

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HETRONIFLY 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg serplulimabi.
Üks 10 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg serplulimabi.

Serplulimab on humaniseeritud antikeha (IgG4/kapa isotüüp stabiliseeriva järjestuse muutusega hinge regioonis), mis on toodetud hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 10 ml viaal sisaldab 0,98 mmol (22,5 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Värvuseta kuni kergelt kollane, selge kuni kergelt küttlev lahus, pH 5,2...5,8, osmolaalsusega ligikaudu 280...340 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HETRONIFLY kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga on näidustatud kaugelearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 4,5 mg/kg serplulimabi iga 3 nädala järel haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Annuse edasilükkamine või ravi katkestamine (vt ka lõik 4.4)

HETRONIFLY annuse suurendamine ega vähendamine ei ole soovitatav. Tulenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik annustamise edasilükkamine või ravi lõpetamine. Annuse katkestamine kuni 12 nädala jooksul on vastuvõetav (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete leevendamiseks tuleb ravi serplulimabiga katkestada või lõpetada, nagu on näidatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitav ravi muutmine

Immuunseotud kõrvaltoimed	Raskusaste	Ravi muutmine[#]
Immuunseotud kopsuhaigus	2. raskusaste	Katkestage, kuni kõrvaltoimed paranevad või taanduvad 1. raskusastmeni
	3. või 4. raskusaste või korduv 2. raskusaste	Ravi lõpetada püsivalt
Koliit	2. või 3. raskusaste	Katkestage, kuni kõrvaltoimed paranevad või taanduvad 1. raskusastmeni
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste	Ravi lõpetada püsivalt
Hepatiit	2. raskusaste, ASAT või ALAT $> 3 \dots 5 \times \text{ULN}$ või üldbilirubiin $> 1,5 \dots 3 \times \text{ULN}$	Katkestage, kuni kõrvaltoimed paranevad või taanduvad 1. raskusastmeni
	3. või 4. raskusaste, ASAT või ALAT $> 5 \times \text{ULN}$ või üldbilirubiin $> 3 \times \text{ULN}$	Ravi lõpetada püsivalt
Nefriit ja neerufunktsiooni häired	2. raskusastme seerumi kreatiniinisalduse suurenemine	Katkestage, kuni kõrvaltoimed paranevad või taanduvad 1. raskusastmeni
	3. või 4. raskusastme seerumi kreatiniinisalduse suurenemine	Ravi lõpetada püsivalt
Endokrinopaatiaid	Sümptomaatiline 2. või 3. raskusastme hüpotüreoos, 2. või 3. raskusastme hüpertüreoos, 2. või 3. raskusastme hüpfüsiit, 2. raskusastme neerupealiste puudulikkus 3. raskusastme hüperglükeemia või 1. tüüpi suhkurtõbi	Katkestage, kuni sümptomid taanduvad ja ravi kortikosteroididega on lõppenud. Ravi tuleb jätkata hormoonasendusravi manulusel seni, kuni sümptomeid ei esine
	4. raskusastme hüpotüreoos 4. raskusastme hüpertüreoos 4. raskusastme hüpfüsiit 3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus 4. raskusastme hüperglükeemia	Ravi lõpetada püsivalt
Naha kõrvaltoimed	3. raskusaste	Katkestage, kuni kõrvaltoimed paranevad või taanduvad 1. raskusastmeni
	4. raskusastme Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN).	Ravi lõpetada püsivalt
Muud immuunseotud kõrvaltoimed	3. või 4. raskusastme seerumi amülaasi- või lipaasisalduse suurenemine 2. või 3. raskusastme pankreatiit 2. raskusastme müokardiit* 2. või 3. raskusastme muud immuunvahendatud kõrvaltoimed, mis ilmnesid esimest korda 3. raskusastme trombotsüütide hulga vähenemine (trombotsütopeenia) või leukotsüütide hulga vähenemine.	Katkestage, kuni kõrvaltoimed paranevad või taanduvad 1. raskusastmeni
	4. raskusastme pankreatiit või mis tahes raskusastme korduv pankreatiit 3. või 4. raskusastme müokardiit	Ravi lõpetada püsivalt

Immuunseotud kõrvaltoimed	Raskusaste	Ravi muutmine [#]
	3. või 4. raskusastme entsefaliit 4. raskusastme muud immuunseotud kõrvaltoimed, mis ilmnesid esimest korda 4. raskusastme või korduv 3. raskusastme trombotsüütide hulga vähenemine (trombotsütopeenias) või leukotsüütide hulga vähenemine.	
Infusiooniga seotud reaktsioonid	2. raskusaste	Vähendage infusioonikiirust poole kiiruseni või katkestage. Ravi võib jätkata, kui sündmus on lahenenud
	3. või 4. raskusaste	Ravi lõpetada püsivalt

Märkus: Toksilisuse raskusastmed vastavad USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtse terminoloogia kriteeriumite versioonile 5.0 (National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v5.0).

ALAT: alaniini aminotransferaas; ASAT: aspartaadi aminotransferaas; ULN: normi ülempiir (*upper limit of normal*).

[#]: Ravi serplulimabiga tuleb püsivalt lõpetada kõigi 3. raskusastme immuunseotud kõrvaltoimete ja kõigi 4. raskusastme immuunvahendatud kõrvaltoimete korral, välja arvatud endokrinopaatiaid, mida hoitakse kontrolli all hormoonasendusraviga (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

*: Immuunseotud müokardiiti põdenud patsientide puhul ei ole serplulimabiga kordusravi ohutus selge.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.1 ja lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge (CRCL = 60...89 ml/min) või mõõduka (CRCL = 30...59 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske (CRCL = 15...29 ml/min) neerukahjustusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid ja annustamissoovitust ei saa anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega ($BIL \leq ULN$ ja $ASAT > ULN$ või $BIL > 1$ kuni $1,5 \times ULN$ ja mistahes ASAT väärtus) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega ($BIL > 1,5$ kuni $3 \times ULN$ ja mis tahes ASAT väärtus) patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid ning puuduvad andmed raskete maksakahjustustega ($BIL > 3 \times ULN$ ja mis tahes ASAT väärtus) patsientide kohta. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ei saa annustamissoovitust anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

Serplulimabi ei kasutata lastel väikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Manustamisviis

HETRONIFLY on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks.

Algseks infusioonikiiruseks tuleb seada kuni 100 ml tunnis. Kui esimest infusiooni talutakse hästi, võib järgmised infusioonid lühendada 30 minutini (± 10 minutit).

Kui manustatakse kombinatsioonis keemiaravimitega, tuleb esmalt manustada HETRONIFLY, millele samal päeval järgneb keemiaravi. Kasutage iga infusiooni jaoks eraldi infusioonikotte. HETRONIFLY ei tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.

Kogu vajalik HETRONIFLY annus tuleb lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise ja käsitlemise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Serplulimabi saanud patsientidel on esinenud immuunseotud kõrvaltoimeid, sealhulgas raskeid ja surmaga lõppenud juhtumeid (vt lõik 4.8). Enamik ravi ajal esinenud immuunseotud kõrvaltoimeid olid pöörduvad ja neid hoiti kontrolli all ravi katkestamise, kortikosteroidide manustamise ja/või toetava raviga (vt lõik 4.2). Immuunseotud kõrvaltoimed on ilmnunud ka kuni 3,6 kuud pärast viimast annust. Immuunseotud kõrvaltoimed võivad tekkida korraga rohkem kui ühes organsüsteemis.

Immuunseotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks või muude põhjuste välistamiseks tagada piisav hindamine. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb ravi katkestada ja manustada kortikosteroide. Enamiku 2. raskusastme ja mõnede spetsiifiliste 3. või 4. raskusastme immuunseotud kõrvaltoimete puhul tuleb manustamine katkestada kuni täieliku või 1. raskusastmeni paranemiseni. Ravi serplulimabiga tuleb püsivalt lõpetada kõigi 4. raskusastme ja mõnede spetsiifiliste 3. raskusastme immuunseotud kõrvaltoimete korral. 3. ja 4. raskusastme ja mõnede spetsiifiliste 2. raskusastme immuunseotud kõrvaltoimete (nt immuunseotud pneumoniit, immuunseotud müokardiit) puhul tuleb manustada kortikosteroide (prednisooni 1...2 mg/kg ööpäev või samaväärset) ja muud sümptomaatilist ravi tuleb manustada olenevalt kliinilistest sümptomitest kuni paranemiseni või taandumiseni 1. raskusastmeni. Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1 , tuleb alustada kortikosteroide annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist. Kiire vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist või kordumist. Kui kortikosteroidide kasutamisest hoolimata seisund halveneb või ei parane, tuleb lisada mittekortikosteroidne immunosupressiivne ravi (nt infliksimab).

Immuunsüsteemiga seotud kopsuhaigus

HETRONIFLY-d saavatel patsientidel on teatatud immuunseotud pneumoniidist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunseotud pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes, nagu radiograafilised muutused (nt fokaalsed mattklaasi tüüpi varjustused, koldelised filtraadid), düspnoe ja hüpoksia. Immuunseotud pneumoniidi kahtlus tuleb kinnitada radioloogilise uurimisega, välistades muud põhjused. Ravi muutmise kohta vt lõik 4.2.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunseotud koliidist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunseotud koliidi nähtude ja sümptomite suhtes, nagu kõhuvalu, kõhulahtisus, lima või veri väljaheites. Välistada tuleb nakkused ja muu põhihaigusega seotud etioloogia. Ravi muutmise kohta vt lõik 4.2. Tuleb arvestada seedetrakti perforatsiooni võimalikku tekke riski ja vajaduse korral kinnitada seda radiograafilise uurimise ja/või endoskoopiaga.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunseotud hepatiidist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb perioodiliselt (iga kuu) jälgida maksafunktsiooni muutustele ja immuunseotud hepatiidile viitavate kliiniliste nähtude ning sümptomite suhtes, nagu transaminaasi ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine. Vältida tuleb nakkused ja muu põhihaigusega seotud etioloogia. Immuunseotud hepatiidi tekkimisel tuleb maksafunktsiooni kontrollimise sagedust suurendada. Ravi muutmise kohta vt lõik 4.2.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunseotud nefriidist ja neerufunktsiooni häiretest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb korrapäraselt (iga kuu) jälgida neerufunktsiooni muutustele ning immuunseotud nefriidile ja neerukahjustusele viitavate kliiniliste nähtude ning sümptomite suhtes. Immuunseotud nefriidi tekkimisel tuleb neerufunktsiooni kontrollimise sagedust suurendada. Enamikul patsientidel esineb seerumi kreatiniinisalduse asümptomaatiline suurenemine. Vältida tuleb põhihaigusega seotud etioloogia. Ravi muutmise kohta vt lõik 4.2.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Kilpnäärmehaigused

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud kilpnäärmehäiretest, sh hüpertüreosist, hüpötüreosist ja türeoidiidist (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb kontrollida kilpnäärmefunktsiooni muutusi ning jälgida neid kilpnäärmehaiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. 2. või 3. astme sümptomaatilise hüpötüreooosi korral tuleb serplulimabi manustamine katkestada ja vajaduse korral alustada asendusravi kilpnäärmehormoonidega. 2. või 3. astme sümptomaatilise hüpertüreooosi korral tuleb serplulimabi manustamine katkestada ja vajadusel alustada ravi kilpnäärmevastaste ravimitega. Ägeda kilpnäärmepõletiku kahtluse korral tuleb ravi serplulimabiga katkestada ja alustada hormoonravi. Ravi võib jätkata, kui hüpötüreooosi või hüpertüreooosi sümptomid on kontrolli all ja kilpnäärme funktsioon on paranenud. Eluohtliku hüpertüreooosi või hüpötüreooosi korral tuleb ravi serplulimabiga püsivalt lõpetada. Sobiva hormoonasendusravi tagamiseks tuleb kilpnäärmefunktsiooni pidevalt jälgida (vt lõik 4.2).

Hüpfüüsi talitlushäired

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud hüpfüsiidist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning vältida muud põhjused. 2. või 3. astme sümptomaatilise hüpfüsiidi korral tuleb serplulimabi manustamine katkestada ja vajaduse korral alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpfüsiidi kahtluse korral tuleb alustada ravi kortikosteroididega. Eluohtliku 4. astme hüpfüsiidi korral tuleb ravi serplulimabiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Neerupealiste puudulikkus

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud neerupealiste puudulikkusest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida nähtude ja sümptomite suhtes ning vältida muud põhjused. 2. astme neerupealiste puudulikkuse korral tuleb serplulimabi manustamine katkestada ja vajaduse korral alustada hormoonasendusravi. Eluohtliku 3. või 4. astme neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi serplulimabiga püsivalt lõpetada. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisaldust tuleb pidevalt jälgida, et tagada sobiv hormoonasendusravi (vt lõik 4.2).

Hüperglükeemia

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud hüperglükeemiast või 1. tüüpi suhkurtõvest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida veresuhkrusisalduse ja sellega seotud kliiniliste nähtude ning sümptomite suhtes. Vajaduse korral alustatakse asendusravi insuliiniga. 1. tüüpi suhkurtõve korral, millega kaasneb halb veresuhkru kontroll, tuleb ravi serplulimabiga katkestada ja alustada insuliinasendusravi kuni sümptomite leevenemiseni. Eluohtliku 4. astme II. tüüpi suhkurtõve korral tuleb ravi serplulimabiga püsivalt lõpetada. Veresuhkrusisaldust tuleb pidevalt jälgida, et tagada sobiv insuliinasendusravi (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud naha kõrvaltoimed

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunseotud nahareaktsioonidest (vt lõik 4.8). 1. või 2. raskusastme lööbe korral võib ravi serplulimabiga jätkata ning rakendada sümptomaatilist ravi või lokaalset ravi kortikosteroididega. 3. raskusastme lööbe korral tuleb ravi serplulimabiga katkestada ning rakendada sümptomaatilist ravi või lokaalset ravi kortikosteroididega. 4. raskusastme lööbe, Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) korral tuleb ravi serplulimabiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunseotud pankreatiidist, sealhulgas seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemisest ja surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida seerumi lipaasi ja amülaasi muutuste suhtes (ravi alustades, regulaarselt ravi ajal ja kliinilise hindamise alusel olenevalt näidustusest) ning pankreatiidi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Seerumi amülaasi- või lipaasisalduse 3. või 4. astme suurenemise ja 2. või 3. raskusastme pankreatiidi korral tuleb ravi serplulimabiga katkestada. 4. raskusastme pankreatiidi või mis tahes raskusastme korduva pankreatiidi korral tuleb ravi serplulimabiga katkestada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud immuunseotud müokardiidist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida müokardiidi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Immuunvahendatud müokardiidi kahtlus tuleb kinnitada müokardi ensüümide uuringutega, välistades muud põhjused. 2. astme müokardiidi korral tuleb ravi serplulimabiga katkestada ning rakendada ravi kortikosteroididega. Immuunseotud müokardiiti varem põdenud patsientidel ei ole serplulimabiga ravi taasalumise ohutus selge. Enne ravi taasalumist serplulimabiga 2. astme müokardiidiga patsientidel on soovitatav läbi viia multidistsiplinaarne arutelu ning otsus peab põhinema erinevatel kliinilistel teguritel, sealhulgas südame taastamise astmel, onkoloogilisel ravivastusel, alternatiivsete onkoloogiliste ravimeetodite kättesaadavusel ja prognoosil. 3. või 4. astme müokardiidi korral tuleb ravi serplulimabiga püsivalt lõpetada ja alustada ravi kortikosteroididega. Kui müokardiidi diagnoos on kindlaks tehtud, tuleb ravi serplulimabiga katkestada või püsivalt lõpetada. Müokardi ensüüme ja südamefunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida mis tahes raskusastmega müokardiidi esinemise suhtes (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud uveiit

Kui samal ajal ilmnevad uveiit ja teised immuunvahendatud kõrvaltoimed, nagu Vogti-Koyanagi-Harada sündroom, tuleb püsiva pimedaksjäämise vältimiseks manustada süsteemseid kortikosteroide.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Arvestades serplulimabi toimemehhanismi võivad tekkida muud immuunseotud kõrvaltoimed. Kliinilistes uuringutes on serplulimabiga ravitud patsientidel täheldatud muid surmaga lõppevaid ja eluohtlikke immuunvahendatud kõrvaltoimeid erinevate annuste ning kasvajatüüpide korral: trombotsütopeenia, äge koronaarsündroom, müokardiinfarkt ja immuunvahendatud entsefaliit (vt lõik 4.8).

Muude immuunseotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks ja muude põhjuste välistamiseks teha piisav hindamine. Sõltuvalt kõrvaltoimete tõsidusest tuleb ravi serplulimabiga katkestada 2. või 3. raskusastme immuunseotud kõrvaltoimete korral, mis ilmnevad esimest korda. Ravi serplulimabiga tuleb püsivalt lõpetada korduvate 3. raskusastme immuunseotud kõrvaltoimete korral (välja arvatud endokrinopaatiaid) ja 4. raskusastme immuunseotud kõrvaltoimete korral. Kliinilise näidustuse korral võib alustada ravi kortikosteroididega (vt lõik 4.2).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Serplulimabi saavatel patsientidel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest. Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. 1. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonidega patsientidel võib manustamist jätkata hoolika jälgimise all. Infusiooniirust tuleb vähendada või ravi katkestada patsientidel, kellel on 2. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonid. Kaaluda võib palavikuvastaste ravimite ja antihistamiinide kasutamist. Kui 2. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioonid on kontrolli all, võib ravi serplulimabiga jätkata hoolika jälgimise all. Raskusastmega ≥ 3 infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb infusioon viivitamata peatada, ravi püsivalt lõpetada ja rakendada asjakohast ravi (vt lõik 4.2).

Patsiendid, keda pole kliinilistesse uuringutesse kaasatud

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud järgmiste seisunditega patsiente: anamneesis aktiivne või dokumenteeritud autoimmuunhaigus; aktiivse tuberkuloosi või B- või C-hepatiidi või HIV-nakkusega patsiendid või patsiendid, kes said nõrgestatud elusvaktsiini 28 päeva jooksul enne serplulimabi manustamist, mis tahes aktiivse infektsiooniga patsiendid, kes vajavad süsteemset infektsioonivastast ravi 14 päeva jooksul enne esimest annust, anamneesis pneumoniit või interstitsiaalne kopsuhaigus, aktiivsete ajumetastaasidega patsiendid, anamneesis märkimisväärne südame- ja veresoonkonnahaigus (nt müokardiinfarkt poole aasta jooksul), anamneesis ülitundlikkus mõne teise monoklonaalse antikeha suhtes, süsteemsed immunosupressiivsed ravimid 2 nädala jooksul enne serplulimabi manustamist.

Tedaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 0,98 mmol (ehk 22,5 mg) naatriumi ühes 10 ml viaalis, mis on võrdne 1,1%-ga WHO soovitatavast naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Patsiendikaart

Ravimit määrav arst peab patsiendiga arutama riske, mis kaasnevad ravile serplulimabiga. Patsiendile antakse patsiendikaart koos iga retseptiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. Kuna monoklonaalsed antikehad ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümide ega muude raviaineid metaboliseerivate ensüümide vahendusel, siis ei ole neid ensüüme inhibeerivate või indutseerivate samal ajal manustatavate ravimpreparaatide mõju HETRONIFLY farmakokineetikale oodata.

Enne ravi alustamist serplulimabiga tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, sest need võivad mõjutada serplulimabi farmakodünaamilist toimet ja efektiivsust. Siiski võib pärast ravi alustamist serplulimabiga kasutada süsteemseid kortikosteroide või teisi immunosupressante immuunvahendatud kõrvaltoimete ravimiseks (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase serplulimabi annuse manustamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Andmed serplulimabi kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et PD-1 raja inhibeerimine põhjustab toksilisust embrüole/lootele (vt lõik 5.3). Inimese IgG läbib teadaolevalt platsentabarjääri ja serplulimab on IgG4; seega võib see kanduda emalt üle arenevale lootele. Serplulimabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasedumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas serplulimab eritub rinnapiima. Teadaolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimeste päevade jooksul pärast sünnitust ja nende kontsentratsioon väheneb varsti pärast seda; järelikult ei saa selle lühikese aja jooksul välistada riski rinnapiima saavale imikule. Pärast seda võib serplulimabi kliinilise vajaduse korral imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Viljakuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud. Seega on serplulimabi toime meeste ja naiste fertiilsusele teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Serplulimab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Võimalike kõrvaltoimete, nagu väsimus (vt lõik 4.8), tõttu tuleb patsientidele soovitada olla autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et serplulimab ei avalda neile kahjulikku mõju.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Serplulimabi ohutus manustatuna kombinatsioonis keemiaraviga põhineb 389 kaugelearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) patsiendi andmetel. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid neutropeenია (82,8%), leukopeenia (74,0%), aneemia (72,8%), trombotsütoopenia (56,0%), alopeetsia (54,2%), iiveldus (36,2%), hüperlipideemia (32,1%), söögiisu vähenemine (28,3%), hüpoproteineemia (25,4%) ja hüponatreemia (25,4%).

Kõige sagedamad ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenია (65,3%), leukopeenia (33,7%), trombotsütoopenia (23,1%), aneemia (19,8%), hüponatreemia (10,0%) ja lümfoopenia (5,1%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid trombotsütoopenia (9,3%), neutropeenია (7,7%), leukopeenia (6,7%), kopsupõletik (3,3%) ja hüperglükeemia või suhkurtõbi (2,3%).

Kõige sagedamad immuunseotud kõrvaltoimed olid hüpötüreos (13,1%), hüpertüreos (10,8%), immuunseotud nahareaktsioonid (7,5%), ebanormaalne maksafunktsioon (4,1%), immuunseotud kopsuhaigus (3,1%), aneemia (2,8%), halb enesetunne (2,1%), hüperglükeemia või suhkurtõbi (1,8%), immuunseotud koliit (1,8%) ja trombotsüütide arvu vähenemine (1,5%).

Ravi serplulimabiga katkestati kõrvaltoimete tõttu 5,4%-l patsientidest.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt teatatud kogetud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (vt tabel 2). Kui ei ole teisiti märgitud, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused kõigil uuringus ASTRUM-005 tuvastatud kõrvaltoimete esinemissagedustel, milles 389 patsienti said serplulimabi kombinatsioonis keemiaraviga mediaanse kestusega 22 nädalat. Teavet patsientide peamiste omaduste kohta kesktes kliinilises uuringus vt lõik 5.1.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed patsientidel, keda raviti HETRONIFLY-ga* uuringus ASTRUM-005

	Serplulimab koos karboplatiini ja etoposiidiga
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	pneumoonia ^a
Sage	kuseteede infektsioonid ^b , hingamisteede infektsioonid ^c
Aeg-ajalt	septiline šokk, nahainfektsioonid, infektsiosne enteriit, huulte infektsioonid, herpeetiline meningoentsefaliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, lümfopeenia
Sage	hüübimisfunktsiooni testi kõrvalekalded ^d , granulotsütopeenia
Aeg-ajalt	lümfadeniit
Immuunsüsteemi häired	
Sage	infusiooniga seotud reaktsioon ^e
Aeg-ajalt	anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsed häired	
Väga sage	hüpotüreooos ^f , hüpertüreooos, hüperglükeemia või suhkurtõbi ^g
Sage	kilpnäärmefunktsiooni analüüside normist kõrvalekaldumine ^h , türeoidiit ⁱ
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus ^j , muud kilpnäärmehäired ^k , hüperadrenokortitsism ^l , hüpofüsiit
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	hüperlipideemia, söögiisu vähenemine, hüpoproteineemia, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaaluhäired ^m
Sage	kehakaalu langus, hüpopglükeemia
Aeg-ajalt	muutunud lipoproteiinisaldus
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	unetus
Närvisüsteemi häired	
Sage	paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia ⁿ
Aeg-ajalt	immuvahendatud entsefaliit ^o , vertiigo, neurotoksilisus, motoorne düsfunktsioon
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	hägustunud nägemine
Südame häired	
Väga sage	arütmia ^p
Sage	siinustahhükardia, juhtivuse häired ^q , siinusbradükardia, südamepuudulikkus ^r , suurenenud N-terminaalse prohormooni aju natriureetilise peptiidi sisaldus
Aeg-ajalt	kardiomüopaatia ^s , müokardi isheemia, perikardi efusioon, müokardi nekroosi markeri tõus, müokardiit

Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpertensioon, vaskuliit ^t
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	köha
Sage	pneumoniit ^u , düspnoe, valu rinnus
Seedetrakti häired	
Väga sage	iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine
Sage	düsfaagia, kõhupuhitus, seedetrakti häired ^v , stomatiit, düspepsia
Aeg-ajalt	suukuivus, enteriit ^w , gastriit, immuunvahendatud pankreatiit, igemete veritsus
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine, glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine
Sage	hüperbilirubineemia, maksakahjustus ^x
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ^y , alopeetsia
Sage	sügelus, dermatiit ^z , liighigistamine
Aeg-ajalt	pigmentatsioonihäired, psoriaas, kuiv nahk
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	muskuloskeetaalne valu ^{aa}
Sage	artralgia, valu jäsemetes, skeletilihaskonna ebamugavustunne ^{bb}
Aeg-ajalt	autoimmuunne müosiit, artriit
Teadmata	müosiit ^{cc}
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	suurenenud ureasisaldus veres, valgusisaldus uriinis, hematuuria, neerukahjustus ^{dd} , suurenenud kreatiniinisaldus veres, glükosuuria, valgete vereliblede leidumine uriinis
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	püreksia, astenia
Sage	väsimus, halb enesetunne, tursed ^{ee}
Aeg-ajalt	külmavärinad
Uuringud	
Väga sage	leeliselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres
Sage	suurenenud müoglobiinisisaldus veres, suurenenud kreatiinfosfokinaasi sisaldus veres, suurenenud troponiini sisaldus

* Tabelis 2 esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus ei pruugi olla täielikult omistatav ainuüksi HETRONIFLY-le, vaid võib sisaldada ka põhihaiguse või teiste kombinatsioonis kasutatavate ravimite mõju.

Järgmised terminid tähistavad seotud sündmuste rühma, mis kirjeldavad pigem meditsiinilist seisundit kui ühte sündmust.

- Hõlmab kopsupõletikku, seene põhjustatud kopsupõletikku.
- Hõlmab kuseteede infektsiooni, asümptomaatilist bakteriuriat.
- Hõlmab ülemiste hingamisteede infektsiooni, farüngotonsilliiti, tonsilliiti.

- d. Hõlmab pikenenud aktiveeritud osalist tromboplastiiniaega, aktiveeritud osalist tromboplastiiniaega, lühenenud aktiveeritud osalist tromboplastiiniaega, vähenenud rahvusvahelist normaliseeritud suhet, suurenenud protrombiini sisaldust.
- e. Hõlmab ülitundlikkust ravimi suhtes, infusiooniga seotud reaktsiooni.
- f. Hõlmab hüpotüreooosi, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemist veres, vaba türoksiini sisalduse vähenemist, tsentraalset hüpotüreooosi, trijoodtüroniini sisalduse vähenemist.
- g. Hõlmab hüperglükeemiat, suhkurtõbe, diabeetilist ketoatsidoosi, ketoonisisalduse suurenemist veres, glükoositaluvuse häiret, ketoatsidoosi.
- h. Hõlmab kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemist, trijoodtüroniini sisalduse suurenemist, kilpnäärmevastaste antikehade esinemist, türeoglobuliinisisalduse suurenemist, türoksiinisisalduse suurenemist.
- i. Hõlmab kilpnäärmehäireid, türeoidiiti.
- j. Hõlmab neerupealiste puudulikkust, kortisoolisisalduse vähenemist.
- k. Hõlmab eutüreoidse seisundi sündroomi, kilpnäärme ultraheliuuringu ebanormaalsust.
- l. Hõlmab kortisoolisisalduse suurenemist, hüperadrenokortitsismi.
- m. Hõlmab hüponatreemiat, hüpokaltseemiat, hüpokaleemiat, hüpomagneesiumiat, hüpofosfateemiat, hüpokloreemiat, hüperfosfateemiat, hüperkaleemiat, hüpermagneesiumiat, hüperkaltseemiat.
- n. Hõlmab perifeerset neuropaatiat, perifeerset sensomotoorset neuropaatiat, immuunvahendatud neuropaatiat **.
- o. Hõlmab immuunvahendatud entsefaliiti, autoimmuunset entsefaliiti.
- p. Hõlmab supraventrikulaarseid ekstrasüstoleid, supraventrikulaarset tahhükardiat, arütmiaid, ventrikulaarseid ekstrasüstoleid, supraventrikulaarset arütmiaid, kodade virvendust, kodade tahhükardiat, bradüarütmiaid, varajase repolarisatsiooni sündroomi, vatsakeste arütmiaid, elektrokardiogrammil pikenenud QT-intervalli, elektrokardiogrammil repolarisatsiooni kõrvalekallet, elektrokardiogrammil T-laine kõrvalekallet.
- q. Hõlmab esimese astme atrioventrikulaarset blokaadi, kimbu parema sääre blokaadi, kodade juhtivuse aja pikenemist, kimbu vasaku sääre blokaadi, intraventrikulaarse juhtivuse defekti.
- r. Hõlmab südamepuudulikkust, ägedat südamepuudulikkust, vasaku vatsakese puudulikkust.
- s. Hõlmab kardiomiopaatiaid, metaboolset kardiomiopaatiaid.
- t. Hõlmab flebiiti, pindmist flebiiti.
- u. Hõlmab immuunvahendatud kopsuhaigust, pneumoniiti, interstitsiaalset kopsuhaigust.
- v. Hõlmab seedetrakti verejooksu, seedetrakti häireid, seedetrakti alumise osa hemorraagiat.
- w. Hõlmab enteriiti, immuunvahendatud enterokoliiti**.
- x. Hõlmab ebanormaalselt maksafunktsiooni, ravimite põhjustatud maksakahjustust, maksakahjustust, immuunvahendatud hepatiiti, immuunvahendatud maksahaigust**, maksapuudulikkust**.
- y. Hõlmab löövet, makulopapuloosset löövet, ekseemi, ravimite tingitud löövet, erüteemi, nahatoksilisust.
- z. Hõlmab autoimmuunset dermatiiti, dermatiiti, allergilist dermatiiti, bulloosset dermatiiti, seborroilist dermatiiti.
- aa. Hõlmab seljavalu, müalgiaid, skeletilihaskonna rindkerevalu, lülisambavalu, kaelavalu.
- bb. Hõlmab lihasehäireid, skeletilihaskonna ebamugavustunnet.
- cc. Hõlmab müosiiti**, immuunvahendatud müosiiti**.
- dd. Hõlmab ägedat neerukahjustust, neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust, neerukahjustust.
- ee. Hõlmab näo turset, perifeerset turset, perifeerset paistetust, paistetust, näo paistetust.

** Turustamisjärgne sündmus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Serplulimabi seostatakse immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega. Andmed järgmiste immuunseotud kõrvaltoimete kohta põhinevad 1172 patsiendil, kes said monoterapiat serplulimabiga (n = 263) või kombinatsiooni teiste ravimitega (n = 909) kaheksa annuse ulatuses (0,3, 1, 3, 10 mg/kg iga 2 nädala järel, 4,5 mg/kg iga 3 nädala järel, 200 mg iga 2 nädala järel, 300 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 4 nädala järel) kaheksas kliinilises uuringus. Juhiseid nende kõrvaltoimete käsitlemiseks vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Immuunsüsteemiga seotud kopsuhaigus

Immuunsüsteemiga seotud kopsuhaigus tekkis 3,5%-l patsientidest, sealhulgas 3., 4. või 5. raskusastmega vastavalt 0,9%-l, 0,1%-l ja 0,3%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 3,25 kuud (vahemik: 0,03...34,53 kuud). Mediaankestus oli 1,91 kuud (vahemik: 0,26...13,34 kuud). 1,6% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Immuunseotud kopsuhaigus põhjustas ravi katkestamise 1,0%-l patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Immuunsüsteemiga seotud koliit tekkis 2,4%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,6%-l patsientidest ja 5. raskusastmega 0,1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 3,01 kuud (vahemik: 0,03...20,11 kuud). Mediaankestus oli 0,43 kuud (vahemik: 0,03...4,40 kuud). 0,5% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Immuunseotud koliit põhjustas ravi katkestamise 0,3%-l patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Hepatiit tekkis 0,7%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,3%-l patsientidest, 4. raskusastmega 0,2%-l patsientidest ja 5. raskusastmega 0,2%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 2,48 kuud (vahemik: 0,43...6,60 kuud). Mediaankestus oli 0,95 kuud (vahemik: 0,53...1,51 kuud). 0,2% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Hepatiit põhjustas ravi katkestamise 0,3%-l patsientidest. Ebanormaalne maksafunktsioon tekkis 4,5%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 1,51 kuud (vahemik: 0,07...29,73 kuud). Mediaankestus oli 1,41 kuud (vahemik: 0,26...17,54 kuud). 0,3% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Ebanormaalne maksafunktsioon põhjustas ravi katkestamise 0,3%-l patsientidest.

Immuun süsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired

Immuunseotud nefriit ja neerufunktsiooni häired tekkisid 2,4%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,3%-l patsientidest ja 4. raskusastmega 0,1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 2,78 kuud (vahemik: 0,23...17,28 kuud). Mediaankestus oli 1,12 kuud (vahemik: 0,13...5,32 kuud). 0,2% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired põhjustasid ravi katkestamise 0,2%-l patsientidest.

Immuun süsteemiga seotud endokrinopaatiaid

Hüpotüreooos

Hüpotüreooos tekkis 11,2%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 3,84 kuud (vahemik: 0,62...34,10 kuud). Mediaankestus oli 2,76 kuud (vahemik: 0,53...7,49 kuud). 5,9% patsientidest said kilpnäärmehormooni asendusravi. Ükski patsient ei katkestanud serplulimabi kasutamist hüpotüreooosi tõttu.

Hüpertüreos

Hüpertüreos tekkis 6,3%-l patsientidest, kusjuures ≥ 3 . raskusastmega hüpertüreosi ei esinenud. Mediaanaeg tekkimiseni oli 1,79 kuud (vahemik: 0,69...31,18 kuud). Mediaankestus oli 1,41 kuud (vahemik: 0,07...4,21 kuud). Ükski patsient ei katkestanud serplulimabi kasutamist hüpertüreosi tõttu.

Türeoidiit

Türeoidiit tekkis 0,7%-l patsientidest, kusjuures ≥ 3 . raskusastmega türeoidiiti ei esinenud. Mediaanaeg tekkimiseni oli 5,65 kuud (vahemik: 1,94...13,50 kuud). Mediaankestus oli 5,93 kuud (vahemik: 0,56...11,30 kuud). 0,2% patsientidest said kilpnäärmehormooni asendusravi. Ükski patsient ei katkestanud serplulimabi kasutamist türeoidiidi tõttu.

Neerupealiste häired

Neerupealiste häired tekkisid 0,3% patsientidest, kõik neist olid 2. raskusastmega. Mediaanaeg tekkimiseni oli 5,78 kuud (vahemik: 5,75...6,93 kuud). Ükski patsient ei katkestanud serplulimabi kasutamist neerupealiste häirete tõttu.

Hüpfüüsi talitlushäired

Hüpfüüsi talitlushäired tekkisid 0,9%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,2%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 6,97 kuud (vahemik: 1,41...20,53 kuud). Mediaankestus oli 2,43 kuud. 0,3% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Hüpfüüsi talitlushäired põhjustasid ravi katkestamise 0,2%-l patsientidest.

Suhkurtõbi/hüperglükeemia

Suhkurtõbi/hüperglükeemia tekkis 1,0%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,5%-l patsientidest ja 4. raskusastmega 0,1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 4,09 kuud (vahemik: 0,69...11,10 kuud). Mediaankestus oli 2,96 kuud. 0,6% patsientidest said insuliini asendusravi. Suhkurtõbi/hüperglükeemia põhjustas ravi katkestamise 0,1%-l patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid tekkisid 8,7%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,8%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 2,10 kuud (vahemik: 0,03...30,52 kuud). Mediaankestus oli 0,82 kuud (vahemik: 0,07...12,39 kuud). 1,4% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid põhjustasid ravi katkestamise 0,4%-l patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit tekkis 1,1%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,3%-l patsientidest, 4. raskusastmega 0,2%-l patsientidest ja 5. raskusastmega 0,1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 2,30 kuud (vahemik: 0,23...12,42 kuud). Mediaankestus oli 0,76 kuud (vahemik: 0,16...10,12 kuud). 0,2% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Immuunseotud pankreatiit põhjustas ravi katkestamise 0,2%-l patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit tekkis 0,6%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,2%-l patsientidest ja 5. raskusastmega 0,1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 1,87 kuud (vahemik: 0,26...25,36 kuud). Mediaankestus oli 0,89 kuud (vahemik: 0,72...4,57 kuud). 0,3% patsientidest said suure annusega kortikosteroidravi. Immuunseotud müokardiit põhjustas ravi katkestamise 0,2%-l patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud uveiit

Immuunsüsteemiga seotud uveit tekkis 0,1%-l patsientidest, see oli 1. raskusastmega. Aeg tekkimiseni oli 6,90 kuud. Immuunseotud uveidi kestus oli 1,35 kuud. Patsiendi jaoks sündmus lahenes.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Muud kliiniliselt olulised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, millest teatati serplulimabiga ravitud patsientidel, olid järgmised. Mõne kõrvaltoime puhul on teatatud rasketest või surmaga lõppenud juhtudest.

Vere ja lümfisüsteemi häired: aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia

Närvisüsteemi häired: pearinglus, immuunvahendatud entsefaliit, perifeerne neuropaatia.

Silma kahjustused: hägustunud nägemine.

Südame ja vaskulaarsed häired: äge koronaarsündroom, müokardiinfarkt, äge südamepuudulikkus, kardiotoksilisus, troponiinisalduse suurenemine.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: düspnoe, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, hingamispuudulikkus.

Seedetrakti häired: suuõõne haavandid, oksendamine, proktiit.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: astenia, nõrkus, pürektsia.

Muu: paanikahäire, tinnitus, äge kolangiit, sepsis, kortisooli sisalduse vähenemine, leeliselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, elektrolüütide tasakaaluhäired.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid tekkisid 1,4%-l patsientidest, sealhulgas 3. raskusastmega 0,2%-l patsientidest ja 4. raskusastmega 0,1%-l patsientidest. Mediaanaeg tekkimiseni oli 1,02 kuud (vahemik: 0,03...9,86 kuud). Mediaankestus oli 0,07 kuud (vahemik: 0,03...0,53 kuud). Ükski patsient ei katkestanud serplulimabi kasutamist infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu.

Laborianalüüside tulemuste kõrvalekalded

Patsientide osakaal, kellel uuringueelsega võrreldes toimus laboratoorsete näitajate nihe ≥ 3 . raskusastme kõrvalekalleteni, oli järgmine: 0,6%-l trombotsüütide arvu vähenemine, 0,4%-l neutrofiilide arvu vähenemine, 0,3%-l kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, 0,2%-l valgete vereliblede arvu vähenemine, 0,1%-l laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres ja 0,1%-l kolesteroolisisalduse suurenemine veres.

Eakad

Eakate (≥ 65 -aastased) ja nooremate patsientide vahel ei ole ohutuse osas üldisi erinevusi täheldatud. Andmed ≥ 75 -aastaste patsientide kohta ei ole piisavalt, et selle populatsiooni kohta järeldusi teha.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada kohe kohase sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, PD-1/PD-L1 (programmeeritud rakusurma valk 1/ programmeeritud rakusurmaligand 1) inhibiitorid.

ATC-kood: L01FF12.

Toimemehhanism

Serplulimab (HLX10) on humaniseeritud monoklonaalne IgG4 antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma-1 (PD-1) retseptoriga ning blokeerib selle interaktsiooni ligandidega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-rakkude aktiivsuse negatiivne regulaator, mille kohta on näidatud, et see osaleb T-raku immuunvastuste kontrollis. PD-1 seondumine liganditega PD-L1 ja PD-L2, mida ekspresseeritakse antigeeni esitlevatel rakkudel ning mida võivad ekspresseerida kasvajakasvatajad või muud rakud kasvaja mikrokeskkonnas, põhjustab T-rakkude proliferatsiooni inhibitsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni inhibeerimist. Serplulimab võimaldab T-rakulisi vastuseid, sealhulgas kasvajakasvatajate vastuseid, blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega.

PD-1 retseptori hõivatust perifeersetes T-rakkudes ja interleukiin-2 (IL-2) vabanemisvõimet *in vitro* uuriti I faasi uuringus, milles osales 29 kaugelearenenud soliidtuumoriga Hiina patsienti, kellele süstiti serplulimabi ühekordseid ja korduvaid annuseid (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Tulemus näitas, et serplulimab suudab stabiilselt säilitada retseptori hõivatuse küllastus seisundit ja püsivat funktsionaalset blokeerimist annustes 0,3 mg/kg kuni 10 mg/kg iga 2 nädala järel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Serplulimabi efektiivsust kombinatsioonis keemiaraviga (karboplatiin pluss etoposiid) ES-SCLC esmavaliku ravis hinnati uuringus ASTRUM-005 (NCT04063163), mis oli III faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline kliiniline uuring. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elumus (*overall survival*, OS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elumus (*progression free survival*, PFS), objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) sõltumatu radioloogilise järelevalve komitee (*independent radiology review committee*, IRRC) ja uuringuarsti hinnangul RECIST 1.1 järgi. Esmase tulemusnäitaja analüüs viidi läbi 25 ja 33 kuud pärast kliinilise uuringu algust. Pärast esmast analüüsi lõpetati uuringu raviskeemide puhul pimemenetluse kasutamine.

Uuringus osalesid täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli ES-SCLC (Veterans Administration Lung Study Groupi [VALG] staadiumsüsteemi järgi), kes ei olnud saanud süsteemset ravi ja kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1. Jäeti välja patsiendid, kellel olid aktiivsed või ravimata kesknärvisüsteemi metastaasid; aktiivne autoimmuunhaigus; kes said süsteemseid immunosupressiivseid ravimeid 14 päeva jooksul enne esimest annust.

Kokku kaasati ja randomiseeriti (2 : 1) 585 patsienti, kes said ühte tabelis 3 kirjeldatud raviskeemidest. Randomiseerimine stratifitseeriti PDL-1 ekspressioonitaseme järgi (negatiivne: kasvaja osakaalu skoor [TPS] < 1%, positiivne: TPS ≥ 1% või ei ole hinnatav/saadaval, mõõdetuna komplektiga PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit), aju metastaasid (jah *versus* ei) ja vanus (≥ 65 aastat *versus* < 65 aastat).

Tabel 3. Intravenoosse ravi skeemid

Raviskeem	Induktsioon (Neli 21-päevast tsükli)	Säilitusravi (21-päevased tsükli)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + karboplatiin (AUC = 5, kuni 750 mg) ^b + etoposiid (100 mg/m ²) ^{b, c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Platseebo + karboplatiin (AUC = 5, kuni 750 mg) ^b + etoposiid (100 mg/m ²) ^{b, c}	Platseebo

a. Serplulimabi manustati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni

b. Karboplatiini ja etoposiidi manustati kuni nelja tsükli lõpuni või haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, olenevalt sellest, kumb toimus varem.

c. Etoposiidi manustati iga tsükli 1., 2. ja 3. päeval.

Algtaseme näitajad olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Kaasatud patsientidest olid 68,5% Aasia päritolu (401 patsienti) ja 31,5% mitte-aasia päritolu (184 patsienti), kes kõik olid valged. Vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemik: 28...83) kusjuures 39,3% patsientidest oli vanuses ≥ 65 aastat ja 1,9% patsientidest vanuses ≥ 75 aastat. 82,2% patsientidest olid mehed. Algtaseme ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (17,6%) või 1 (82,4%). 16,9% patsientidest olid PD-L1-positiivsed (TPS $\geq 1\%$). 13,3%-l patsientidest oli anamneesis aju metastaasid.

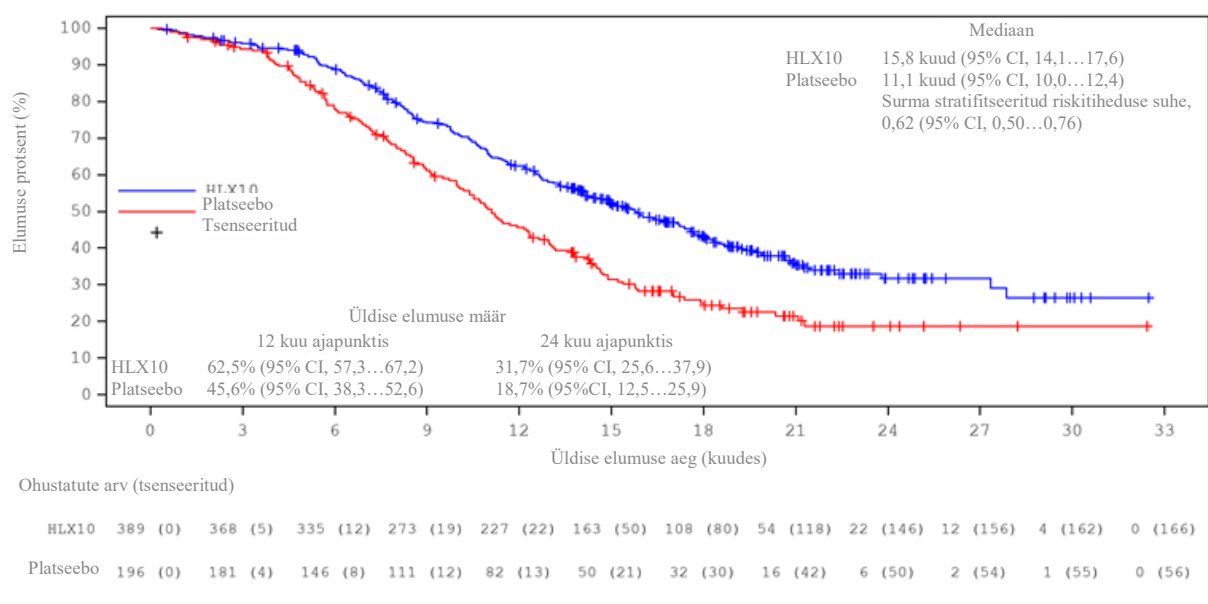
Vaheanalüüsi ajal, 22. oktoobril 2021, kui täheldati 66% eelnevalt määratletud OS-i juhtudest (määratletud ligikaudu 226, tegelik 246 üldise elumuse juhtu), oli patsientide elumuse mediaanne jälgimisaeg 12,3 kuud. Vaheanalüüsi OS-i, PFS-i ja ORR-i tulemused on kokku võetud tabelis 4.

Tabel 4. Efektiivsuse andmed esmasest analüüsist (andmete registreerimise kuupäev: 22. oktoober 2021)

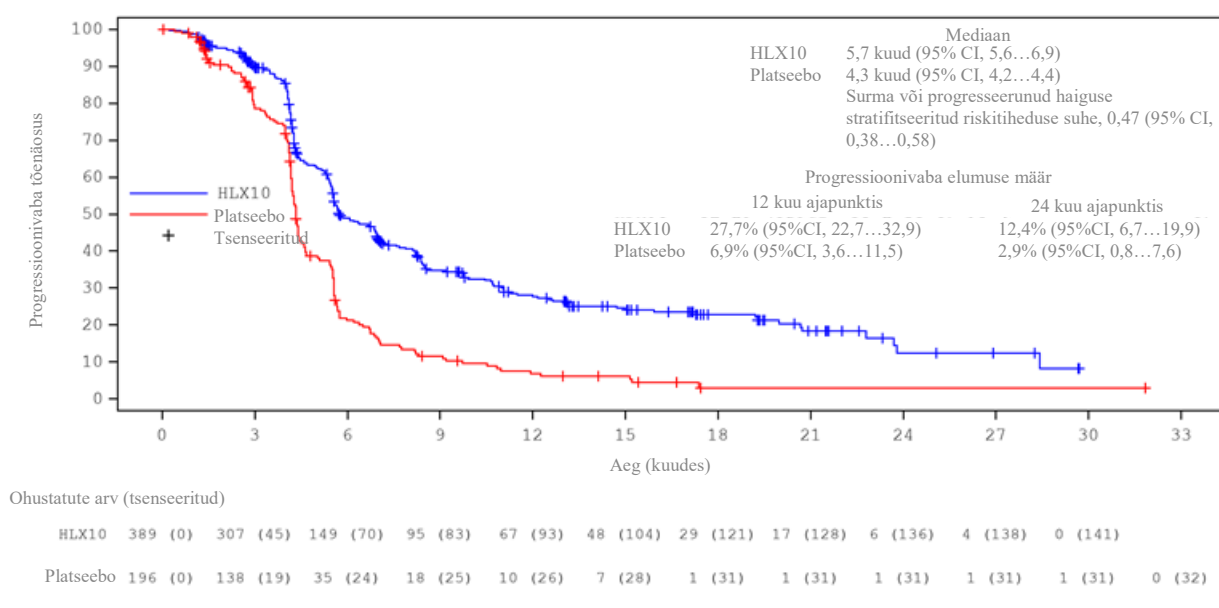
		Rühm A (Serplulimab + karboplatiin + etoposiid)	Rühm B (Platseebo + karboplatiin + etoposiid)
Patsientide arv		389	196
Esmane tulemusnäitaja			
OS	Sündmustega patsientide arv, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Üldise elumuse mediaan (kuud)	15,4	10,9
	Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,63 (0,49...0,82)	
	p-väärtus	< 0,001	
Teised tulemusnäitajad			
PFS -IRRC RECIST 1.1 alusel	Progressioonivaba elumuse mediaan (kuudes)	5,7	4,3
	Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,48 (0,38...0,59)	
Kinnitatud ORR	(%)	67,4%	58,7%
DOR-i mediaan	Kuud (95% CI)	5,8 (5,2...7,5)	4,1 (3,0...4,2)

Uuendatud analüüs pärast pimemenetluse lõpetamist pikema jälgimisajaga (mediaan: 19,7 kuud) viidi läbi lõppkuupäevaga 13. juuni 2022, kui täheldati 100% eelmääratletud üldise elumuse sündmustest (määratletud ligikaudu 342, tegelik 363 OS-i sündmust). Üldise elumuse mediaan oli serplulimabi rühmas 15,8 kuud ja platseebo rühmas 11,1 kuud. Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) oli 0,62 (0,50; 0,76) Progressioonivaba elumuse mediaan IRRC hinnangul RECIST 1,1 kohaselt oli vastavalt 5,7 kuud ja 4,3 kuud, stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI) oli 0,47 (0,38, 0,58). Lõppanalüüsi efektiivsuse tulemused olid kooskõlas esmase analüüsiga. Kaplani-Meieri kõverad lõppanalüüsi üldise elumuse ja progressioonivaba elumuse kohta on näidatud joonistel 1 ja 2.

Joonis 1. Kaplani-Meieri OS-i kõver üldpopulatsioonis uuendatud analüüsi kohaselt (ITT) (andmete registreerimise kuupäev: 13. juuni 2022)



Joonis 2. Kaplani-Meieri PFS-i kõver (RECIST 1.1) IRRC alusel üldpopulatsioonis uuendatud analüüsi kohaselt (ITT) (andmete registreerimise kuupäev: 13. juuni 2022)



Immunogeensus

Serplulimabi immunogeensusust hinnati 389 patsiendil, keda raviti uuringus ASTRUM-005 serplulimabi annusega 4,5 mg/kg iga 3 nädala järel (Q3W). Seitse patsienti (1,8%) olid ADA-positiivsed igal visiidil. Neist kuus (1,5%) olid ravist põhjustatud ADA-positiivsed, mida määratleti kui vähemalt ühte ADA-positiivset tulemust alates uuringu algusest.

Annuse suurendamise ja sihtrühma laiendamise uuringus HLX10-001 täheldati ADA-sid 13 patsiendil 66-st (19,7%-l).

Kummaski peamises uuringus ei tuvastatud neutraliseerivate antikehade olemasolu. ADA mõju farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei ilmnunud. Samas on kogutud vaid piiratud hulgal andmeid.

Eakad patsiendid

Uuringus ASTRUM-005 olid serplulimabi rühma 389 patsiendist 153 (39,3%) $\geq$ 65-aastased. Eakate patsientide ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud efektiivsuses mingeid üldisi erinevusi.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama serplulimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kopsuvähi (väikerakk- ja mitteväikerakk-kopsuvähi) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Serplulimabi farmakokineetikat on uuritud populatsiooni farmakokineetilises (popPK) analüüsis, mis hõlmas 1144 kopsuvähiga (sh ES-SCLC) ja teiste soliidtuumoritega patsienti kaheksast uuringust. Patsiendid said serplulimabi intravenoosselt monoteraapiana või kombineeritud ravina annusevahemikus 0,3...10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg/kg Q2W, 300 mg Q3W ja 400 mg Q4W. PK-d kirjeldati kahekambrilise mudeliga ajast sõltuva kliirensiga (CL). Indiviididevaheline varieeruvus (variatsioonikoefitsient, CV) algtaseme CL-is ja keskses jaotusruumalas (Vc) oli 25,8% ja 15,4%. Uuringus ASTRUM-005 oli keskmine (CV) mõõdetud minimaalne kontsentratsioon tasakaalukontsentratsioonil 62,5 µg/ml (36,3%).

Imendumine

Serplulimabi manustatakse intravenoosse infusioonina ning seetõttu on see kohe ja täielikult biosaadav. Muid manustamisviise ei ole uuritud.

Jaotumine

PopPK analüüsi põhjal on serplulimabi jaotusruumala ligikaudu 5,73 l.

Biotransformatsioon

Serplulimabi metaboolset rada ei ole iseloomustatud. Eeldatavasti kataboliseerub serplulimab väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks üldiste valkude lagunemisprotsesside käigus.

Eritumine

PopPK analüüsi põhjal on serplulimabi kliirens (CL) pärast esimest annust 0,225 l ööpäev. Kliirens väheneb ajas maksimaalselt 30,5% (CV 26,3%) 106 päevaga ning saavutab poole maksimaalsest toimest. Püsiseisundi poolväärtusaeg on ligikaudu 24,3 päeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Serplulimabi farmakokineetika on lineaarne annuste vahemikus 0,3...10 mg/kg Q2W (sealhulgas konstantsed annused 200 mg Q2W, 300 mg Q3W ja 400 mg Q4W) nii pärast ühekordset kui ka korduvat manustamist.

Erirühmad

Erirühmadega ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. PopPK analüüs ei näidanud serplulimabi kogu süsteemse kliirensi erinevust vanuse (23...83 aastat), rassi (n = 247 valget ja n = 895 asiaati) ja ECOG sooritusvõime skoori (0 või 1) alusel. Serplulimabi kliirens oli seda suurem, mida suurem oli kehakaal.

Neerukahjustus

PopPK analüüsi põhjal ei leitud kreatiniini või kreatiniini kliirensi (CRCL) (Cockcrofti-Gaulti) mõju kerge (CRCL = 60...89 ml/min; n = 448), mõõduka (CRCL = 30...59 ml/min; n = 102) ning raske (CRCL = 15...29 ml/min; n = 1) neerukahjustuse ja normaalse neerufunktsiooniga (CRCL ≥ 90 ml/min, n = 591) patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientide kohta ei ole annustamissoovituste andmiseks piisavalt andmeid (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

PopPK analüüsi põhjal ei leitud ALAT, ASAT ega üldbilirubiini toimet serplulimabi kliirensile kerge (BIL ≤ ULN ja ASAT > ULN või BIL > 1 kuni 1,5 × ULN ja mis tahes ASAT väärtus; n = 176) ja mõõduka (BIL > 1,5 kuni 3 × ULN ja mis tahes ASAT väärtus, n = 2) maksakahjustusega ja normaalse (BIL ≤ ULN ja ASAT ≤ ULN; n = 956) maksafunktsiooniga patsientidel. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta ei ole annustamissoovituste andmiseks piisavalt andmeid. Serplulimabi ei ole uuritud raske (BIL > 3 × ULN ja mis tahes ASAT väärtus) maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisus

Korduvannuse toksilisuse uuringus Jaava makaakidel, kellele manustati ravimit kuni 31 nädalat, täheldati annuse 100 mg/kg juures farmakoloogilist seost aju koroidpõimikusse perivaskulaarsete mononukleaarsete rakkude infiltratsiooni suure esinemissagedusega. Kolmekümne ühe nädalases toksilisuse uuringus oli täheldatud kahjuliku toimeta annus (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 50 mg/kg nädal, mis andis ekspositsiooni, mis oli 36 korda (arvutatuna AUC₀₋₁ alusel) suurem ekspositsioonist inimestel annusega 3 mg/kg iga kahe nädala järel.

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Arvatakse, et PD-1/PD-L1 rada on seotud loote vastupidavuse säilitamisega kogu raseduse vältel. Hiire tiinusudelites on leitud, et PD-L1 signaaliülekanne blokaad vähendab loote vastupidavust ja selle tulemusel sageneb loodete hukkumine.

Kahte PD-L1-vastast monoklonaalset antikeha hinnati Jaava makaakidel reproduktiooni- ja arengutoksilisuse suhtes ning leiti, et need põhjustasid tiinetele ahvidele manustamisel enneaegset poegimist, loote hukkumist ja enneaegset vastsündinute surma.

Seetõttu hõlmavad serplulimabi raseduseaegse manustamisega seotud võimalikud riskid aborti või surnultsünni suurenemist. Toimemehhanismi alusel võib loote kokkupuude serplulimabiga suurendada immuunvahendatud häirete või normaalse immuunvastuse muutumise ja immuunsüsteemiga seotud häirete tekke riski, millest on teatatud PD-1 *knockout*-hiirtel.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Serplulimabi genotoksilisuse ega kartsinogeensususe hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumsitraat (E331)
Naatriumkloriid
Mannitool (E421)
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. HETRONIFLY-d ei tohi manustada sama veenitee kaudu kui teisi ravimeid.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C. See 24 tunni jooksul säilitamine võib hõlmata kuni 6 tundi hoidmist toatemperatuuril (≤ 25 °C). Külmkapis hoidmisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kotikestel lasta enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml infusioonilahuse kontsentrati 10 ml I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja kombineeritud alumiiniumist-plastist kaanega ning mis sisaldab 100 mg serplulimabi.

Väliskarbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevalmistamine ja manustamine

- Infusiooni valmistamise ajal tuleb tagada aseptiline käsitlemine.

- Ärge raputage viaali.
- Viige viaal toatemperatuurini (25 °C või alla selle).
- Ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste sisalduse ja värvimuutuse suhtes. Kontsentraat on värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni kergelt küütlevalahus. Ärge kasutage viaali, kui see sisaldab nähtavaid osakesi.
- Kinnitage ravimi annus ja arvutage vajalik HETRONIFLY kogus.
- Tõmmake steriilse süstlaga intravenoosse lahuse kotikesest välja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust, mis vastab infundeeritava ravimi mahule, ja visake ära.
- Võtke viaalist süstla abil välja vajalik kogus HETRONIFLY-d ja süstige see 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 1,0...8,0 mg/ml. Segage lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole.
- Manustage infusioonilahus veenisiseselt infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse, mittepürogeense, valke vähesiduva 0,2...5,0 µm infusiooniliinisisese või lisatava filtriga.
- Seadke algseks infusioonikiiruseks 100 ml tunnis (soovitav on 25 tilka minutis). Infusioonikiirust saab reguleerida, kui ilmnevad infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.2). Kui esimesel infusioonil ei esine infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, võib järgneva manustamise kestust lühendada 30 minutini (±10 minutit).
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib lahjendatud lahust säilitada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C. See 24 tunni jooksul säilitamine võib hõlmata kuni 6 tundi hoidmist toatemperatuuril (≤ 25 °C). Külmkapis hoidmisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kotikestel lasta enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda (vt lõik 6.3).
- Infusiooni lõpus loputatakse infusioonivoolik naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega haigla tavapärase protseduuri järgi.
- Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samal ajal koos teiste ravimitega.
- Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt patsiendi toimikus dokumenteerida.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1870/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloe väljastamise kuupäev: 03 veebruar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa Ravimiameti veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus HETRONIFLY-d turustatakse, varustatakse kõik patsiendid/hooldajad, kes HETRONIFLY-d kasutavad, patsiendile mõeldud teabematerjaliga.

- **Teabematerjalide paketi sisu**

- Ravimi omaduste kokkuvõte / pakendi infoleht (esitatakse vabatahtlikult)
- Patsiendikaart

- **Teabematerjaliga hõlmatud riskid**

- Immuunvahendatud kõrvaltoimed
- Risked infusioonireaktsioonid

Teabematerjal sisaldab teavet immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ja infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ning sümptomite kohta, samuti juhiseid patsientide jälgimise ja nende sündmuste kliinilise haldamise tähtsuse kohta. Materjal jagatakse asjaomastele tervishoiuteenuste osutajatele paketina ja patsiendid saavad oma materjalid kätte tervishoiuteenuste osutaja kaudu.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HETRONIFLY, 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
serplulimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg serplulimabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, naatriumkloriid, mannitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Lisateavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

100 mg / 10 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, lahjendatuna.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge raputage.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte külmutada.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1870/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

HETRONIFLY, 10 mg/ml steriilne kontsentraat

serplulimabum

Lahjendatuna i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg / 10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

HETRONIFLY, 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Serplulimab (*serplulimabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- On tähtis, et kannaksite ravi ajal patsiendikaarti alati endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hetronifly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hetronifly manustamist
3. Kuidas Hetroniflyd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hetroniflyd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hetronifly ja milleks seda kasutatakse

Hetronifly on vähiravim, mis sisaldab toimeainena serplulimabi. See on monoklonaalne antikeha, teatud tüüpi valk, mis on loodud tuvastama ja seonduma kehas teatud sihtmärgile, mida nimetatakse programmeeritud surma-1 (PD-1) retseptoriks ning mis asub T- ja B-rakkude pinnal (immuunsüsteemi kuuluvate valgete vererakkude tüübid, mis on osa organismi loomulikust kaitsemehhanismist). Kui vähirakud aktiveerivad PD-1, võib see T-rakkude aktiivsuse välja lülitada. Blokeerides PD-1, takistab Hetronifly sellel teie T-rakke välja lülitamast, mis aitab teie immuunsüsteemil vähiga võidelda.

Hetroniflyd kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel esineb kopsuvähi tüüp, mida nimetatakse kaugelearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähiks. Seda kasutatakse juhul, kui vähk:

- on kopsus (või mujal kehas) laialdaselt levinud ja
- seda ei ole varem ravitud.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Hetronifly toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, rääkige oma arsti või apteekriga.

Hetroniflyd antakse kombinatsioonis keemiraviga. On tähtis, et te loeksite ka nende keemiaravimite pakendite infolehti, mida te saate. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Hetronifly manustamist

Hetroniflyd ei tohi kasutada

Kui olete serplulimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, kas te olete allergiline, rääkige enne Hetronifly kasutamist oma arsti või õega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hetronifly kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

- autoimmuunhaigus (haigus, mille korral immuunsüsteem ründab organismi enda rakke)
- maksaprobleemid
- neerukahjustus
- kopsu- või hingamisprobleemid
- siiratud organ
- esinenud allergilisi reaktsioone teistele samamoodi toimivatele vähiravimitele (monoklonaalsete antikehadega ravi)

Kui mõni ülalnimetatud punktidest kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne Hetronifly võtmist nõu oma arstiga.

Hetronifly kasutamisel võivad tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed (vt lõik 4).

Kui teil tekib mõni järgmistest seisunditest, helistage kohe oma arstile või pöörduge kiiresti tema poole. Teie arst võib anda teile muid ravimeid, mis hoiavad ära tõsisemate tüsistuste tekke ja aitavad teie sümptomeid leevendada. Teie arst võib Hetronifly järgmise annuse manustamise edasi lükata või lõpetada teie ravi Hetroniflyga.

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- kopsupõletik: sümptomid võivad olla köha teke või süvenemine, hingeldus või valu rinnus
- maksa- ja sapiteede põletik: sümptomid võivad olla iiveldus või oksendamine, näljatunde vähenemine, valu kõhu paremal pool, naha või silmavalgete kollasus, uimasus, tume uriin või veritsuste või verevalumite tekkimine kergemini, kui on normaalne
- soolepõletik: sümptomid võivad olla kõhulahtisus või tavapärasest sagedam roojamine, musta värvi tõkatitaoline või kleepuv verd ja lima sisaldav väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus
- neerupõletik: sümptom võib olla uriinikoguse vähenemine
- nahapõletik: sümptomid võivad olla lööve, sügelus, villiline lööve nahal või haavandid suus või mujal limaskestadel
- näärme põletik: (eelkõige kilpnääre, neerupealised, ajuripats ja kõhunääre): sümptomid võivad olla kiire südamepekslemine, äärmine väsimus, kehakaalu tõus või langus, pearinglus või minestamine, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, püsivad peavalud või ebataavalised peavalud, kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
- 1. tüüpi diabeet: sümptomid võivad olla kõrge veresuhkur, suurem nälja- või janu tunne kui tavaliselt, suurem uriinikogus kui tavaliselt, kiire ja sügav hingamine, segasus või magus lõhn hingeõhus, magus või metallimaitse suus või uriini või higi tavalisest erinev lõhn
- infusioonireaktsioonid: sümptomid võivad olla külmavärinad või värisemine, sügelus või lööve, nahapunetus, hingeldus, vilistav hingamine, pearinglus või palavik
- südamelihase põletik: sümptomid võivad olla valu rindkeres, hingeldus või ebaregulaarne südamepekslemine
- lihasepõletik või lihaseprobleemid: sümptomid võivad olla lihasevalu, lihase nõrkus või kiire lihaseväsimus
- ajupõletik (entsefaliit): sümptomid võivad olla krampid, peavalu, palavik, külmavärinad, oksendamine, segasus ja mäluhäired
- silmapõletik, mis võib hõlmata nägemise muutusi
- vähene trombotsüütide arv: sümptomid võivad olla verejooks (nina või igemete verejooks) ja/või verevalumid

Lapsed ja noorukid

Hetroniflyd ei soovitata alla 18-aastastele lastele ja noorukitele. Selle põhjuseks on asjaolu, et puudub teave selle kohta, kui hästi ravim selles vanuserühmas toimib.

Muud ravimid ja Hetronifly

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete ravimite ja käsimüügiravimite kohta.

Teavitage oma arsti, kui te kasutate mingeid muid ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi, näiteks kortisooni derivaate, nagu prednisoon. Need ravimid võivad Hetronifly toimet häirida. Aga kui teid on ravitud Hetroniflyga, võib arst teile manustada kortisooni derivaate Hetronifly võimalike kõrvaltoimete leevendamiseks. Kortisooni derivaate võidakse teile anda ka enne Hetronifly manustamist kombinatsioonis keemiaraviga, et vältida ja/või ravida iiveldust, oksendamist ja muid keemiaravist põhjustatud kõrvaltoimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Rasedus

Hetroniflyd ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud siis, kui arst on seda soovitanud. Hetronifly võib olla lootele kahjulik.

Imetamine

Ei ole teada, kas serplulimab eritub rinnapiima. Teie ja teie arst otsustate pärast serplulimabi manustamist, kas te hakkate rinnaga toitma.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hetronifly võib põhjustada väsimust ja muid kõrvaltoimeid. Pärast Hetronifly manustamist ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne, kui olete kindel, et tunnete ennast hästi.

Hetronifly sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab 22,5 mg naatriumi (lauasoola peamine koostisosa) igas 10 ml viaalis. See on võrdne 1,1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Hetroniflyd manustatakse

Hetroniflyd manustatakse teile haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

Soovitatav annus on 4,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 nädala järel.

Arst manustab teile Hetroniflyd veenisiseses infusioonina (tilgutiga). Esimene infusioon manustatakse ligikaudu 1 tunni jooksul. Järgmised infusioonid manustatakse 30 minuti jooksul.

Kui te võtate Hetroniflyd rohkem, kui ette nähtud

Andmed serplulimabi üleannustamise kohta puuduvad. Seda ravimit annab teile kogenud spetsialist. Üleannustamise tõenäosus on väike. Üleannustamise korral jälgitakse teid hoolikalt kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Teie arst alustab sobivat ravi.

Kui teil jääb Hetronifly saamiseks arsti vastuvõtul käimata

On väga tähtis, et te ei jäta selle ravimi annuseid vahele. Kui jätate vastuvõtu vahele, helistage kohe oma arstile, et aeg uuesti kokku leppida.

Kui te lõpetate Hetronifly võtmise

Ravi katkemisel võib ravimi toime kaduda. Ärge katkestage ravi Hetroniflyga oma arstiga nõu pidamata.

Lisaküsimuste korral ravi kohta pöörduge oma arsti poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörake tähelepanu märkimisväärsetele põletikunähtudele.

Hetronifly toimib teie immuunsüsteemile ja võib põhjustada põletikku teie kehaosades. See võib teie keha tõsiselt kahjustada. Mõned põletikulised seisundid võivad olla eluohtlikud ja vajada ravi või Hetronifly ärajätmist (vt lõik 2).

Rasked kõrvaltoimed

Õelge oma arstile kohe, kui märkate endal mõnda järgmistest rasketest sümptomitest. Need võivad anda märku raskest, potentsiaalselt eluohtlikust seisundist. Viivitamatu arstiabi võib aidata nende probleemide süvenemist vältida.

- Kopsupõletik (*sage kõrvaltoime*): sümptomid võivad olla köha teke või süvenemine, hingeldus või valu rinnus
- maksa- ja sapiteede põletik (*sage kõrvaltoime*): sümptomid võivad olla iiveldus või oksendamine, näljatunde vähenemine, valu kõhu paremal pool, naha või silmavalgete kollasus, uimasus, tume uriin või veritsuste või verevalumite tekkimine kergemini, kui on normaalne
- soolepõletik (*aeg-ajalt esinev kõrvaltoime*): sümptomid võivad olla kõhulahtisus või tavapärasest sagedam roojamine, musta värvi tõkatitaoline või kleepuv verd ja lima sisaldav väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus
- kõhunäärmepõletik (*aeg-ajalt esinev kõrvaltoime*): sümptom võib olla kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine
- südamelihase põletik (*aeg-ajalt esinev kõrvaltoime*): sümptomid võivad olla valu rindkeres, hingeldus või ebaregulaarne südametegevus

Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arstiga, kui teil tekib mõni allpool nimetatud kõrvaltoime, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes Hetronifly ja keemiaravi kombinatsiooni saavatel patsientidel.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- põletik kopsudes (pneumoonia)
- valgete vereliblede (leukotsüüdid, neutrofiilid, lümfotsüüdid) arvu vähenemine, punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) või trombotsüütide arvu vähenemine (trombotsütopeenia)
- kilpnäärme alatalitus (võib põhjustada väsimust või kehakaalu tõusu) või kilpnäärme ületalitus
- vereanalüüsid, mis näitavad suurt glükoosisisaldust (hüperglükeemia või suhkurtõbi)
- vereanalüüsid, mis näitavad suurt kusi happesisaldust (hüperurikeemia) või lipiidisisaldust (hüperlipideemia)
- vereanalüüsid, mis näitavad elektrolüütide (kaalium, naatrium, kaltsium, magneesium, fosfaat või kloriid) ebanormaalselt sisaldust
- vereanalüüsid, mis näitavad väikest valgusisaldust (hüpoproteineemia)
- söögiisu vähenemine
- uinumisraskused
- südame rütmihäired
- köha
- iiveldus
- kõhukinnisus
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- maksaensüümide sisalduse suurenemine veres (alaniini aminotransferaas, aspartaadi aminotransferaas, gammaglutamüültransferaas)

- lööve
- juuste väljalangemine
- valu lihastes ja luudes
- palavik
- nõrkus
- leeliselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kuseteede infektsioon
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- normist erinev hüübimisfunktsiooni analüüs
- infusiooniga seotud reaktsioon
- kilpnäärmepõletik, normist erinev kilpnäärmefunktsiooni analüüs
- kehakaalu langus
- vähenenud veresuhkrusisaldus
- perifeerse närvisüsteemi kahjustus, mis põhjustab tuimust, pearinglust, peavalu, tundlikkuse häireid (paresteesia)
- regulaarne südamerütm, mille puhul süda lööb tavalisest kiiremini, aeglane südamerütm, juhtivuse häired, südamepuudulikkus, ainete (natriureetilise peptiidi) sisalduse suurenemine ajus, mis võib olla südamepuudulikkuse tunnuseks
- kõrge vererõhk, veresoonte põletik
- suu limaskesta põletik, seedehäired, neelamisraskused, kõhu turse, seedetrakti häired
- bilirubiinisalduse (hemoglobiini lagunemissaaduse) suurenemine veres
- sügelus, nahapõletik, liigne higistamine
- liigesevalu (artralgia), valu kätes või jalgades, skeetilihaskonna ebamugavustunne
- glükoosisisaldus uriinis, uriini valgusisaldus, punaste või valgete vereliblede esinemine uriinis, neerukahjustus
- suurenenud urea- või kreatiniinisaldus veres
- väsimustunne, üldine ebamugavustunne, tursed
- müokardi nekroosi markeri (troponiini), müoglobiini- või kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- raske infektsioon, nahainfektsioon, sooleinfektsioon, huulte infektsioon, *herpes simplex*'i viiruse põhjustatud aju ja ajukelmete infektsioon
- lümfisõlme põletik
- anafülaktiline reaktsioon
- neerupealiste toodetud hormoonide sekretsiooni vähenemine, muud kilpnäärmehäired, neerupealiste ületalitlus, ajupõhjas paikneva hüpofüüsi põletik
- ebanormaalne lipoproteiinisaldus veres
- ajupõletik, neurotoksilisus, liikumistõbi, motoorne düsfunktsioon
- ähmane nägemine
- südamelihase haigus, südamelihase verevoolu vähenemine (südamelihase isheemia), müokardi kudede isheemia, vedeliku kogunemine südamepaunas, müokardi nekroosi markeri sisalduse suurenemine
- suukuivus, maopõletik, igemete verejooks
- paksenenud, mõnikord ketendav nahakasv, naha värvuse muutused, kuiv nahk
- lihaste autoimmuunne põletik (autoimmuunne müosiit), liigese põletik
- külmavärinad

Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

- lihaste põletik (müosiit)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas, kaudu](#). Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hetroniflyd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja viaali etiketil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte külmutada.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravim tuleb kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on näidatud, et lahjendatud lahus on külmkapis (2 °C...8 °C) stabiilne 24 tundi, mis võib hõlmata kuni 6 tundi toatemperatuuril (25 °C või alla selle).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie tervishoiutöötaja hävitab kõik ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hetronifly sisaldab

Toimeaine on serplulimab.

1 ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 10 mg serplulimabi. Üks 10 ml suurune viaal sisaldab 100 mg serplulimabi.

Abiained on sidrunhappe monohüdraat, naatriumsitraat, naatriumkloriid (vt lõik 2: Hetronifly sisaldab naatriumi), mannitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Hetronifly välja näeb ja mis on pakendi sisu

Hetronifly on intravenoosse infusioonilahuse kontsentrati, mida turustatakse kummikorgiga klaasviaalis. Üks viaal sisaldab 10 mg/ml serplulimabi. Kontsentrati on värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni kergelt küütlelev vedelik. Igas karbis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Hispaania

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/ EMP keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine

Infusiooni valmistamise ajal tuleb tagada aseptiline käsitlemine.

- Ärge raputage viaali.
- Viige viaal toatemperatuurini (25 °C või alla selle).
- Ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste sisalduse ja värvimuutuse suhtes. Kontsentraat on värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni kergelt küütlevalahus. Ärge kasutage viaali, kui täheldate nähtavaid osakesi.
- Kinnitage ravimi annus ja arvutage vajalik Hetronifly kogus.
- Tõmmake steriilse süstlaga intravenoosse lahuse kotikesest välja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust, mis vastab infundeeritava ravimi mahule, ja visake ära.
- Võtke viaalist süstla abil välja vajalik kogus Hetroniflyd ja süstige see 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 1,0...8,0 mg/ml. Segage lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole.
- Manustage infusioonilahus veenisiseselt infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse, mittepürogeense, valke vähesiduva 0,2...5,0 µm infusiooniliinisisese või lisatava filtriga.
- Seadke algseks infusiooniiruseks 100 ml tunnis (soovitav on 25 tilka minutis). Infusiooniirust saab reguleerida, kui ilmnevad infusiooniga seotud reaktsioonid. Kui esimesel infusioonil ei esine infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, võib järgneva manustamise kestust lühendada 30 minutini (±10 minutit).
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib lahjendatud lahust säilitada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C. See 24 tunni jooksul säilitamine võib hõlmata kuni 6 tundi hoidmist toatemperatuuril (≤ 25 °C). Külmkapis hoidmisel tuleb viaalidel ja/või intravenoosse lahuse kotikestel lasta enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.
- Infusiooni lõpus loputatakse infusioonivoolik naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega haigla tavapärase protseduuri järgi.
- Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samal ajal koos teiste ravimitega.
- Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt patsiendi toimikus dokumenteerida.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.