4.2).

Uveítis inmunomediada

Si se presentan de forma simultánea uveítis y otras reacciones adversas inmunomediadas, como el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, deben administrarse corticosteroides sistémicos para prevenir la ceguera permanente.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Debido al mecanismo de acción de serplulimab, pueden producirse otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se han observado otras reacciones adversas inmunomediadas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con serplulimab en ensayos clínicos con diferentes niveles de dosis y tipos de tumor: trombocitopenia, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, encefalitis inmunomediada, miastenia gravis y síndrome miasténico (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la miastenia gravis y los síndromes miasténicos (por ejemplo, debilidad muscular y cansarse fácilmente) y aconsejarles que acudan inmediatamente al médico si presentan estos síntomas.

En caso de sospechas de otras reacciones adversas inmunomediadas, debe realizarse una evaluación adecuada para confirmar esta etiología y excluir otras causas. En función de la gravedad de las reacciones adversas, debe suspenderse la administración de serplulimab para reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 que ocurren por primera vez. En el caso de reacciones adversas inmunomediadas de grado 3 recurrentes (excepto endocrinopatías) y reacciones adversas inmunomediadas de grado 4, la administración de serplulimab debe interrumpirse de forma permanente. Puede iniciarse el tratamiento con corticosteroides según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían serplulimab. Debe supervisarse a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de reacciones relacionadas con la perfusión. Los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1 pueden continuar la administración bajo estrecha supervisión. En pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de grado 2, debe reducirse la velocidad de perfusión o interrumpirse el

tratamiento. Puede considerarse el uso de medicamentos antipiréticos y antihistamínicos. El tratamiento con serplulimab puede reanudarse bajo estrecha supervisión cuando las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 2 estén controladas. En el caso de reacciones relacionadas con la perfusión de grado ≥ 3 , debe suspenderse inmediatamente la perfusión, interrumpirse el tratamiento de forma permanente y administrarse el tratamiento adecuado (ver sección 4.2).

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Se excluyó de los ensayos clínicos a pacientes en las siguientes situaciones: enfermedad autoinmunitaria activa o previa documentada, pacientes con tuberculosis activa o hepatitis B o C infección por VIH o pacientes que habían recibido vacunas atenuadas vivas en los 28 días previos a la administración de serplulimab, pacientes con cualquier infección activa que requirió terapia antiinfecciosa sistémica en los 14 días previos a la primera dosis, antecedentes de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial, pacientes con metástasis cerebral activa, antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa (p. ej., infarto de miocardio en los últimos seis meses), antecedentes de hipersensibilidad a otro anticuerpo monoclonal o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la administración de serplulimab.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,98 mmol (o 22,5 mg) de sodio por cada vial de 10 ml, equivalente al 1,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 2,0 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada vial de 10 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Para las instrucciones de dilución y manipulación del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

Tarjeta de información para el paciente

El médico prescriptor debe comentar los riesgos del tratamiento con serplulimab con el paciente. Debe proporcionarse al paciente una tarjeta de paciente con cada prescripción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de HETRONIFLY.

Debe evitarse la utilización de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con serplulimab, debido a su posible interferencia con su actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con serplulimab para tratar las reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/métodos anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deberían usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis de serplulimab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de serplulimab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado que la inhibición de la vía de PD-1 provoca toxicidad embrio-fetal (ver sección 5.3). Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria, y serplulimab es una IgG4; por tanto, tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda utilizar serplulimab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si serplulimab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del parto, disminuyendo a concentraciones bajas en poco tiempo; en consecuencia, no puede excluirse un riesgo para el lactante durante este breve periodo. A partir de entonces, serplulimab podría utilizarse durante la lactancia si está clínicamente indicado.

Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de serplulimab sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de serplulimab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a las posibles reacciones adversas como fatiga (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que serplulimab no les afecta de forma negativa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de serplulimab en combinación con quimioterapia se basa en datos agrupados de 1 343 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (80,2 %), neutropenia (74,5 %), leucopenia (71,6 %), trombocitopenia (53,8 %), náuseas (44,4 %), apetito disminuido (36,0 %), alopecia (33,6 %), hipoproteïnemia (31,3 %), astenia (29,9 %) y vómitos (28,2 %).

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes fueron neutropenia (46,2 %), leucopenia (27,3 %), anemia (25,8 %), trombocitopenia (15,3 %), hiponatremia (6,9 %) y neumonía (5,6 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron trombocitopenia (8,4 %), neumonía (6,6 %), neutropenia (6,0 %), leucopenia (5,9 %), anemia (4,5 %) y neumonitis (3,3 %).

Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (11,5 %), reacciones cutáneas inmunomediadas (7,6 %), hipertiroidismo (7,1 %), enfermedad pulmonar inmunomediada (5,5 %), alteración de la función hepática (3,2 %), nefritis inmunomediada e insuficiencia renal (3,1 %) y colitis inmunomediada (1,6 %).

La administración de serplulimab se suspendió debido a reacciones adversas en el 8,1 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión del tratamiento fueron la neumonitis (1,6 %) y la neumonía (1,3 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias (ver Tabla 2). Salvo que se especifique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por cualquier causa identificados en ensayos en los que 1 343 pacientes

estuvieron expuestos a serplulimab en combinación con quimioterapia. Ver sección 5.1 para obtener información sobre las principales características de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes tratados con serplulimab*

	Serplulimab en combinación con quimioterapia
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	neumonía ^a
Frecuentes	infección del tracto urinario ^b , infección del tracto respiratorio ^c , infección cutánea
Poco frecuentes	shock séptico
Raras	infección gastrointestinal, meningoencefalitis herpética
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia
Frecuentes	prueba de función de coagulación anormal ^d , granulocitopenia, neutropenia febril
Raras	linfadenitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión ^e
Poco frecuentes	reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo ^f , hipertiroidismo ^g , hiperglucemia o diabetes mellitus de tipo 1 ^h
Frecuentes	tiroiditis ⁱ
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal ^j , otro trastorno de tiroides ^k , hipofisitis, prueba de función tiroidea anormal ^l , hipoparatiroidismo
Raras	hiperadrenocorticismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	hiperlipidemia, apetito disminuido, hipoproteinemia, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico ^m , disminución de peso
Frecuentes	hipoglucemia
Raras	lipoproteína anormal
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica ⁿ
Poco frecuentes	Vértigo, encefalitis inmunomediada ^o , neurotoxicidad, infarto cerebral, alteración del gusto, alteración de la memoria
Raras	disfunción motora, miastenia gravis, síndrome miasténico
Trastornos oculares	

Poco frecuentes	visión borrosa, queratitis, conjuntivitis
Trastornos cardiacos	
Muy frecuentes	arritmia ^p
Frecuentes	taquicardia sinusal, defectos de conducción ^q , bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca ^r , troponina aumentada, lesión miocárdica
Poco frecuentes	isquemia miocárdica, derrame pericárdico, miocarditis
Raras	cardiomiopatía
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión, vasculitis, hipotensión
Poco frecuentes	trombosis venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	tos, dolor torácico
Frecuentes	neumonitis ^s , disnea, disfonía, embolia pulmonar
Poco frecuentes	insuficiencia respiratoria
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos
Frecuentes	disfagia, dolor abdominal, flatulencia, trastorno gastrointestinal ^t , estomatitis, dispepsia, boca seca, gastritis
Poco frecuentes	enteritis ^u , pancreatitis inmunomediada, hemorragia gingival, esofagitis, úlcera gástrica
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Frecuentes	gamma-glutamyltransferasa elevada, hiperbilirrubinemia, lesión hepática ^v
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^w , alopecia
Frecuentes	prurito, dermatitis ^x
Poco frecuentes	trastorno de la pigmentación, psoriasis, piel seca, hiperhidrosis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético
Frecuentes	artritis
Raras	miositis ^y
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	presencia de proteínas en orina, creatinina en sangre elevada
Frecuentes	urea en sangre elevada, hematuria, lesión renal ^z
Poco frecuentes	disuria, polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	pirexia, astenia
Frecuentes	malestar, edema
Poco frecuentes	escalofríos
Exploraciones complementarias	

Frecuentes	fosfatasa alcalina en sangre aumentada, mioglobina en sangre elevada, creatinfosfoquinasa en sangre elevada, amilasa elevada
Raras	lipasa elevada

* Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 2 pueden no ser completamente atribuibles a serplulimab solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de otros medicamentos usados en combinación.

Los siguientes términos representan un grupo de acontecimientos relacionados que describen una afección médica en lugar de un único acontecimiento:

- a. Incluye neumonía, absceso pulmonar.
- b. Incluye infección del tracto urinario, bacteriuria asintomática, leucocitos en orina positivos.
- c. Incluye infección del tracto respiratorio superior, faringoamigdalitis, amigdalitis, síndrome pseudogripal, infección del tracto respiratorio inferior.
- d. Incluye tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de tromboplastina parcial activada acortado, razón normalizada internacional disminuida, nivel de protrombina elevado, coagulopatía, hipercoagulación.
- e. Incluye hipersensibilidad a fármaco, reacción relacionada con la perfusión.
- f. Incluye hipotiroidismo, tiotropina en sangre elevada, tiroxina libre disminuida, tiroxina disminuida, hipotiroidismo central, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre disminuida, hipotiroidismo inmunomediado.
- g. Incluye hipertiroidismo, tiotropina en sangre disminuida, tiroxina elevada, triyodotironina elevada, triyodotironina libre elevada, tiroxina libre elevada, hipertiroidismo inmunomediado.
- h. Incluye hiperglucemia, diabetes mellitus de tipo 1, glucosa en sangre elevada, diabetes mellitus de tipo 2, alteración de la glucemia en ayunas, cetoacidosis diabética, cuerpo cetónico en sangre aumentado, alteración de la tolerancia a la glucosa, cetoacidosis, glucosuria.
- i. Incluye trastorno de tiroides, tiroiditis.
- j. Incluye insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido.
- k. Incluye síndrome del enfermo eutiroides, ecografía tiroidea anormal.
- l. Incluye anticuerpo antitiroideo positivo, tiroglobulina aumentada.
- m. Incluye hiponatremia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocloremia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia, hipercalcemia.
- n. Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía inmunomediada.
- o. Incluye encefalitis inmunomediada, encefalitis autoinmune.
- p. Incluye extrasístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, arritmia, extrasístoles ventriculares, arritmia supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia auricular, bradiarritmia, síndrome de repolarización precoz, arritmia ventricular, palpitaciones, electrocardiograma anormal.
- q. Incluye bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo de rama derecha, prolongación del tiempo de conducción auricular, bloqueo de rama izquierda, defecto de conducción intraventricular.
- r. Incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardiopulmonar, prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral aumentada.
- s. Incluye enfermedad pulmonar inmunomediada, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial.
- t. Incluye fistula traqueoesofágica adquirida, hemorragia gastrointestinal, trastorno gastrointestinal, obstrucción intestinal.
- u. Incluye enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis inmunomediada, colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis, duodenitis.
- v. Incluye función hepática anormal, lesión hepática inducida por fármacos, lesión hepática, hepatitis inmunomediada, trastorno hepático inmunomediado **, insuficiencia hepática **.
- w. Incluye erupción, erupción maculopapular, eccema, erupción medicamentosa, eritema, toxicidad cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.
- x. Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis ampollar, dermatitis seborreica.
- y. Incluye miositis **, miositis inmunomediada.

z. Incluye lesión renal aguda, fracaso renal, deterioro renal, lesión renal, enfermedad renal crónica, aclaramiento renal de creatinina disminuido, nefritis inmunomediada.

** Acontecimiento poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Serplulimab se asocia con reacciones adversas inmunomediadas. Los datos de las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se basan en 2 086 pacientes que recibieron serplulimab en monoterapia (n = 292) o en combinación con otros medicamentos (n = 1 794) a nueve dosis (0,3, 1, 3, 10 mg/kg cada 2 semanas, 4,5 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 2 semanas, 300 mg cada 3 semanas, 400 mg cada 4 semanas o 600 mg cada 6 semanas) en diez ensayos clínicos. Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en las secciones 4.2 y 4.4.

Enfermedad pulmonar inmunomediada

Se notificó enfermedad pulmonar inmunomediada en el 4,9 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3, 4 o 5 en el 1,2 %, 0,2 % y 0,3 % de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,40 meses (intervalo: 0,03-34,53 meses). La mediana de la duración fue de 1,76 meses (intervalo: 0,10-13,34 meses). El 2,5 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. La enfermedad pulmonar inmunomediada condujo a la suspensión del tratamiento en el 1,3 % de los pacientes.

Colitis inmunomediada

Se notificó colitis inmunomediada en el 2,0 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,6 % de los pacientes y de grado 5 en < 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,35 meses (intervalo: 0,03-30,55 meses). La mediana de la duración fue de 0,43 meses (intervalo: 0,03-8,94 meses). El 0,7 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. La colitis inmunomediada condujo a la suspensión del tratamiento en el 0,2 % de los pacientes.

Hepatitis inmunomediada

Se notificó hepatitis en el 0,8 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,3 % de los pacientes, de grado 4 en el 0,1 % de los pacientes y de grado 5 en el 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,48 meses (intervalo: 0,36-26,78 meses). La mediana de la duración fue de 0,95 meses (intervalo: 0,10-8,48 meses). El 0,4 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. La hepatitis condujo a la suspensión del tratamiento en el 0,3 % de los pacientes. Se notificó alteración de la función hepática en el 3,7 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,8 % de los pacientes y de grado 4 en el 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,30 meses (intervalo: 0,07-45,31 meses). La mediana de la duración fue de 1,31 meses (intervalo: 0,26-17,54 meses). El 0,5 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. La alteración de la función hepática condujo a la suspensión del tratamiento en el 0,2 % de los pacientes.

Nefritis inmunomediada e insuficiencia renal

Se notificó nefritis inmunomediada e insuficiencia renal en el 3,0 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,3 % de los pacientes y de grado 4 en < 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,83 meses (intervalo: 0,23-17,77 meses). La mediana de la duración fue de 1,48 meses (intervalo: 0,13-17,94 meses). El 0,4 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. La nefritis inmunomediada y la insuficiencia renal condujeron a la suspensión del tratamiento en el 0,2 % de los pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo en el 11,7 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,2 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,83 meses (intervalo: 0,46-34,10 meses). La mediana de la duración fue de 2,73 meses (intervalo: 0,13-29,08 meses). El 6,7 % de los pacientes recibió terapia de reemplazo de la hormona tiroidea. < 0,1 % de los pacientes suspendió el tratamiento con serplulimab debido a hipotiroidismo.

Hipertiroidismo

Se notificó hipertiroidismo en el 6,7 % de los pacientes, y no hubo casos de hipertiroidismo de grado ≥ 3 . La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,73 meses (intervalo: 0,62-31,18 meses). La mediana de la duración fue de 1,45 meses (intervalo: 0,07-17,77 meses). Ningún paciente suspendió el tratamiento con serplulimab debido a hipertiroidismo.

Tiroiditis

Se notificó tiroiditis en el 0,7 % de los pacientes, y no hubo casos de tiroiditis de grado ≥ 3 . La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 6,64 meses (intervalo: 0,99-13,50 meses). La mediana de la duración fue de 1,30 meses (intervalo: 0,56-11,30 meses). El 0,2 % de los pacientes recibió terapia de reemplazo de la hormona tiroidea. Ningún paciente suspendió el tratamiento con serplulimab debido a tiroiditis.

Alteraciones de las glándulas suprarrenales

Se notificaron alteraciones de las glándulas suprarrenales en el 0,5 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 6,24 meses (intervalo: 3,55-21,45 meses). La mediana de la duración fue de 4,60 meses. < 0,1 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Ningún paciente suspendió el tratamiento con serplulimab debido a alteraciones de las glándulas suprarrenales.

Trastornos hipofisarios

Se notificaron trastornos hipofisarios en el 0,8 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 6,72 meses (intervalo: 1,41-20,53 meses). La mediana de la duración fue de 3,25 meses. El 0,2 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Los trastornos hipofisarios condujeron a la suspensión del tratamiento en el 0,1 % de los pacientes.

Diabetes mellitus de tipo 1/hiperglucemia

Se notificó diabetes mellitus de tipo 1/hiperglucemia en el 0,9 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,4 % de los pacientes y de grado 4 en el 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,34 meses (intervalo: 0,69-40,28 meses). La mediana de la duración fue de 3,48 meses (intervalo: 0,53-10,68). El 0,5 % de los pacientes recibió tratamiento de reemplazo con insulina. La diabetes mellitus de tipo 1/hiperglucemia condujo a la suspensión del tratamiento en < 0,1 % de los pacientes.

Reacciones cutáneas inmunomediadas

Se notificaron reacciones cutáneas inmunomediadas en el 7,8 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,8 % de los pacientes, de grado 4 en < 0,1 % de los pacientes y de grado 5 en < 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,96 meses (intervalo: 0,03-30,52 meses). La mediana de la duración fue de 1,56 meses (intervalo: 0,07-19,06 meses). El 1,2 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Las reacciones cutáneas inmunomediadas condujeron a la suspensión del tratamiento en el 0,5 % de los pacientes.

Pancreatitis inmunomediada

Se notificó pancreatitis inmunomediada en el 1,0 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,3 % de los pacientes, de grado 4 en el 0,1 % de los pacientes y de grado 5 en < 0,1 % de los

pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,86 meses (intervalo: 0,23-13,67 meses). La mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,16-10,12 meses). El 0,1 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. La pancreatitis inmunomediada condujo a la suspensión del tratamiento en el 0,2 % de los pacientes.

Miocarditis inmunomediada

Se notificó miocarditis inmunomediada en el 0,7 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,1 % de los pacientes, de grado 4 en < 0,1 % de los pacientes y de grado 5 en el 0,2 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,71 meses (intervalo: 0,26-20,70 meses). La mediana de la duración fue de 0,79 meses (intervalo: 0,30-5,72 meses). El 0,5 % de los pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas. La miocarditis inmunomediada condujo a la suspensión del tratamiento en el 0,3 % de los pacientes.

Uveítis inmunomediada

Se notificó uveítis inmunomediada en < 0,1 % de los pacientes, y fue de grado 1. El tiempo hasta el inicio fue de 6,90 meses. La duración de la uveítis inmunomediada fue de 1,35 meses. El acontecimiento se resolvió para el paciente.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Otras reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas notificadas en pacientes que recibieron serplulimab fueron como se describe a continuación. Se notificaron casos graves o mortales para algunas de estas reacciones adversas.

Sangre y sistema linfático: anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

Sistema nervioso: encefalitis inmunomediada, neuropatía periférica, epilepsia, encefalopatía, neuropatía sensitivomotora periférica.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Cardiovasculares: síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, cardiotoxicidad, troponina aumentada, prueba de función cardíaca anormal.

Respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia respiratoria.

Gastrointestinales: ulceración de la boca, vómitos, proctitis, hemorragia gastrointestinal alta.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, fatiga, pirexia.

Otros: trastorno de angustia, comportamiento anormal, colangitis aguda, sepsis, peritonitis, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinfosfoquinasa en sangre elevada, lactatodeshidrogenasa en sangre elevada, prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral aumentada, colesterol en sangre elevado, desequilibrio electrolítico, enfermedad renal crónica, inflamación del tracto urinario.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en el 1,7 % de los pacientes, incluidos casos de grado 3 en el 0,1 % de los pacientes y de grado 4 en el 0,1 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,74 meses (intervalo: 0,03-34,04 meses). La mediana de la duración fue de 0,07 meses (intervalo: 0,03-6,70 meses). Ningún paciente suspendió el tratamiento con serplulimab debido a reacciones relacionadas con la perfusión.

Anomalías analíticas

Los porcentajes de pacientes que experimentaron un cambio desde los valores iniciales hasta anomalías analíticas de grado ≥ 3 fueron los siguientes: 0,5 % para recuento de plaquetas disminuido, 0,3 % para recuento de neutrófilos disminuido, 0,2 % para creatinfosfoquinasa en sangre elevada, 0,1 % para recuento de leucocitos disminuido y 0,1 % para troponina I aumentada.

Pacientes de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes. Los datos para pacientes ≥ 75 años de edad son demasiado limitados para extraer conclusiones sobre esta población.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, inhibidores de PD-1/PD-L1 (proteína de muerte celular programada 1/ ligando de muerte programada 1).
Código ATC: L01FF12.

Mecanismo de acción

Serplulimab (HLX10) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citocinas. Serplulimab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo sus respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

La ocupación del receptor PD-1 en los linfocitos T periféricos y la habilidad de secretar interleucina-2 (IL-2) in vitro se estudiaron en un ensayo de fase I en el que participaban 29 pacientes de China con tumores sólidos avanzados a los que se administraron inyecciones de dosis únicas y dosis múltiples (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) de serplulimab. El resultado mostró que serplulimab podía mantener de forma estable el estado de saturación de la ocupación del receptor y mantener un bloqueo funcional en el intervalo de dosis entre 0,3 mg/kg y 10 mg/kg cada 2 semanas.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de pulmón microcítico (CPM)

ASTRUM-005: ensayo de fase III aleatorizado en pacientes con CPM en estadio extendido sin tratamiento previo con quimioterapia, en combinación con carboplatino y etopósido

La eficacia de serplulimab en combinación con quimioterapia (carboplatino más etopósido) para el tratamiento de primera línea del CPM-EE se evaluó en el ensayo ASTRUM-005 (NCT04063163), un ensayo clínico de fase III multirregional, aleatorizado y doble ciego. La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de la eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DdR) según lo evaluado por un comité independiente de revisión radiológica (IRRC, por sus siglas en inglés) y el investigador utilizando los criterios RECIST 1.1. El análisis de la variable primaria se realizó en los meses 25 y 33 después del inicio del ensayo clínico. Las pautas de tratamiento del estudio se desenmascararon después de realizar el análisis principal.

El ensayo incluyó a pacientes adultos (18 años de edad o más) con CPM-EE (según el sistema de estadificación del Veterans Administration Lung Study Group [VALG]) que no habían recibido tratamiento sistémico y con un estado funcional del ECOG de 0 o 1. Se excluyó a los pacientes si presentaban metástasis en el sistema nervioso activas o no tratadas; enfermedad autoinmunitaria activa; o administración de medicamentos inmunosupresores sistémicos en los 14 días anteriores a la primera dosis.

Se incluyó a un total de 585 pacientes, que fueron aleatorizados (2:1) a recibir una de las pautas de tratamiento descritas en la Tabla 3. La aleatorización se estratificó por nivel de expresión de PD-L1 (negativo: puntuaciones de proporción tumoral [TPS] < 1 %, positivo: TPS ≥ 1 %, o no evaluable/no disponible, evaluado mediante el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), metástasis cerebrales (sí frente a no) y edad (≥ 65 años frente a < 65 años).

Tabla 3. Pautas de tratamiento intravenoso

Pauta de tratamiento	Inducción (Cuatro ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + carboplatino (AUC = 5, hasta 750 mg) ^b + etopósido (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + carboplatino (AUC = 5, hasta 750 mg) ^b + etopósido (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

^a. Serplulimab se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

^b. Carboplatino y etopósido se administraron hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero.

^c. Etopósido se administró el día 1, 2 y 3 de cada ciclo.

Las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Entre los pacientes incluidos, el 68,5 % eran asiáticos (401 pacientes) y el 31,5 % eran no asiáticos (184 pacientes), de los que todos eran blancos. La mediana de edad fue de 62 años (intervalo: 28-83) con un 39,5 % de los pacientes ≥ 65 años de edad y un 1,9 % de los pacientes ≥ 75 años de edad. El 82,2 % de los pacientes eran hombres. La puntuación del estado funcional del ECOG inicial era 0 (17,6 %) o 1 (82,4 %). El 15,4 % de los pacientes eran positivos para PD-L1 (TPS ≥ 1 %). El 13,2 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales.

En el momento del cierre de la base de datos para el análisis preliminar el 22 de octubre de 2021, cuando se habían observado el 66 % de los acontecimientos de SG predefinidos (aproximadamente 226 acontecimientos definidos, 246 acontecimientos de SG reales), los pacientes tenían una mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia de 12,3 meses. Los resultados de SG, SLP y TRO en el análisis preliminar se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos de eficacia en el análisis principal (fecha de cierre de los datos: 22 de octubre de 2021)

		Grupo A (Serplulimab + carboplatino + etopósido)	Grupo B (Placebo + carboplatino + etopósido)
Número de pacientes		389	196
Variable primaria			
SG	Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Mediana de la SG (meses)	15,4	10,9
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,63 (0,49-0,82)	
	Valor de p	< 0,001	
Variables secundarias			
SLP -IRRC según RECIST 1.1	Mediana de la SLP (meses)	5,7	4,3
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,48 (0,38-0,59)	
TRO confirmada	(%)	67,4 %	58,7 %
Mediana DdR	Meses (IC del 95 %)	5.8 (5.2-7.5)	4.1 (3.0-4.2)

Se realizó un análisis actualizado después del desenmascaramiento con un periodo de seguimiento más prolongado (mediana: 19,7 meses) con fecha de cierre de la base de datos el 13 de junio de 2022, cuando se habían observado el 100 % de los acontecimientos de SG predefinidos (aproximadamente 342 acontecimientos predefinidos, 363 acontecimientos de SG reales). La mediana de la SG fue de 15,8 meses en el grupo de serplulimab y de 11,1 meses en el grupo de placebo. El HR estratificado (IC del 95 %) fue 0,62 (0,50, 0,76). La mediana de la SLP según lo evaluado por el IRRC utilizando los criterios RECIST 1.1 fue de 5,7 meses y de 4,3 meses, respectivamente, con un HR estratificado (IC del 95 %) de 0,47 (0,38, 0,58). Los resultados de eficacia del análisis final fueron consistentes con los del análisis principal. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP del análisis final se presentan en las Figuras 1 y 2.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la SG en la población global del análisis actualizado (ITT) (fecha de cierre de los datos: 13 de junio de 2022)

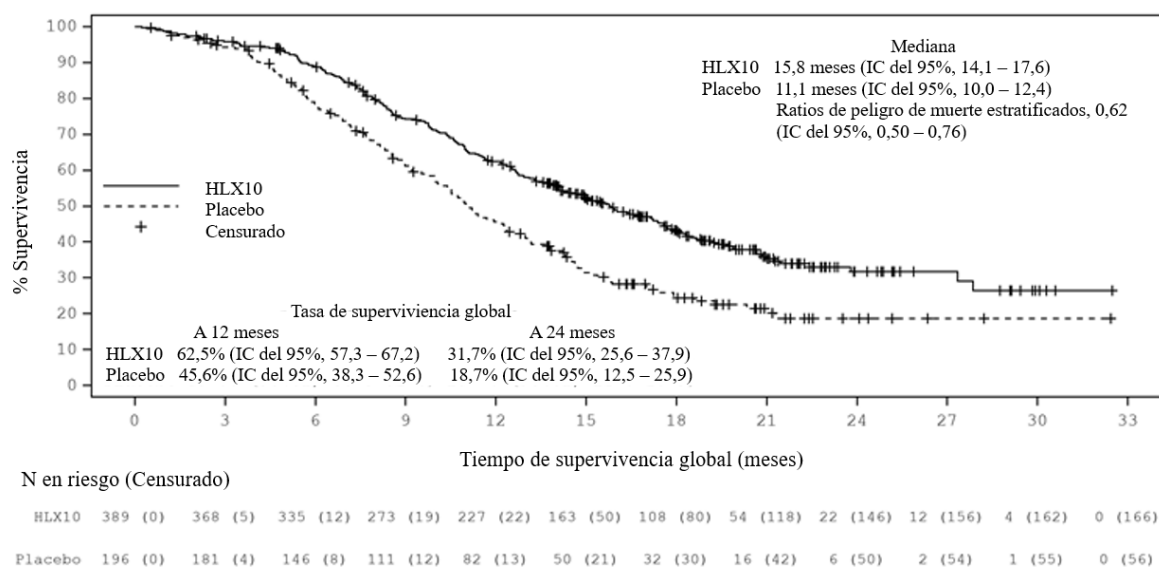
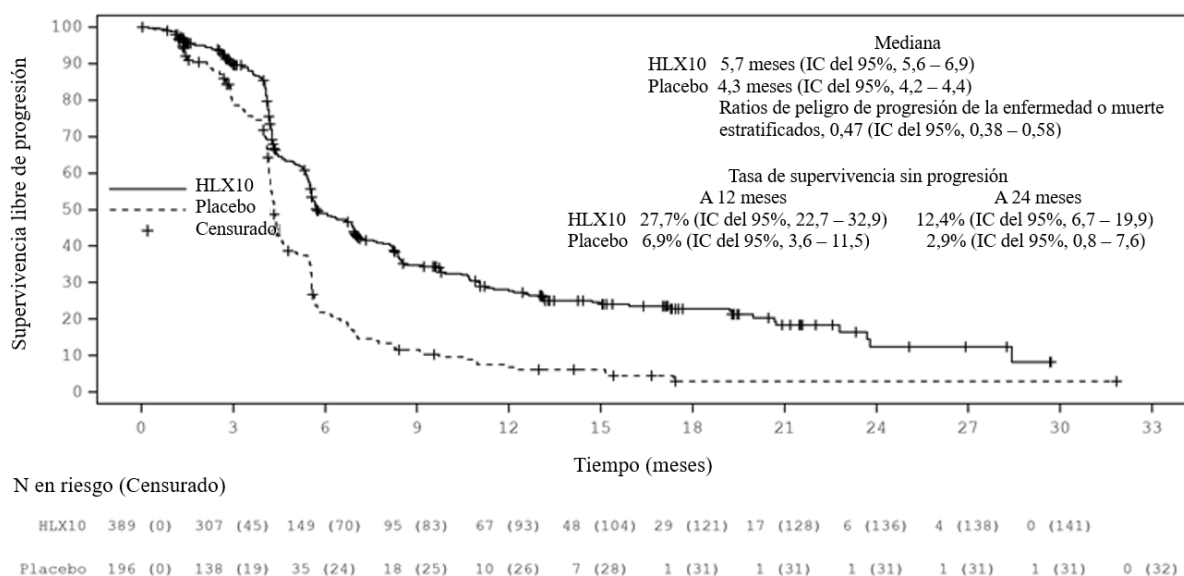


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la SLP (RECIST 1.1) según lo evaluado por el IRRC en la población global del análisis actualizado (ITT) (fecha de cierre de los datos: 13 de junio de 2022)



Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

ASTRUM-002: ensayo de fase III aleatorizado en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia, en combinación con carboplatino y pemetrexed

ASTRUM-002 constó de dos etapas. La etapa I fue una fase inicial de seguridad de un solo brazo diseñada para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia preliminar de serplulimab combinado con bevacizumab y quimioterapia (carboplatino + pemetrexed) como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado. La etapa II fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de tres brazos. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según lo evaluado por un comité independiente de revisión radiológica (IRRC), y la variable secundaria clave de eficacia fue la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias de eficacia

fueron la SLP según lo evaluado por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DdR) según lo evaluado por el IRRC y el investigador conforme a RECIST 1.1.

El ensayo incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años y ≤ 75 años) con CPNM no escamoso en estadio IIIB, IIIC o IV, irresecable o radiológicamente no apto, confirmado histológica o citológicamente, sin mutaciones sensibilizantes de EGFR ni reordenamientos de ALK/ROS1, y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. Se requirió que los pacientes tuvieran ≥ 1 lesión medible según RECIST 1.1 evaluada por el IRRC y un estado funcional ECOG de 0-1.

Se excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunitarias activas o sospechadas, metástasis activas en el SNC y/o meningitis carcinomatosa, o tratamiento previo con inhibidores de puntos de control inmunitario (p. ej., anticuerpos frente a PD-1, PD-L1 o CTLA-4).

Se incluyó a seis sujetos en la etapa I del estudio. Un total de 636 pacientes se incluyó en la etapa II y fue aleatorizado (1:1:1). En el brazo A, los pacientes recibieron serplulimab 4,5 mg/kg, bevacizumab 15 mg/kg, carboplatino (AUC = 5, hasta 800 mg, durante un máximo de cuatro ciclos) y pemetrexed (500 mg/m²) cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes aleatorizados a los brazos B y C recibieron los tratamientos que se muestran en la Tabla 5. La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 medida mediante el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (negativa [CPS<1] frente a positiva [CPS $\geq$ 1] frente a indeterminada), antecedentes de tabaquismo (sí frente a no) y metástasis cerebrales (sí frente a no).

Tabla 5. Pautas de tratamiento intravenoso

Pauta de tratamiento	Inducción (Cuatro ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
B	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + carboplatino (AUC = 5, hasta 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a
C	Placebo (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + carboplatino (AUC = 5, hasta 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	Placebo (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^{a,c}

^a. Serplulimab y pemetrexed se administraron hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

^b. El carboplatino se administró hasta completar 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero.

^c. Se permitió el cruce desde el brazo C para recibir serplulimab 4,5 mg/kg cada 3 semanas y tratamiento con bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas.

Las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Entre los pacientes incluidos, el 100 % eran asiáticos (636 pacientes). La mediana de edad fue de 61 años (intervalo: 27 a 75), el 73,1 % de los pacientes eran varones y la mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o anteriores (66,8 %). El estado funcional ECOG inicial fue 0 (26,9 %) o 1 (73,0 %). El treinta y nueve por ciento presentó expresión tumoral de PD-L1 TPS < 1 % [negativa], el 31 % tenía TPS 1-49 % y el 28 % tenía TPS ≥ 50 %. Un total del 78,0 % de los tumores de los pacientes presentaba expresión positiva de PD-L1 (CPS ≥ 1) y el 18,7 % tenía metástasis cerebrales al inicio. Setenta y nueve sujetos (37,6 %) del brazo C recibieron tratamiento con serplulimab combinado con bevacizumab tras confirmarse la progresión de la enfermedad.

La mediana del seguimiento de la supervivencia fue de 23,1 meses en el análisis principal (cierre de datos: 15 de junio de 2023) y de 45,4 meses en el análisis actualizado (cierre de datos: 07 de agosto de 2025).

Los resultados de SLP, TRO y DdR del análisis principal, y los resultados de SG del análisis actualizado, se resumen en la Tabla 6. Las curvas de Kaplan-Meier de la SLP del análisis principal y de la SG del análisis actualizado se presentan en la Figura 3 y la Figura 4.

Tabla 6. Datos de eficacia en ASTRUM-002

		Grupo B (Serplulimab + carboplatino + pemetrexed)	Grupo C (Placebo + carboplatino + pemetrexed)
Número de pacientes		214	210
Variable primaria			
SLP ¹ -IRRC según RECIST 1.1	Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	130 (60,7 %)	156 (74,3 %)
	Mediana de la SLP (meses, IC del 95 %)	11,0 (8,4; 12,7)	5,6 (4,8; 6,8)
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,55 (0,43-0,69)	
	Valor de p	< 0,0001	
Variables secundarias			
SG ²	Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	132 (61,7 %)	162 (77,1 %)
	Mediana de la SG (meses, IC del 95 %)	26,8 (21,2; 30,9)	20,3 (16,2; 24,6)
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,66 (0,52-0,83)	
TRO confirmada ¹	(%; IC del 95 %)	52,8 % (45,9 %-59,7 %)	27,6 % (21,7 %-34,2 %)

¹Los resultados de SLP y TRO se basan en el análisis intermedio preespecificado con fecha de cierre de datos de 15 de junio de 2023.

²Los resultados de SG se basan en el análisis final con fecha de cierre de datos de 07 de agosto de 2025.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la SLP (RECIST 1.1) según lo evaluado por el IRRC en la población global en el análisis principal (fecha de cierre de los datos: 15 de junio de 2023)

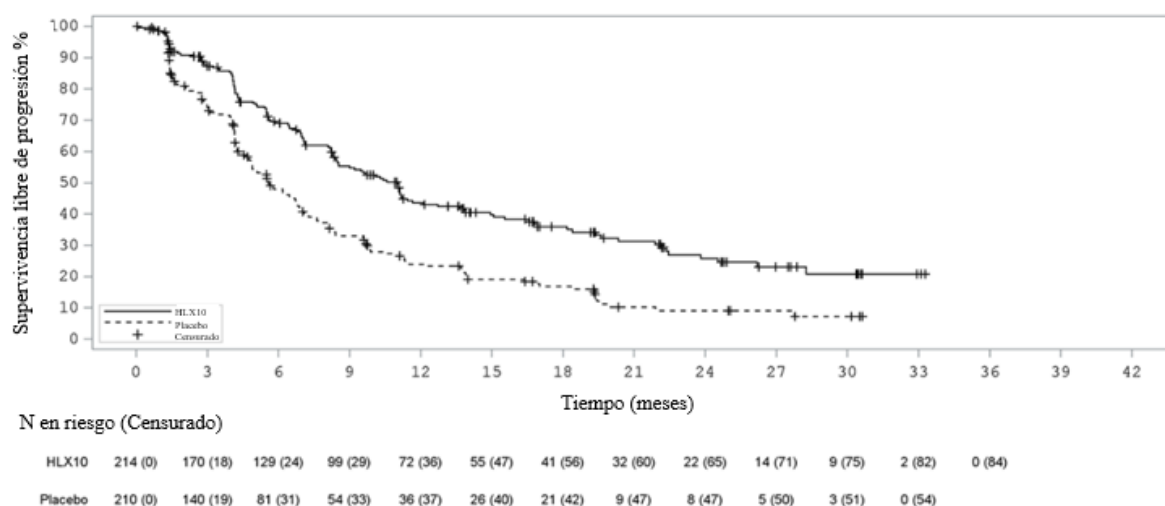
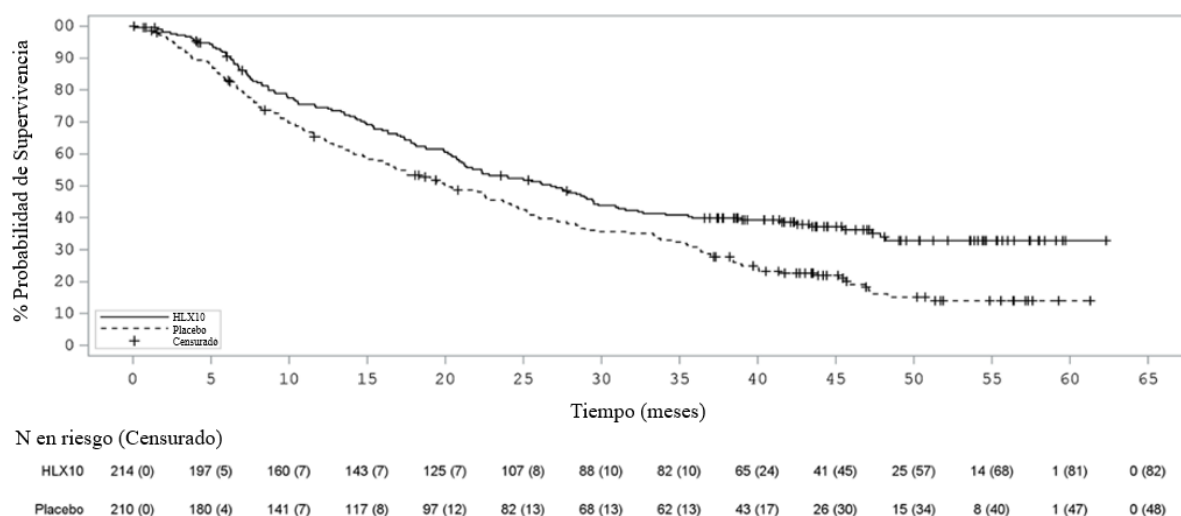


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la SG en la población global en el análisis actualizado (fecha de cierre de los datos: 07 de agosto de 2025)



La Tabla 7 resume los resultados de eficacia de la SLP para los subgrupos de PD-L1 (TPS < 1 %, 1 % ≤ TPS < 50 % y TPS ≥ 50 %) del análisis actualizado.

Tabla 7. SLP evaluada por el IRRC según la expresión de PD-L1 (fecha de cierre de los datos: 07 de agosto de 2025)

	Grupo B (Serplulimab + carboplatino + pemetrexed)		Grupo C (Placebo + carboplatino + pemetrexed)		
Expresión de PD-L1	Acontecimientos/N (%)	Mediana (meses, IC del 95 %)	Acontecimientos/N (%)	Mediana (meses, IC del 95 %)	Cociente de riesgos instantáneos estratificados (IC del 95 %)
TPS < 1 %	59/84 (70,2 %)	8,5 (5,6; 13,9)	51/68 (75,0 %)	6,8 (4,6; 9,8)	0,83 (0,55; 1,26)
1 % ≤ TPS < 50 %	45/64 (70,3 %)	10,3 (8,1; 15,5)	62/73 (84,9 %)	6,9 (5,1; 8,4)	0,63 (0,43; 0,94)
TPS ≥ 50 %	37/62 (59,7 %)	12,1 (9,5; 45,4)	51/62 (82,3 %)	4,4 (4,0; 5,8)	0,36 (0,23; 0,57)

ASTRUM-004: ensayo aleatorizado de fase III en pacientes con CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico que no han recibido quimioterapia previa, en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel.

La eficacia de serplulimab combinado con quimioterapia (carboplatino + nab-paclitaxel) como tratamiento de primera línea del CPNM escamoso se evaluó en el ensayo ASTRUM-004 (NCT04033354), un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y multirregional. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según lo evaluado por un comité independiente de revisión radiológica (IRRC, por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG), la SLP según lo evaluado por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DdR) según lo evaluado por el IRRC y el investigador conforme a RECIST 1.1.

El ensayo incluyó a pacientes adultos (de 18 años o más) con CPNM escamoso en estadio IIIB, IIIC o IV (según la 8.ª edición del American Joint Committee on Cancer), sin mutaciones sensibilizantes de EGFR ni reordenamientos de ALK/ROS1, y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada. Se requirió que los pacientes tuvieran ≥ 1 lesión diana medible según RECIST 1.1, evaluada

por el IRRC, y un estado funcional ECOG de 0-1. Se excluyó a los pacientes que presentaran metástasis activas o no tratadas en el sistema nervioso central, una enfermedad autoinmunitaria activa, o que hubieran recibido medicamentos inmunodepresores sistémicos en los 14 días previos a la primera dosis.

Se incluyó a un total de 537 pacientes, que fueron aleatorizados (2:1) para recibir una de las pautas de tratamiento que se muestran en la Tabla 8. La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 (puntuaciones de proporción tumoral [TPS] $\geq 50\%$, $50\% > \text{TPS} \geq 1\%$, $\text{TPS} < 1\%$, evaluado mediante el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), la población asiática (sí o no) y el estadio del CPNM escamoso (estadio IIIB, IIIC o IV).

Tabla 8. Pautas de tratamiento intravenoso

Pauta de tratamiento	Inducción (Cuatro ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatino (AUC = 5, hasta 750 mg o AUC = 6, hasta 900 mg) ^b	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatino (AUC = 5, hasta 750 mg o AUC = 6, hasta 900 mg) ^b	Placebo ^d

a. Serplulimab se administró hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años.

b. Nab-paclitaxel y carboplatino se administraron hasta completar 4-6 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese primero.

c. Nab-paclitaxel se administró el día 1, 8 y 15 de cada ciclo.

d. Se permitió el cruce desde el grupo B para recibir serplulimab en monoterapia 4,5 mg/kg cada 3 semanas, una vez que los pacientes presentaran la primera progresión de la enfermedad según RECIST 1.1.

Las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Entre los pacientes incluidos, el 66,9 % eran asiáticos (359 pacientes) y el 33,1 % eran no asiáticos (178 pacientes), de los que todos eran blancos. La mediana de edad fue de 63 años (intervalo: 35-86) con un 42,3 % de los pacientes ≥ 65 años y un 5,2 % de los pacientes ≥ 75 años. El 90,9 % de los pacientes eran hombres. La puntuación del estado funcional del ECOG inicial era 0 (16,9 %) o 1 (83,1 %). El 62,2 % de los pacientes eran positivos para PD-L1 (TPS $\geq 1\%$). El 71,7 % de los pacientes estaba en estadio IV. El 13,0 % de los pacientes nunca habían sido fumadores y el 87,0 % de los pacientes eran fumadores actuales o anteriores; el 7,1 % con metástasis cerebral.

En el momento del cierre de la base de datos para el análisis intermedio el 30 de marzo de 2021, los pacientes tenían una mediana del seguimiento de la supervivencia de 8,9 meses. Se realizó un análisis actualizado con un periodo de seguimiento más prolongado (mediana: 31,1 meses) con fecha de cierre de la base de datos de 31 de enero de 2023.

Los resultados de SLP y TRO del análisis intermedio (análisis principal) y los resultados de SG del análisis final se resumen en la Tabla 9. Las curvas de Kaplan-Meier de la SLP del análisis principal y de la SG del análisis final se presentan en la Figura 5 y la Figura 6.

Tabla 9. Datos de la eficacia en ASTRUM-004

	Grupo A (serplulimab + nab-paclitaxel + carboplatino)	Grupo B (placebo + nab-paclitaxel + carboplatino)
Número de pacientes	358	179
Variable primaria		
SLP¹	Número de pacientes con	146 (40,8 %) 93 (52,0 %)

-IRRC según RECIST 1.1	acontecimientos, n (%)		
	Mediana de la SLP (meses, IC del 95 %)	8,3 (6,9, 10,4)	5,7 (5,2, 6,8)
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,55 (0,42, 0,73)	
	Valor de p	< 0,001	
Variables secundarias			
SG ²	Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	196 (54,7 %)	116 (64,8 %)
	Mediana de la SG (meses, IC del 95 %)	22,7 (18,6, 27,4)	18,2 (14,1, 20,6)
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,73 (0,58, 0,93)	
TRO confirmada ¹	(%; IC del 95 %)	52,8 % (47,5, 58,1)	34,6 % (27,7, 42,1)

¹ Los resultados de SLP y TRO se basan en el análisis principal preespecificado con fecha de cierre de datos de 30 de marzo de 2021.

² Los resultados de SG se basan en el análisis final con fecha de cierre de datos de 31 de enero de 2023.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de la SLP (RECIST 1.1) según lo evaluado por el IRRC en la población global en el análisis principal (fecha de cierre de los datos: 30 de marzo de 2021)

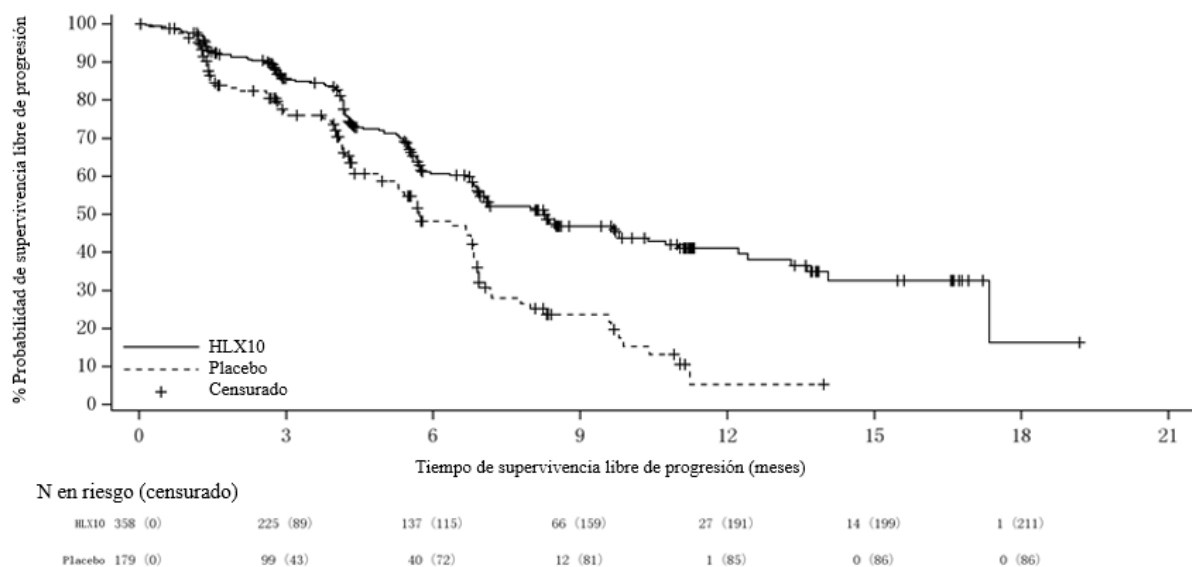
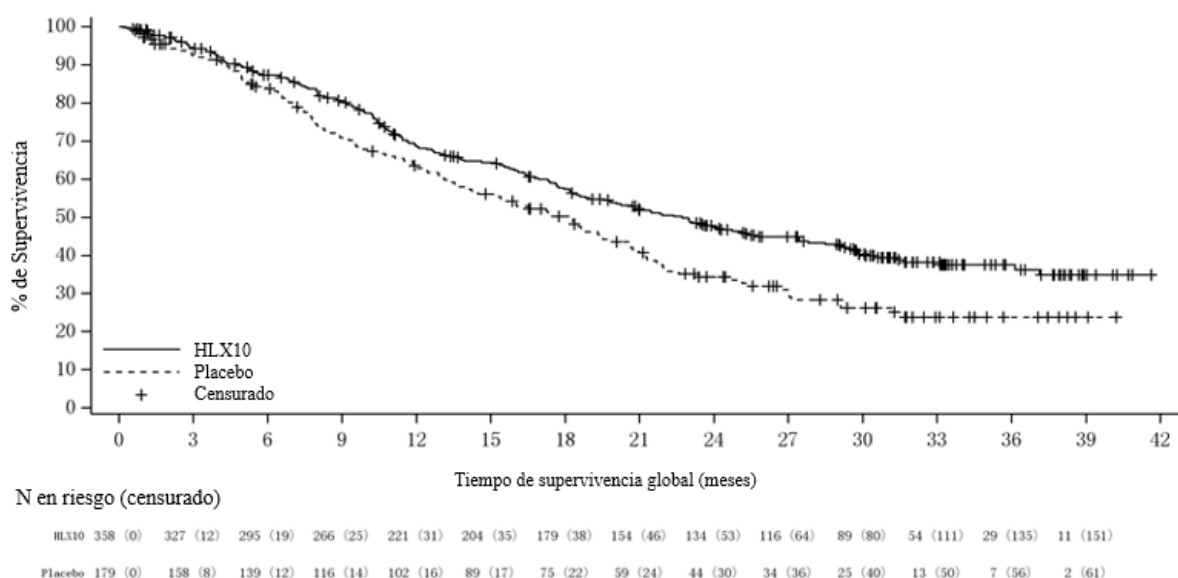


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de la SG en la población global en el análisis final (fecha de cierre de los datos: 31 de enero de 2023)



Los análisis por subgrupos de la SLP en el análisis principal y la SG en el análisis actualizado se realizaron por raza. En pacientes no asiáticos, la mediana de la SLP fue de 4,21 meses (IC del 95 %: 4,11, 5,55) en el grupo de serplulimab frente a 6,41 meses (IC del 95 %: 6,41, 6,83) en el grupo de placebo, con un HR estratificado de 1,10 (IC del 95 %: 0,64, 1,91). La mediana de la SG fue de 16,30 meses (IC del 95 %: 10,64, 19,78) en el grupo de serplulimab frente a 15,41 meses (IC del 95 %: 9,56, 23,29) en el grupo de placebo, con un HR estratificado de 1,04 (IC del 95 %: 0,68, 1,60). En pacientes asiáticos, la mediana de la SLP fue de 9,79 meses (IC del 95 %: 8,28, 13,63) en el grupo de serplulimab frente a 5,72 meses (IC del 95 %: 5,22, 6,90) en el grupo de placebo, con un HR estratificado de 0,44 (IC del 95 %: 0,32, 0,59). La mediana de la SG fue de 27,40 meses (IC del 95 %: 21,82, 31,41) en el grupo de serplulimab frente a 18,37 meses (IC del 95 %: 14,49, 21,26) en el grupo de placebo, con un HR estratificado de 0,62 (IC del 95 %: 0,47, 0,82).

Carcinoma esofágico de células escamosas (CECE)

ASTRUM-007: ensayo de fase III aleatorizado de tratamiento combinado en pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas

La eficacia de serplulimab en combinación con quimioterapia se investigó en ASTRUM-007 (NCT03958890), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas localmente avanzado, irresecable, recurrente o metastásico. Las variables primarias dobles fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independiente de revisión radiológica (IRRC) conforme a RECIST v1.1, y la supervivencia global (SG) en la población con intención de tratar (ITT). Las variables secundarias incluyeron la SLP evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DdR) evaluadas por el IRRC y por el investigador. Los regímenes de tratamiento del estudio se desenmascararon tras el análisis principal.

El ensayo incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años y ≤ 75 años) con carcinoma escamoso de esófago (incluida la unión gastroesofágica) localmente avanzado, recurrente o metastásico a distancia, diagnosticado histológicamente, y sin tratamiento sistémico previo para la recurrencia o la metástasis. Se podía incluir a pacientes con CECE recurrente que hubieran recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante, o quimiorradioterapia concomitante o radioterapia con intención curativa, si el último tratamiento se había administrado más de 6 meses antes de la recaída o la progresión de la enfermedad. Se requirió que los pacientes tuvieran ≥ 1 lesión medible según RECIST 1.1 evaluada por el IRRC, expresión positiva de PD-L1 con CPS ≥ 1 basada en el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y

estado funcional ECOG de 0 o 1. Se excluyó a pacientes con antecedentes de perforación gastrointestinal y/o fistulas en los 6 meses previos a la primera dosis del medicamento del estudio, enfermedades autoinmunitarias activas, metástasis en el SNC o tratamiento previo con anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1.

Un total de 551 pacientes fueron incluidos y aleatorizados (2:1) para recibir uno de los regímenes de tratamiento descritos en la Tabla 10. La aleatorización se estratificó por el nivel de expresión de PD-L1 ($1 \leq \text{CPS} < 10$ frente a $\text{CPS} \geq 10$), la edad (≥ 65 años frente a < 65 años) y el estado tumoral (localmente avanzado frente a metástasis a distancia).

Tabla 10. Pautas de tratamiento intravenoso

Pauta de tratamiento	Inducción (Ciclos de 14 días)	Mantenimiento (Ciclos de 14 días)
A	Serplulimab (3,0 mg/kg) ^a + cisplatino (50 mg/m ²) ^b + 5-fluorouracilo (5-FU, 2400 mg/m ²) ^c	Serplulimab (3,0 mg/kg) ^a
B	Placebo + cisplatino (50 mg/m ²) ^b + 5-FU (2400 mg/m ²) ^c	Placebo

^a. Serplulimab se administró hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años.

^b. El cisplatino se administró hasta completar 8 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero.

^c. 5-FU se administró mediante perfusión intravenosa continua durante 44-48 horas en cada ciclo hasta completar 12 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero.

De los 551 pacientes incluidos, 343 (62,3 %) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS ≥ 5 . Entre estos 343 pacientes, todos eran asiáticos. La mediana de edad fue de 64 años (intervalo: 34-75), con un 48,4 % de pacientes ≥ 65 años. El 85,7 % de los pacientes eran varones. La puntuación del estado funcional ECOG inicial fue 0 (26,2 %) o 1 (73,8 %). El 70,3 % de los pacientes presentaba CPS ≥ 10 . El 14,0 % de los pacientes tenía enfermedad localmente avanzada. El 34,7 % de los pacientes había recibido tratamiento antineoplásico previo, incluida cirugía, radioterapia y tratamiento antineoplásico sistémico, antes de su inclusión en este estudio.

En el momento del cierre de la base de datos para el análisis intermedio el 15 de abril de 2022, los pacientes tenían una mediana del seguimiento de la supervivencia de 14,9 meses. Para todos los pacientes incluidos en este estudio, la mediana de la SLP evaluada por el IRRC según RECIST 1.1 fue de 5,8 (IC del 95 %: 5,7; 6,9) meses en el grupo de serplulimab y de 5,3 (IC del 95 %: 4,3; 5,6) meses en el grupo placebo, respectivamente, con un HR estratificado (IC del 95 %) de 0,60 (0,48; 0,75). La mediana de la SG fue de 15,3 (IC del 95 %: 14,0; 18,6) meses en el grupo de serplulimab y de 11,8 (IC del 95 %: 9,7; 14,0) meses en el grupo placebo. El HR estratificado (IC del 95 %) fue de 0,68 (0,53; 0,87).

Se realizó un análisis actualizado después del desenmascaramiento con un periodo de seguimiento más prolongado (mediana: 24,3 meses) con fecha de cierre de la base de datos de 09 de enero de 2023, que mostró resultados de eficacia coherentes con los del análisis provisional. Los resultados de eficacia del análisis actualizado (fecha de cierre: 9 de enero de 2023) para pacientes con CPS ≥ 5 del análisis se resumen en la Tabla 11. Las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global del análisis actualizado en pacientes con un CPS ≥ 5 se presentan en la Figura 7 y la Figura 8.

Tabla 11. Datos de eficacia del análisis actualizado para pacientes con CPS ≥ 5 (fecha de cierre de los datos: 09 de enero de 2023)

		Grupo A (Serplulimab + cisplatino + 5-FU)	Grupo B (Placebo + cisplatino + 5-FU)
Número de pacientes		230	113
Variables primarias dobles			
SLP - IRRC según RECIST 1.1	Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	154 (67,0 %)	84 (74,3 %)
	Mediana de la SLP (IC del 95 %) (meses)	6,9 (5,7; 8,1)	5,3 (4,1; 5,8)
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,57 (0,43; 0,75)	
SG	Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	144 (62,6 %)	89 (78,8 %)
	Mediana de la SG (IC del 95 %) (meses)	16,5 (13,8; 19,5)	10,7 (8,7; 13,9)
	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,60 (0,46; 0,79)	
Variables secundarias			
TRO confirmada	% (IC del 95 %)	65,2 % (58,7 %, 71,4 %)	39,8 % (30,7 %, 49,5 %)

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de la SLP (RECIST 1.1) según lo evaluado por el IRRC en pacientes con un CPS ≥ 5 en el análisis actualizado (fecha de cierre de los datos: 9 de enero de 2023)

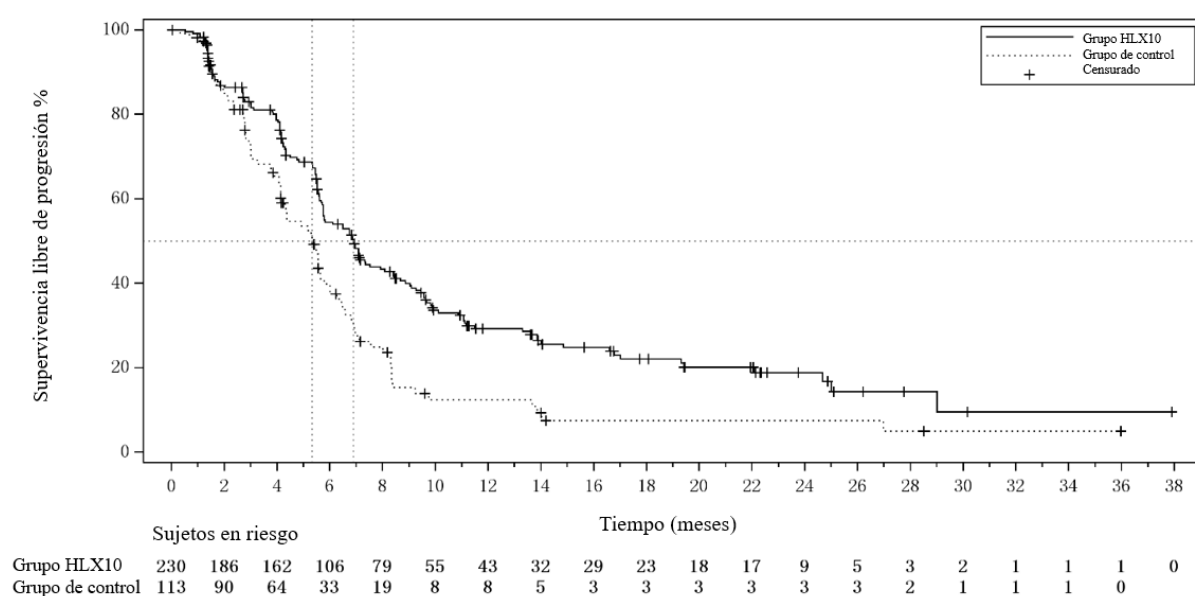
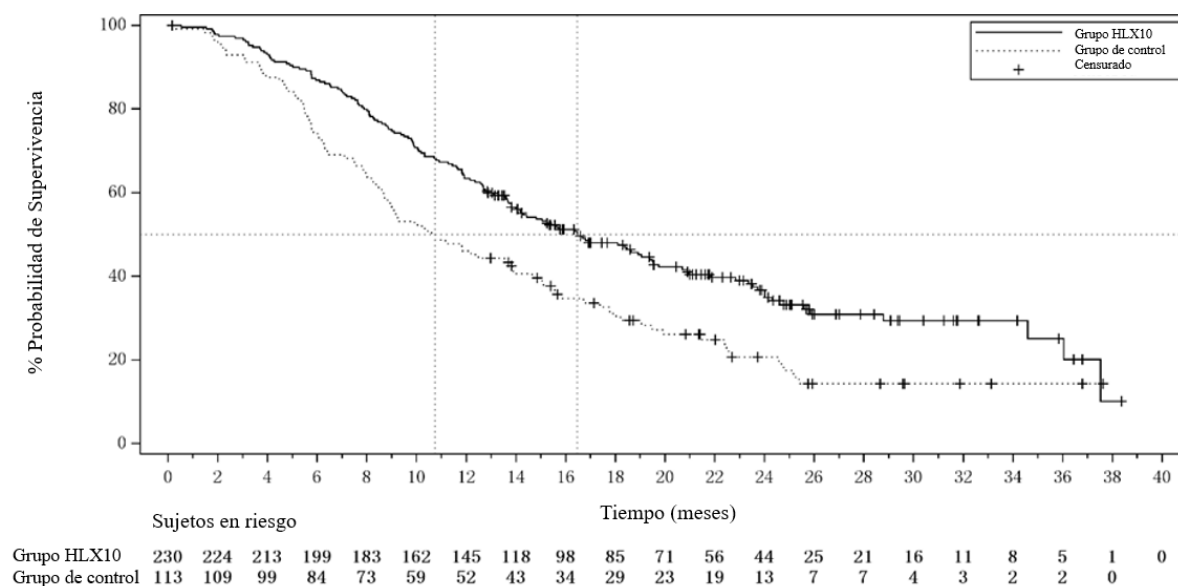


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de la SG en pacientes con un CPS ≥ 5 en el análisis actualizado (fecha de cierre de los datos: 9 de enero de 2023)



Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de serplulimab se evaluó en 1 795 pacientes evaluables en 5 estudios clínicos con dosis que oscilaban entre 0,3 mg/kg cada 2 semanas (C2S) y 10 mg/kg C2S, incluidas las pautas aprobadas y propuestas como monoterapia o en combinación con otros fármacos antineoplásicos.

Entre todos los pacientes evaluables, 82 (4,6 %) pacientes dieron positivo en anticuerpos contra el fármaco (ADA) en alguna visita, y 70 (3,9 %) pacientes tuvieron respuestas de ADA emergentes del tratamiento (TE-ADA), definidas como al menos un ADA positivo tras el valor basal. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (NAb) contra el serplulimab en el 0,2 % (3/1795) de los pacientes.

No se observaron pruebas del impacto de la ADA en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos ASTRUM-005, ASTRUM-002, ASTRUM-007 y ASTRUM-004, de los 1 343 pacientes del grupo de serplulimab en la población global, 637 (47,4 %) tenían ≥ 65 años. No se observaron diferencias globales en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Los datos para pacientes ≥ 75 años de edad son demasiado limitados para extraer conclusiones sobre esta población.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios con serplulimab en todos los grupos de la población pediátrica para neoplasias malignas (excepto del tejido hematopoyético y linfóide) (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se investigó la farmacocinética de serplulimab en un análisis de farmacocinética poblacional (popFC) que incluyó a 2 110 pacientes con diferentes tipos de cáncer (incluidos CECE, CPM y CPNM) y otros

tipos de tumores sólidos procedentes de 11 estudios. Los pacientes recibieron serplulimab por vía intravenosa en monoterapia o como tratamiento de combinación en un intervalo de dosis de 0,3 a 10 mg/kg cada 2 semanas, 4,5 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 2 semanas, 300 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 4 semanas. La FC se describió utilizando un modelo bicompartimental con aclaramiento (CL) dependiente del tiempo. La variabilidad interindividual (coeficiente de variación, CV) oscila entre el 16,3 % y el 54,3 %. La concentración mínima media observada (CV) en estado estacionario oscila entre 44,2 µg/ml (34,7 %) y 60,7 µg/ml (30,3 %) en todos los tipos de tumor.

Absorción

Serplulimab se administra por vía intravenosa y por lo tanto su biodisponibilidad es inmediata y completa. Por el momento no se han investigado otras vías de administración.

Distribución

Sobre la base de un análisis de popFC, el volumen de distribución de serplulimab se sitúa aproximadamente en el intervalo de 6,17 l a 6,46 l.

Biotransformación

Todavía no se ha caracterizado la ruta metabólica de serplulimab. Se espera que serplulimab sea catabolizado en péptidos de pequeño tamaño y aminoácidos por los procesos generales de degradación de las proteínas.

Eliminación

Sobre la base de un análisis de popFC, el aclaramiento (CL) de serplulimab después de la primera dosis se sitúa entre 0,171 l/día y 0,211 l/día. El aclaramiento disminuye a lo largo del tiempo hasta un máximo del 8,8 % (CV 34,1 %) y tarda 221 días en alcanzar la mitad del efecto máximo. La semivida en estado estacionario se sitúa entre 25,0 y 31,2 días.

Linealidad/falta de linealidad

Serplulimab mostró una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 0,3 a 10 mg/kg cada 2 semanas (incluyendo dosis fijas no basadas en el peso de 200 mg cada 2 semanas, 300 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 4 semanas) después de dosis únicas y de dosis múltiples.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios específicos en poblaciones especiales. Un análisis de popFC sugirió que no hay diferencias en el aclaramiento sistémico total de serplulimab en función de la edad (23-83 años), la raza (n = 265 blancos y n = 1 845 asiáticos) y la puntuación del estado funcional del ECOG (0 o 1). El aclaramiento de serplulimab aumentó al aumentar el peso corporal.

Insuficiencia renal

No se observó ningún efecto en la creatinina o el aclaramiento de creatinina (CRCL) (Cockcroft-Gault) en el CL de serplulimab en un análisis de popFC en pacientes con insuficiencia renal leve (CRCL = 60-89 ml/min; n = 917), moderada (CRCL = 30-59 ml/min; n = 216) y grave (CRCL = 15-29 ml/min; n = 1), y en pacientes con función renal normal (CRCL ≥ 90 ml/min, n = 973). No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave para indicar recomendaciones de dosis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se observó ningún efecto en los niveles de ALT, AST o bilirrubina total en el CL de serplulimab en un análisis de popFC en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o

bilirrubina > 1 a $1,5 \times \text{LSN}$ y cualquier AST; $n = 279$) y moderada (bilirrubina $> 1,5$ a $3 \times \text{LSN}$ y cualquier AST; $n = 4$), y en pacientes con función hepática normal (bilirrubina $\leq \text{LSN}$ y AST $\leq \text{LSN}$; $n = 1\ 819$). No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada para indicar recomendaciones de dosis. No se ha estudiado serplulimab en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina $> 3 \times \text{LSN}$ y cualquier AST) (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En el estudio sobre toxicidad a dosis repetidas realizado en monos cynomolgus a los que se administró el medicamento durante 31 semanas, se observó una alta incidencia de infiltración celular mononuclear perivascular en el plexo coroideo cerebral relacionada con la farmacología a dosis de 100 mg/kg. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en el estudio de toxicidad de 31 semanas fue 50 mg/kg/semana, que condujo a una exposición 36 veces (calculada según AUC_{0-1}) la exposición en seres humanos a una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva.

Se cree que la vía de PD-1/PD-L1 está implicada en el mantenimiento de la tolerancia al feto a lo largo del embarazo. En modelos murinos de embarazo se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1 interrumpe la tolerancia al feto e incrementa la pérdida del feto.

Se evaluó la toxicidad reproductiva y la toxicidad para el desarrollo de dos anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 en monos cynomolgus, y ambos mostraron causar alumbramiento prematuro, pérdida del feto y muerte prematura neonatal cuando se administraron a animales hembra en gestación.

En consecuencia, los riesgos potenciales de administrar serplulimab durante el embarazo incluyen el incremento de las tasas de aborto o parto de feto muerto. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a serplulimab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmunitaria normal, y se han notificado alteraciones inmunomediadas en ratones *knockout* PD-1.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial genotóxico o carcinogénico de serplulimab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Monohidrato de ácido cítrico (para el ajuste del pH)

Citrato sódico (E331) (para el ajuste del pH)

Cloruro de sodio

Manitol (E421)

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en la sección 6.6. HETRONIFLY no se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

3 años.

Solución diluida

Desde el punto de vista microbiológico, el producto, una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. La solución diluida no debe congelarse. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento para su utilización y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Este periodo de 24 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Si se refrigeran, se debe dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado en un vial de 10 ml de vidrio de tipo I transparente con un tapón de caucho de butilo y tapa de combinación aluminio-plástico que contiene 100 mg de serplulimab.

Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y administración

- Debe garantizarse la manipulación aséptica durante la preparación de la perfusión.
- No agitar el vial.
- Atemperar el vial hasta que alcance la temperatura ambiente (igual o inferior a 25 °C).
- Debe inspeccionarse visualmente el producto para la detección de partículas o cambios de color antes de la administración. El concentrado es una solución de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Confirmar la dosis del producto y calcular el volumen requerido de HETRONIFLY.
- Extraer el volumen necesario de solución inyectable de cloruro de sodio a una concentración de 9 mg/ml (0,9 %) correspondiente al volumen del producto en la perfusión de la bolsa intravenosa objetivo utilizando una jeringa estéril y desechar.
- Usar una jeringa para extraer el volumen requerido de HETRONIFLY del vial e inyectar en la solución inyectable de cloruro de sodio a una concentración de 9 mg/ml (0,9 %) para preparar una solución diluida con una concentración final de 1,0 a 8,0 mg/ml. Mezclar suavemente la perfusión por rotación manual.
- Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa utilizando un equipo de perfusión estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas de 0,2 a 5,0 μ m o añadir un filtro de línea.
- Ajustar la velocidad de perfusión inicial a 100 ml por hora (se recomienda una tasa de 25 gotas por minuto). La velocidad de perfusión puede ajustarse si se producen reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.2). Si no se produce ninguna reacción adversa relacionada con la perfusión en la primera perfusión, la duración de las administraciones posteriores puede reducirse a 30 minutos (± 10 minutos).
- Desde el punto de vista microbiológico, el producto, una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. La solución diluida no debe congelarse. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida puede conservarse durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Este periodo de 24 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Si se refrigeran, se debe dejar que

los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso (ver sección 6.3).

- Tras la administración de la perfusión, purgar la vía con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) a una concentración del 0,9 % de conformidad con el procedimiento de intervención rutinario del hospital.
- No se deben administrar simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.
- Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en el archivo del paciente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1870/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03 febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S)
Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS
LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC deberá garantizar que en cada Estado miembro en el que se comercialice HETRONIFLY, todos los pacientes/cuidadores que usen HETRONIFLY reciben el material informativo para el paciente.

• **Composición del paquete de material informativo:**

- Resumen de las características del producto/prospecto (se proporcionará voluntariamente)
- Tarjeta de paciente

• **Riesgos cubiertos por el material informativo:**

- Reacciones adversas inmunomediadas
- Reacciones a la perfusión graves

El material informativo incluye información sobre los signos y síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas y las reacciones relacionadas con la perfusión, así como orientación sobre la importancia de la supervisión de los pacientes y el manejo de estos acontecimientos. Este material se distribuirá a los profesionales sanitarios pertinentes como un paquete, y los pacientes recibirán sus materiales a través del profesional sanitario.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión
serplulimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 10 mg de serplulimab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: monohidrato de ácido cítrico, citrato sódico, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

100 mg/10 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1870/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrado estéril
serplulimab
Vía IV después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión serplulimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que lleve la tarjeta de paciente con usted durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es HETRONIFLY y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar HETRONIFLY
3. Cómo usar HETRONIFLY
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de HETRONIFLY
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es HETRONIFLY y para qué se utiliza

HETRONIFLY es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo serplulimab. Es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína diseñada para reconocer y atacar una diana específica que se encuentra en el organismo llamada receptor de muerte programada 1 (PD-1), que se encuentra en la superficie de los linfocitos T y B (tipos de leucocitos que forman parte del sistema inmunitario, la defensa natural del organismo). Cuando el PD-1 es activado por las células de cáncer, puede inhibir la actividad de los linfocitos T. Al bloquear el PD-1, HETRONIFLY evita la inhibición de sus linfocitos T, lo que ayuda a su sistema inmunitario a combatir el cáncer.

HETRONIFLY se utiliza para tratar a pacientes adultos con

- cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) que no ha recibido tratamiento con anterioridad.
- cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que no presenta alteraciones en genes denominados EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), ALK (cinasa del linfoma anaplásico) o ROS1 (oncogén 1 c-ros).
- cáncer de pulmón no microcítico escamoso que no puede extirparse mediante cirugía (irresecable), localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del organismo.
- carcinoma esofágico de células escamosas (CECE) que no puede extirparse mediante cirugía (irresecable) o se ha extendido a otras partes del organismo.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona HETRONIFLY o por qué se le ha prescrito este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

HETRONIFLY se administrará en combinación con quimioterapia. Es importante que también lea los prospectos de la quimioterapia específica que vaya a recibir. Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre estos medicamentos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar HETRONIFLY

No use HETRONIFLY

Si es alérgico a serplulimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si no está seguro de si es alérgico, consulte a su médico o enfermero antes de usar HETRONIFLY.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar HETRONIFLY si tiene:

- una enfermedad autoinmunitaria (una enfermedad en la que el sistema inmunitario ataca a sus propias células)
- problemas hepáticos
- daño renal
- problemas pulmonares o problemas para respirar
- se ha sometido a un trasplante de órgano
- ha tenido una reacción alérgica a otros medicamentos para el cáncer que funcionan de la misma manera (tratamientos con anticuerpos monoclonales)

Si cualquiera de las situaciones anteriores le aplica (o no está seguro), consulte con su médico antes de usar HETRONIFLY.

Cuando se le administra HETRONIFLY, usted puede tener algunos efectos adversos graves (ver sección 4).

Si presenta alguna de las siguientes afecciones, llame o consulte a su médico de inmediato. Su médico puede darle otros medicamentos que previenen complicaciones más graves y le ayuden a reducir sus síntomas. Su médico podría suspender la siguiente dosis de HETRONIFLY o interrumpir su tratamiento con HETRONIFLY.

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- inflamación de los pulmones: los síntomas pueden incluir nueva aparición o empeoramiento de tos, falta de aliento o dolor torácico
- inflamación del hígado o los conductos biliares: los síntomas pueden incluir náuseas o vómitos, disminución de la sensación de apetito, dolor en el lado derecho del estómago, amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos, adormecimiento, orina oscura o sangrado o aparición de hematomas con mayor facilidad de lo habitual
- inflamación de los intestinos: los síntomas pueden incluir diarrea o defecar con mayor frecuencia de lo habitual, o deposiciones de color negro, alquitranosas o pegajosas con presencia de sangre o moco, dolor de estómago intenso o dolor a la palpación
- inflamación de los riñones: los síntomas pueden incluir una reducción en la cantidad de orina que expulsa
- inflamación de la piel: los síntomas pueden incluir erupción, picor, aparición de ampollas en la piel o úlceras en la boca o en otras superficies húmedas
- inflamación de glándulas (especialmente de la tiroides, glándula suprarrenal, pituitaria y páncreas): los síntomas pueden incluir frecuencia cardíaca acelerada, cansancio extremo, ganancia de peso o pérdida de peso, mareo o pérdida de conocimiento, pérdida del pelo, sensación de frío, estreñimiento, cefalea que no remite o dolores de cabeza inusuales, dolor abdominal, náuseas y vómitos
- diabetes de tipo 1: los síntomas pueden incluir azúcar en sangre elevado, sentir mayor apetito o sed de lo habitual, orinar con mayor frecuencia de lo habitual, respiración rápida y profunda, confusión, o un olor dulce del aliento, un sabor dulce o metálico en la boca o un olor diferente de la orina o el sudor
- reacciones relacionadas con la perfusión: los síntomas pueden incluir escalofríos o temblores, picor o erupción, rubefacción, falta de aliento o sibilancia, mareo o fiebre
- inflamación del músculo cardíaco: los síntomas pueden incluir dolor torácico, falta de aliento o latido cardíaco irregular

- inflamación o problemas de los músculos: los síntomas pueden incluir dolor muscular, o debilidad muscular o fatiga rápida
- inflamación del cerebro (encefalitis): los síntomas pueden incluir crisis convulsivas, cefalea, fiebre, escalofríos, vómitos, confusión y problemas de memoria
- inflamación de los ojos, que puede incluir cambios en la visión
- bajo recuento de plaquetas: los síntomas pueden incluir sangrado (sangrado de nariz o encías) y/o hematomas

Niños y adolescentes

HETRONIFLY no está recomendado para personas menores de 18 años de edad. Esto se debe a que no hay información disponible sobre cómo funciona en este grupo de edad.

Otros medicamentos y HETRONIFLY

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de plantas y los medicamentos sin receta.

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos que debiliten su sistema inmunitario, por ejemplo derivados de la cortisona, como la prednisona. Estos medicamentos pueden interferir en el modo en el que funciona HETRONIFLY. Sin embargo, una vez que esté en tratamiento con HETRONIFLY, su médico puede administrarle corticosteroides para reducir los posibles efectos adversos de HETRONIFLY. También pueden administrársele corticosteroides antes de recibir HETRONIFLY en combinación con quimioterapia para prevenir y/o tratar las náuseas, los vómitos y otros efectos adversos causados por la quimioterapia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No use HETRONIFLY si está embarazada, a menos que su médico se lo recomiende específicamente. HETRONIFLY puede dañar a su feto.

Lactancia

Se desconoce si serplulimab pasa a la leche materna. Usted y su médico decidirán si usted debería dar el pecho después de recibir serplulimab.

Conducción y uso de máquinas

HETRONIFLY puede ocasionar fatiga y otras reacciones adversas. No conduzca ni use máquinas después de recibir HETRONIFLY a no ser que esté seguro de encontrarse bien.

HETRONIFLY contiene sodio

Este medicamento contiene 22,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 10 ml. Esto equivale al 1,1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

HETRONIFLY contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 2,0 mg de polisorbato 80 en cada vial de 10 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar HETRONIFLY

Usted recibirá tratamiento con HETRONIFLY en un hospital o una clínica, bajo la supervisión de un médico experimentado.

La dosis recomendada de HETRONIFLY es

- 4,5 mg por kg de peso corporal cada 3 semanas para el cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido y el cáncer de pulmón no microcítico.
- 3 mg por kg de peso corporal cada 2 semanas para el carcinoma esofágico de células escamosas.

Su médico le administrará HETRONIFLY en forma de perfusión (gotero) en una vena. La primera perfusión se administra a lo largo de aproximadamente 1 hora. Las siguientes perfusiones tienen una duración aproximada de 30 minutos.

Si usa más HETRONIFLY del que debe

No hay información sobre sobredosis con serplulimab. Este medicamento es administrado por un profesional experimentado. La probabilidad de sobredosis es baja. En caso de sobredosis, se le supervisará estrechamente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Su médico iniciará el tratamiento adecuado.

Si falta a alguna cita para recibir HETRONIFLY

Es muy importante que no se salte ninguna dosis de este medicamento. Si falta a una cita, llame a su médico inmediatamente para reprogramar su cita.

Si interrumpe el tratamiento con HETRONIFLY

Interrumpir el tratamiento puede interrumpir el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con HETRONIFLY salvo que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Sea consciente de la importancia de los síntomas de inflamación.

HETRONIFLY actúa sobre su sistema inmunitario y podría causar inflamación en alguna parte de su cuerpo. Esto podría causar un daño grave a su cuerpo. Algunas afecciones inflamatorias podrían ser potencialmente mortales y requerir tratamiento o la retirada de HETRONIFLY (ver sección 2).

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas graves. Pueden ser signos de una afección grave, posiblemente mortal. Recibir tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas se agraven.

- inflamación de los pulmones (*frecuente*): los síntomas pueden incluir nueva aparición o empeoramiento de tos, falta de aliento o dolor torácico
- inflamación del hígado o los conductos biliares (*frecuente*): los síntomas pueden incluir náuseas o vómitos, disminución de la sensación de apetito, dolor en el lado derecho del estómago, amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos, adormecimiento, orina oscura o sangrado o aparición de hematomas con mayor facilidad de lo habitual
- inflamación de los intestinos (*poco frecuente*): los síntomas pueden incluir diarrea o defecar con mayor frecuencia de lo habitual, o deposiciones de color negro, alquitranosas o pegajosas con presencia de sangre o moco, dolor de estómago intenso o dolor a la palpación
- inflamación del páncreas (*poco frecuente*): los síntomas pueden incluir dolor abdominal, náuseas y vómitos
- inflamación del músculo cardíaco (*poco frecuente*): los síntomas pueden incluir dolor torácico, falta de aliento o latido cardíaco irregular
- miastenia gravis y síndromes miasténicos (*raro*): los síntomas pueden incluir debilidad muscular y cansarse fácilmente.

Otros efectos adversos

Informe a su médico si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos que se han notificado en ensayos clínicos con pacientes que recibían HETRONIFLY en combinación con quimioterapia:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- infección del pulmón (neumonía)
- disminución del número de glóbulos blancos (leucocitos, neutrófilos, linfocitos), glóbulos rojos (anemia) o plaquetas (trombocitopenia)
- reducción de la actividad de la glándula tiroidea (puede causar cansancio o aumento de peso) o hiperactividad de la glándula tiroidea
- análisis de sangre con niveles elevados de glucosa (hiperglucemia o diabetes mellitus de tipo 1)
- análisis de sangre con niveles elevados de ácido úrico (hiperuricemia) o lípidos (hiperlipidemia)
- análisis de sangre con niveles anómalos de electrolitos (potasio, sodio, calcio, magnesio, fosfato o cloruro)
- análisis de sangre con niveles bajos de proteínas (hipoproteïnemia)
- apetito disminuido
- pérdida de peso
- problemas para dormir
- ritmo cardíaco anómalo
- tos
- dolor torácico
- náuseas
- estreñimiento
- diarrea
- vómitos
- niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa)
- erupción
- pérdida de pelo
- dolor en los músculos y en los huesos
- presencia de proteínas en la orina
- fiebre
- debilidad
- aumento del nivel de creatinina en la sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- infección del tracto urinario
- infección de las vías respiratorias o del tracto respiratorio
- infección cutánea
- resultado anormal en la prueba de función de coagulación
- disminución del número de glóbulos blancos (granulocitos)
- número bajo de glóbulos blancos con fiebre
- reacción relacionada con la perfusión
- inflamación de la glándula tiroidea
- nivel bajo de azúcar en la sangre
- mareo, cefalea, alteración de la sensibilidad (parestesia), daño del sistema nervioso periférico que provoca entumecimiento
- un ritmo cardíaco regular en el que el corazón late más rápidamente de lo normal, latido cardíaco lento, defectos de conducción, insuficiencia cardíaca, aumento del nivel de troponina, lesión miocárdica
- presión arterial alta o baja, inflamación de los vasos sanguíneos

- falta de aire, un coágulo de sangre (normalmente procedente de una vena de la pierna) viaja a los pulmones y bloquea una arteria, dificultad para hablar
- inflamación de la mucosa bucal, indigestión, dificultad para tragar, distensión o dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, boca seca, inflamación del estómago
- aumento del nivel de gamma-glutamyltransferasa en la sangre
- aumento de la bilirrubina en sangre (producto de degradación de la hemoglobina)
- picor, inflamación de la piel
- inflamación de la articulación
- presencia de glóbulos rojos en la orina, lesión renal
- aumento del nivel de urea en la sangre
- malestar general, hinchazón
- aumento del nivel de fosfatasa alcalina, mioglobina, creatinfosfoquinasa o amilasa en la sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- infección grave
- reacción anafiláctica
- disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales
- prueba de función tiroidea anormal, otro trastorno tiroideo, inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, disminución de la actividad de las glándulas paratiroides
- lipoproteína anormal en la sangre
- sensación de giro, inflamación del cerebro, neurotoxicidad, accidente cerebrovascular, alteración del sabor de los alimentos, alteración de la memoria
- visión borrosa, inflamación de la córnea o de la conjuntiva
- reducción del flujo sanguíneo al músculo cardíaco (isquemia miocárdica), acumulación de líquido en el pericardio
- coágulo de sangre en las venas
- los pulmones no pueden oxigenar la sangre
- sangrado gingival, inflamación del esófago, úlcera en el estómago
- pigmentación irregular de la piel, placas cutáneas engrosadas, a veces escamosas, con cambios en la coloración, piel seca, sudoración excesiva
- aumento de la frecuencia de micción, dificultad para orinar
- escalofríos
- aumento del nivel de lipasa en la sangre

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 pacientes)

- infección del estómago y del intestino, infección del cerebro y de las meninges causada por el virus del herpes simple
- inflamación de los ganglios linfáticos
- hiperactividad de la glándula suprarrenal
- disfunción motora
- una afección en la que los músculos se debilitan y se cansan fácilmente (miastenia gravis y síndrome miasténico)
- enfermedad del músculo cardíaco
- inflamación de los músculos (miositis)
- una enfermedad de la piel grave y potencialmente mortal que se caracteriza por la aparición de ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de la piel (incluidos los labios, los ojos, la boca, la nariz, los genitales, las manos o los pies) con o sin erupción cutánea (necrólisis epidérmica tóxica)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a

través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de HETRONIFLY

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD y EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

El producto, una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. La solución diluida no debe congelarse. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida ha demostrado su estabilidad durante 24 horas en una nevera (entre 2 °C y 8 °C), lo que puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (igual o inferior a 25 °C).

No utilice este medicamento si observa partículas visibles.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de HETRONIFLY

El principio activo es serplulimab.

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de serplulimab. Un vial de 10 ml contiene 100 mg de serplulimab.

Los demás componentes son monohidrato de ácido cítrico, citrato sódico, cloruro de sodio (ver sección 2: HETRONIFLY contiene sodio), manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

HETRONIFLY es un concentrado para solución para perfusión intravenosa, que se suministra en un vial de vidrio con un tapón de caucho. El vial contiene 10 mg/ml de serplulimab. El concentrado es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido. Cada caja contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

España

Responsable de la fabricación

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200, Polonia

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación y administración de la perfusión

Debe garantizarse la manipulación aséptica durante la preparación de la perfusión.

- No agitar el vial.
- Atemperar el vial hasta que alcance la temperatura ambiente (igual o inferior a 25 °C).
- Debe inspeccionarse visualmente el producto para la detección de partículas o cambios de color antes de la administración. El concentrado es una solución de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Confirmar la dosis del producto y calcular el volumen requerido de HETRONIFLY.
- Extraer el volumen necesario de solución inyectable de cloruro de sodio a una concentración de 9 mg/ml (0,9 %) correspondiente al volumen del producto en la perfusión de la bolsa intravenosa objetivo utilizando una jeringa estéril y desechar.
- Usar una jeringa para extraer el volumen requerido de HETRONIFLY del vial e inyectar en la solución inyectable de cloruro de sodio a una concentración de 9 mg/ml (0,9 %) para preparar una solución diluida con una concentración final de 1,0 a 8,0 mg/ml. Mezclar suavemente la perfusión por rotación manual.
- Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa utilizando un equipo de perfusión estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas de 0,2 a 5,0 µm o añadir un filtro de línea.
- Ajustar la velocidad de perfusión inicial a 100 ml por hora (se recomienda una tasa de 25 gotas por minuto). La velocidad de perfusión puede ajustarse si se producen reacciones relacionadas con la perfusión. Si no se produce ninguna reacción adversa relacionada con la perfusión en la primera perfusión, la duración de las administraciones posteriores puede reducirse a 30 minutos (± 10 minutos).
- Desde el punto de vista microbiológico, el producto, una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. La solución diluida no debe congelarse. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida puede conservarse durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Este periodo de 24 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Si se refrigeran, se debe dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.
- Tras la administración de la perfusión, enjuagar la vía con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de conformidad con el procedimiento operativo rutinario del hospital.
- No se deben administrar simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.
- Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en el archivo del paciente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.