

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HETRONIFLY 10 mg/ml, infuusiokonsentraatti liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuokseen tarkoitettua infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg serplulimabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg serplulimabia.

Serplulimabi on humanisoitu vasta-aine (IgG4-/kappa-isotyyppi stabiloivalla sekvenssimuunnoksella sarana-alueella), jota valmistetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 0,98 mmol (22,5 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti).

Väritön tai kellertävä, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos – pH 5,2-5,8; osmolaliteetti noin 280-340 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HETRONIFLY yhdessä karboplatiinin ja etoposidin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää (ES-SCLC) sairastaville aikuispotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa vain sellainen lääkäri, jolla on kokemusta syövän hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos on 4,5 mg/kg serplulimabia joka 3. viikko, kunnes sairaus etenee tai ilmenee sietämättömyyden toksisuutta.

Annoksen lykkäminen tai lääkityksen keskeyttäminen (ks. myös kohta 4.4)

HETRONIFLY-annoksen suurentamista tai pienentämistä ei suositella. Potilaan turvallisuuden takaaminen tai potilaan sietokyky voivat edellyttää tauon pitämistä lääkityksessä tai lääkityksen keskeyttämistä. Sietokykyyn liittyvistä syistä lääkityksessä voidaan pitää korkeintaan 12 viikon tauko (ks. kohta 4.4).

Serplulimabilääkityksessä on pidettävä tauko tai se on keskeytettävä haittavaikutusten hallitsemiseksi, kuten taulukossa 1 on selitetty.

Taulukko 1. Suositellut hoitomuutokset

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset	Vaikeusaste	Hoitomuutos[#]
Immuunijärjestelmään liittyvä keuhkosairaus	Aste 2	Pidä taukoa, kunnes haittavaikutukset parantuvat tai lievittyvät asteeseen 1.
	Aste 3 tai 4 tai uusiutuva aste 2	Keskeytä pysyvästi.
Paksusuolitulehdus	Aste 2 tai 3	Pidä taukoa, kunnes haittavaikutukset parantuvat tai lievittyvät asteeseen 1.
	Aste 4 tai uusiutuva aste 3	Keskeytä pysyvästi.
Hepatiitti	Aste 2 ja ASAT tai ALAT > 3–5 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini > 1,5–3 kertaa ULN	Pidä taukoa, kunnes haittavaikutukset parantuvat tai lievittyvät asteeseen 1.
	Aste 3 tai 4 ja ASAT tai ALAT > 5 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 kertaa ULN	Keskeytä pysyvästi.
Munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta	Asteen 2 kohonnut seerumin kreatiniiniarvo	Pidä taukoa, kunnes haittavaikutukset parantuvat tai lievittyvät asteeseen 1.
	Asteen 3 tai 4 kohonnut seerumin kreatiniiniarvo	Keskeytä pysyvästi.
Umpierityssairaudet	Oireileva Asteen 2 tai 3 kilpirauhasen vajaatoiminta Asteen 2 tai 3 kilpirauhasen liikatoiminta Asteen 2 tai 3 hypofysiitti Asteen 2 lisämunuaisten vajaatoiminta Asteen 3 hyperglykemia tai tyypin 1 diabetes	Pidä taukoa, kunnes oireet loppuvat ja kortikosteroidihoito on saatu päätökseen. Hoitoa jatketaan hormonikorvaushoidon yhteydessä, jos oireita ei ilmene.
	Asteen 4 kilpirauhasen vajaatoiminta Asteen 4 kilpirauhasen liikatoiminta Asteen 4 hypofysiitti Asteen 3 tai 4 lisämunuaisten vajaatoiminta Asteen 4 hyperglykemia	Keskeytä pysyvästi.
Ihoon liittyvät haittavaikutukset	Aste 3	Pidä taukoa, kunnes haittavaikutukset parantuvat tai lievittyvät asteeseen 1.
	Asteen 4 Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)	Keskeytä pysyvästi.
Muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset	Asteen 3 tai 4 kohonnut seerumin amylaasi- tai lipaasiarvo Asteen 2 tai 3 haimatulehdus Asteen 2 sydänlihastulehdus* Asteen 2 tai 3 muut ensimmäistä kertaa ilmenneet immuunivälitteiset haittavaikutukset Asteen 3 vähentynyt trombosyyttimäärä (trombosytopenia) tai valkosolumäärä	Pidä taukoa, kunnes haittavaikutukset parantuvat tai lievittyvät asteeseen 1.

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset	Vaikeusaste	Hoitomuutos [#]
	Asteen 4 haimatulehdus tai minkä tahansa asteinen uusiutuva haimatulehdus Asteen 3 tai 4 sydänlihastulehdus Asteen 3 tai 4 aivotulehdus Asteen 4 muut ensimmäistä kertaa ilmenneet immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset Asteen 4 tai uusiutuva asteen 3 vähentynyt trombosyyttimäärä (trombosytopenia) tai valkosolumäärä	Keskeytä pysyvästi.
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 2	Laske infuusionopeus puoleen tai keskeytä infuusio. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma on ratkaistu.
	Aste 3 tai 4	Keskeytä pysyvästi.

Huomautus: toksisuusasteet noudattavat National Cancer Instituten ”Common Terminology Criteria for Adverse Events” -kriteerien versiota 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

ALAT: alaniiniaminotransferaasi, ASAT: aspartaattiaminotransferaasi, ULN: normaalin yläraja

[#]: serplulimabihoito on keskeytettävä pysyvästi, jos ilmenee mikä tahansa asteen 3 toistuva immuunijärjestelmään liittyvä haittavaikutus tai mikä tahansa asteen 4 immuunivälitteinen haittavaikutus, lukuun ottamatta umpierityssairauksia, joita hallitaan korvaushormoneilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

*: Serplulimabihoidon uusimisen turvallisuudesta potilailla, joilla on ilmennyt immuunijärjestelmään liittyvä sydänlihastulehdus, ei ole varmuutta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (≥ 65 vuotta) (ks. kohta 5.1 ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (CRCL = 60-89 ml/min) tai keskivaikea (CRCL = 30-59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa (CRCL = 15-29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatu riittävästi tietoja, eikä annossuositusta voida antaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievää (kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $> 1-1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoimintaa. Tietoja ei ole riittävästi potilaista, joilla on keskivaikeaa (kokonaisbilirubiini $> 1,5-3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoimintaa, eikä tietoja ole saatavilla vaikeasta (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoiminnasta (katso kohta 5.2). Annostelusuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Serplulimabia ei ole tarkoitettu käytettäväksi pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien lapsipotilaiden hoitoon.

Antotapa

HETRONIFLY on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön.

Infuusionopeudeksi on aluksi asetettava korkeintaan 100 ml tunnissa. Jos ensimmäistä infuusiota siedetään hyvin, kaikkia seuraavia infuusiokertoja voidaan lyhentää 30 minuuttiin (± 10 minuuttia).

Annettaessa yhdessä kemoterapian kanssa HETRONIFLY on annettava ensin ja kemoterapia sen jälkeen samana päivänä. Käytä kuhunkin infuusioon eri infuusiopussia.

HETRONIFLYta ei saa antaa nopeana laskimonsisäisenä injektiona tai bolusinjektiona.

Tarvittava HETRONIFLY-kokonaisannos on laimennettava injektioon käytettävällä 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuoksella (katso kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ja käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun on valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia – vaikeat ja kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien – on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Suurin osa immuunijärjestelmään liittyvistä, hoidon aikana ilmenneistä haittavaikutuksista voitiin parantaa ja niitä voitiin hallita pitämällä hoidosta taukoa ja antamalla kortikosteroideja ja/tai tukihoitoa (ks. kohta 4.2). Immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia on ilmennyt myös korkeintaan 3,6 kuukauden kuluttua viimeisen annoksen jälkeen. Useampaan kuin yhteen kehon järjestelmään samanaikaisesti vaikuttavat, immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset ovat mahdollisia.

Epäiltyjen immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten kohdalla etiologia on vahvistettava ja muut syyt suljettava pois riittävällä arvioinnilla. Hoidosta on pidettävä taukoa, ja kortikosteroideja annettava haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan. Useimpien asteen 2 ja joidenkin tiettyjen asteen 3 tai 4 immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten kohdalla lääkkeen antamisessa on pidettävä taukoa, kunnes vaikutukset paranevat tai lievittyvät asteeseen 1. Serplulimabihoito on keskeytettävä pysyvästi, jos ilmenee mikä tahansa asteen 4 tai tietty asteen 3 immuunijärjestelmään liittyvä haittavaikutus. Useimpien asteen 3 tai 4 ja joidenkin tiettyjen asteen 2 immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten (esim. immuunijärjestelmään liittyvä keuhkotulehdus, immuunijärjestelmään liittyvä sydänlihastulehdus) kohdalla kortikosteroidihoitoa (1-2 mg/kg/päivä, prednisoni tai vastaava) tai muita kliinisten oireiden mukaisia hoitoja on annettava, kunnes haittavaikutukset paranevat tai lievittyvät asteeseen 1. Kun vaikutukset ovat lievittyneet asteeseen ≤ 1 , on aloitettava kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen, jota on jatkettava vähintään yhden kuukauden ajan. Annoksen nopea pienentäminen voi johtaa haittavaikutuksen pahentumiseen tai toistumiseen. Kortikosteroiditonta immunosuppressiivista hoitoa (esim. infliksimabi) on myös käytettävä, jos haittavaikutukset pahenevat tai eivät lieviy kortikosteroidihoidolla.

Immuunijärjestelmään liittyvä keuhkosairaus

Immuunijärjestelmään liittyvää keuhkotulehdusta – kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien – on raportoitu ilmenneen HETRONIFLYta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava immuunijärjestelmään liittyvän keuhkotulehduksen merkkien ja oireiden – kuten röntgenmuutosten (esim. fokaaliset mattalasivarjostumat, paikoittaiset filtraatit), dyspnean ja hypoksian – varalta. Epäilty

immuunijärjestelmään liittyvä keuhkotulehdus on vahvistettava röntgenkuvauksella, ja muut syyt on poissuljettava. Ks. hoitomuutos kohdasta 4.2.

Immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää paksusuolitulehdusta – kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien – on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava immuunijärjestelmään liittyvän paksusuolitulehduksen merkkien ja oireiden – kuten vatsakivun, ripulin ja limaisen tai verisen ulosteen – varalta. Infektio ja muut sairauteen liittyvät etiologiat on poissuljettava. Ks. hoitomuutos kohdasta 4.2. Maha-suolikanavan perforaation riski on otettava huomioon ja vahvistettava tarvittaessa röntgenkuvauksella ja/tai endoskopiolla.

Immuunijärjestelmään liittyvä hepatiitti

Immuunijärjestelmään liittyvää hepatiittia – kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien – on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava maksan toiminnan muutosten ja immuunijärjestelmään liittyvän hepatiitin kliinisten merkkien ja oireiden – kuten kohonneiden transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvojen varalta säännöllisesti (joka kuukausi). Infektio ja sairauksiin liittyvät etiologiat on poissuljettava. Maksan toimintakokeita pitää seurata useammin, jos ilmenee immuunijärjestelmään liittyvää hepatiittia. Ks. hoitomuutos kohdasta 4.2.

Immuunijärjestelmään liittyvä munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta

Immuunijärjestelmään liittyvää munuaistulehdusta ja munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaisten toiminnan muutosten ja immuunijärjestelmään liittyvän munuaistulehduksen ja munuaisten vajaatoiminnan kliinisten merkkien ja oireiden varalta säännöllisesti (joka kuukausi). Munuaisten toimintakokeita pitää seurata useammin, jos ilmenee immuunijärjestelmään liittyvää munuaistulehdusta. Useimmilla potilailla esiintyy oireetonta seerumin kreatiniiniarvon kohoamista. Sairauteen liittyvät etiologiat on poissuljettava. Ks. hoitomuutos kohdasta 4.2.

Immuunijärjestelmään liittyvät umpierityssairaudet

Kilpirauhassairaudet

Kilpirauhashäiriöitä – mukaan lukien kilpirauhasen liikatoimintaa, kilpirauhasen vajaatoimintaa ja kilpirauhashäiriöitä – on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee seurata kilpirauhastoiminnan muutosten ja kilpirauhashäiriöiden kliinisten merkkien ja oireiden varalta. Jos ilmenee asteen 2 tai 3 oireilevaa kilpirauhasen vajaatoimintaa, serplulimabilääkityksessä on pidettävä tauko, ja kilpirauhashormonikorvaushoito on aloitettava tarpeen vaatiessa. Jos ilmenee asteen 2 tai 3 oireilevaa kilpirauhasen liikatoimintaa, serplulimabilääkityksessä on pidettävä tauko ja tyreostaattilääkitys on aloitettava tarpeen vaatiessa. Jos epäillään kilpirauhasen akuuttia tulehdusta, serplulimabilääkityksessä on pidettävä tauko, ja hormonihoito on aloitettava. Hoitoa voidaan jatkaa, kun kilpirauhasen vajaa- tai liikatoiminnan oireet ovat hallinnassa, ja kilpirauhastoiminta on parantunut. Hengenvaarallisen kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminnan tapauksessa serplulimabilääkitys on keskeytettävä pysyvästi. Kilpirauhastoimintaa on seurattava jatkuvasti asianmukaisen hormonikorvaushoidon varmistamiseksi (ks. kohta 4.2).

Aivolisäkehäiriöt

Hypofysiittiä on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava hypofysiitin merkkien ja oireiden varalta, ja muut syyt on suljettava pois. Jos ilmenee asteen 2 tai 3 oireilevaa hypofysiittiä, serplulimabilääkityksessä on pidettävä tauko, ja hormonikorvaushoito on aloitettava tarpeen vaatiessa. Jos epäillään akuuttia hypofysiittiä, kortikosteroidihoito on aloitettava. Hengenvaarallisen asteen 4 hypofysiitin tapauksessa serplulimabilääkitys on keskeytettävä pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Lisämunuaisten vajaatoimintaa on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava merkkien ja oireiden varalta, ja muut syyt on suljettava pois. Jos ilmenee asteen 2 lisämunuaisten vajaatoimintaa, serplulimabilääkityksessä on pidettävä tauko, ja hormonikorvaushoito on aloitettava tarpeen vaatiessa. Hengenvaarallisen asteen 3 tai 4 lisämunuaisten vajaatoiminnan tapauksessa serplulimabilääkitys on keskeytettävä pysyvästi. Lisämunuaisten toimintaa ja hormonitasoja on seurattava jatkuvasti asianmukaisen hormonikorvaushoidon varmistamiseksi (ks. kohta 4.2).

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa tai tyypin 1 diabetesta on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaiden verensokeritasoa on tarkkailtava, ja heitä on seurattava siihen liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden varalta. Insuliinikorvaushoito on aloitettava tarpeen vaatiessa. Jos ilmenee tyypin 1 diabetesta huonolla verensokeritason hallinnalla, serplulimabihoidossa on pidettävä taukoa, ja insuliinikorvaushoitoa on annettava, kunnes oireet lievittyvät. Hengenvaarallisen asteen 4 tyypin 1 diabeteksen tapauksessa serplulimabilääkitys on keskeytettävä pysyvästi. Verensokeritasoja on seurattava jatkuvasti asianmukaisen insuliinikorvaushoidon varmistamiseksi (ks. kohta 4.2).

Immuunijärjestelmään liittyvät ihon haittavaikutukset

Immuunijärjestelmään liittyviä ihon haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Jos ilmenee asteen 1 tai 2 ihottumaa, serplulimabihoitoa voidaan jatkaa ja oireenmukaista hoitoa tai paikallista kortikosteroidihoitoa voidaan antaa. Jos ilmenee asteen 3 ihottumaa, serplulimabihoidossa on pidettävä tauko, ja oireenmukaista hoitoa tai paikallista kortikosteroidihoitoa on annettava. Jos ilmenee asteen 4 ihottumaa, Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), serplulimabihoito on keskeytettävä pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Immuunijärjestelmään liittyvä haimatulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää haimatulehdusta – kohonneet seerumin amylaasi- ja lipaasitasot sekä kuolemaan johtaneet tapaukset – on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava seerumin lipaasi- ja amylaasitasojen muutosten (hoidon alussa, säännöllisesti hoidon aikana ja tarpeen mukaan kliinisen arvioinnin mukaisesti) ja haimatulehduksen kliinisten merkkien ja oireiden varalta. Jos ilmenee asteen 3 tai asteen 4 kohonnut seerumin amylaasi- tai lipaasitaso tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus, serplulimabihoidossa on pidettävä tauko. Jos ilmenee asteen 4 haimatulehdus tai minkä tahansa asteinen uusiutuva haimatulehdus, serplulimabihoito on keskeytettävä pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Immuunijärjestelmään liittyvä sydänlihastulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää sydänlihastulehdusta – kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien – on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava sydänlihastulehduksen kliinisten merkkien ja oireiden varalta. Epäilty immuunivälitteinen sydänlihastulehdus on vahvistettava sydänlihasentsyymitutkimuksilla, ja muut syyt on poissuljettava. Jos ilmenee asteen 2 sydänlihastulehdusta, serplulimabihoidossa on pidettävä tauko, ja kortikosteroidihoitoa annettava. Serplulimabihoidon uudelleenaloittamisen turvallisuudesta potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt immuunijärjestelmään liittyvä sydänlihastulehdus, ei ole varmuutta. On suositeltavaa järjestää monialainen keskustelu ennen serplulimabihoidon aloittamista uudelleen potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt asteen 2 sydänlihastulehdus. Päätöksessä on huomioitava erilaiset kliiniset seikat, kuten sydämen toipumisaste, syövän vaste hoitoon, vaihtoehtoisten syöpähoitojen saatavuus sekä prognoosi. Jos ilmenee asteen 3 tai 4 sydänlihastulehdus, serplulimabilääkitys on keskeytettävä pysyvästi, ja kortikosteroidihoito on aloitettava. Kun sydänlihastulehdus on diagnosoitu, serplulimabihoidossa on pidettävä tauko tai se on keskeytettävä pysyvästi. Sydänlihasentsyymejä ja sydämen toimintaa on seurattava huolellisesti minkä tahansa asteisen sydänlihastulehduksen varalta (ks. kohta 4.2).

Immuunijärjestelmään liittyvä uveiitti

Jos uveiittia ja muita immuunivälitteisiä haittavaikutuksia – kuten Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää – ilmenee samanaikaisesti, systeemisiä kortikosteroideja on annettava pysyvän sokeutumisen välttämiseksi.

Muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Serplulimabin toimintamekanismin vuoksi muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset ovat mahdollisia. Muita kuolemaan johtaneita ja hengenvaarallisia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu serplulimabilla hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa eri annosten ja kasvaintyyppien kohdalla: trombositopenia, äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, sydäninfarkti ja immuunivälitteinen aivotulehdus (ks. kohta 4.8).

Muiden epäiltyjen immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten kohdalla etiologia on vahvistettava ja muut syyt suljettava pois riittävällä arvioinnilla. Haittavaikutusten vaikeusasteesta riippuen serplulimabihoidossa on pidettävä taukoa ensimmäistä kertaa ilmenevien asteen 2 tai 3 immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten kohdalla. Serplulimabihoito on keskeytettävä pysyvästi, jos ilmenee toistuvia asteen 3 immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia (umpierityssairauksia lukuun ottamatta) tai asteen 4 immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia. Kortikosteroidihoito voidaan aloittaa, jos se on kliinisesti perusteltua (ks. kohta 4.2).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen serplulimabia saaneilla potilailla. Potilaita on seurattava infuusioon liittyvien vaikutusten kliinisten merkkien ja oireiden varalta. Hoidon antamista voidaan jatkaa potilailla, joilla on ilmennyt asteen 1 infuusioon liittyviä vaikutuksia, kunhan heitä seurataan huolellisesti. Infuusionopeutta on laskettava tai hoito keskeytettävä potilailla, joilla esiintyy asteen 2 infuusioon liittyviä vaikutuksia. Kuumelääkkeiden ja antihistamiinien käyttöä voidaan harkita. Serplulimabihoitoa voidaan jatkaa huolellisessa seurannassa, kun asteen 2 infuusioon liittyvät vaikutukset on saatu hallintaan. Jos ilmenee asteen ≥ 3 infuusioon liittyviä vaikutuksia, infuusio on pysäytettävä välittömästi, hoito keskeytettävä pysyvästi, ja asianmukaista hoitoa on annettava (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä tutkimuksista poissuljetut potilaat

Potilaat, joilla oli jokin seuraavista tiloista, poissuljettiin kliinisistä tutkimuksista: aiempi aktiivinen tai aiempi dokumentoitu autoimmuunisairaus; potilaat, joilla oli aktiivinen tuberkuloosi, B- tai C-hepatiitti tai HIV-infektio; potilaat, jotka saivat heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen 28 päivän sisällä ennen serplulimabin antamista; potilaat, joilla oli aktiivinen infektio, joka vaati systeemistä infektiohoitoa, 14 päivän sisällä ennen ensimmäistä annosta; aiempi keuhkotulehdus tai interstitiaalinen keuhkosairaus; potilaat, joilla oli aktiivisia aivometastaaseja; aiempi merkittävä sydän- ja verisuonisairaus (esim. sydäninfarkti puolen vuoden sisällä); aiempi yliherkkyys toiselle monoklonaaliselle vasta-aineelle; systeemiset immunosuppressiiviset lääkevalmisteet kahden viikon sisällä ennen serplulimabin saamista.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,98 mmol (tai 22,5 mg) natriumia per 10 ml:n injektiopullo, joka vastaa 1,1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 mg:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Potilaskortti

Lääkemääräyksen antajan on keskusteltava serplulimabihoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilas saa potilaskortin kunkin reseptin mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu. Koska monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 (CYP) -entsyymien tai muiden lääkkeitä metaboloivien entsyymien vaikutuksesta, yhdessä annettavien lääkevalmisteiden näille entsyymeille aiheuttaman inhibiitio- tai induktiovaikutuksen ei odoteta vaikuttavan HETRONIFLYn farmakokinetiikkaan.

Systeemisten kortikosteroidien tai immuunisalpaajien käyttöä on vältettävä ennen serplulimabihoidon aloittamista, koska ne saattavat vaikuttaa lääkkeen farmakodynaamiseen toimintaan ja tehokkuuteen. Systeemisillä kortikosteroideilla tai muilla immuunisalpaajilla voidaan kuitenkin hoitaa immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia serplulimabihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta viimeisen serplulimabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Serplulimabin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PD-1-reitin estäminen aiheuttaa alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan ja serplulimabi on IgG4, joten se saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Serplulimabia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä sellaisilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö serplulimabi ihmisillä äidinmaitoon. Ihmisen IgG:iden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutaman ensimmäisen päivän aikana syntymän jälkeen. Pitoisuus laskee nopeasti alhaiselle tasolle. Tästä syystä imetettävälle vauvalle koituvaa riskiä ei voida poissulkea tämän lyhyen ajanjakson aikana. Myöhemmin serplulimabia voidaan käyttää imetyksen aikana, jos sille on kliinistä tarvetta.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä arvioivia tutkimuksia ei ole suoritettu. Siksi serplulimabin vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Serplulimabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mahdollisten haittavaikutusten, kuten väsymyksen (ks. kohta 4.8), vuoksi potilaita on kehoitettava olemaan varovaisia ajamisen tai koneiden käyttämisen suhteen, kunnes he ovat varmoja siitä, ettei serplulimabi vaikuta heihin haitallisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Serplulimabin ja kemoterapian turvallisuus perustuu 389 ES-SCLC-potilaalta saatuihin tietoihin. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat neutropenia (82,8 %), leukopenia (74,0 %), anemia (72,8 %), trombositopenia (56,0 %), kaljuus (54,2 %), pahoinvointi (36,2 %), hyperlipidemia (32,1 %), vähentynyt ruokahalu (28,3 %), hypoproteinemia (25,4 %) ja hyponatremia (25,4 %).

Yleisimpiä asteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat neutropenia (65,3 %), leukopenia (33,7 %), trombositopenia (23,1 %), anemia (19,8 %), hyponatremia (10,0 %) ja lymfopenia (5,1 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat trombositopenia (9,3 %), neutropenia (7,7 %), leukopenia (6,7 %), keuhkokuume (3,3 %) ja hyperglykemia tai diabetes (2,3 %).

Yleisimmät immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset olivat kilpirauhasen vajaatoiminta (13,1 %), kilpirauhasen liikatoiminta (10,8 %), immuunijärjestelmään liittyvät ihon haittavaikutukset (7,5 %), poikkeava maksatoiminta (4,1 %), immuunijärjestelmään liittyvä keuhkosairaus (3,1 %), anemia (2,8 %), huonovointisuus (2,1 %), hyperglykemia tai diabetes (1,8 %), immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus (1,8 %) ja alentunut trombosyyttimäärä (1,5 %).

Serplulimabin käyttö keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 5,4 %:lla potilaista.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Kliinisessä tutkimuksessa ja markkinoille saattamisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan (ks. taulukko 2). Ellei toisin ole mainittu, haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutusten kokonaisesiintymistiheyksiin, jotka on tunnistettu ASTRUM-005-tutkimuksessa. Tutkimuksessa 389 potilaalle annettiin serplulimabia ja kemoterapiaa, ja hoidon mediaanikesto oli 22 viikkoa. Ks. kohdasta 5.1 tiedot kliinisen päätutkimuksen osallistujien pääominaisuuksista.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000 - < 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin esiintymistiheysryhmän haittavaikutukset esitetään laskevassa järjestyksessä vaikeusasteen mukaan.

Taulukko 2. HETRONIFLY^{*}-hoitoa saaneiden potilaiden haittavaikutukset ASTRUM-005-tutkimuksessa

Serplulimabi yhdessä karboplatiinin ja etoposidin kanssa	
Infektiot ja tartunnat	
Hyvin yleinen	keuhkokuume ^a
Yleinen	virtsatieinfektio ^b , hengitystieinfektio ^c
Melko harvinainen	septinen sokki, ihoinfektio, infektion aiheuttama enteriitti, huuli-infektio, herpeettinen meningoencefaliitti
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	neutropenia, leukopenia, anemia, trombositopenia, lymfopenia
Yleinen	poikkeava tulos hyytymiskokeesta ^d , granulositytopenia
Melko harvinainen	imusolmuketulehdus
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	infuusioon liittyvä reaktio ^e
Melko harvinainen	anafylaktinen reaktio
Umpieritys	
Hyvin yleinen	kilpirauhasen vajaatoiminta ^f , kilpirauhasen liikatoiminta, hyperglykemia tai diabetes ^g
Yleinen	poikkeava tulos kilpirauhasen toimintakokeesta ^h , kilpirauhashäiriö ⁱ
Melko harvinainen	lisämunuaisten vajaatoiminta ^j , muu kilpirauhashäiriö ^k , lisämunuaiskuoren liikatoiminta ^l , hypofysiitti

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	hyperlipidemia, vähentynyt ruokahalu, hypoproteinemia, hyperurikemia, elektrolyyttitasapainon häiriö ^m
Yleinen	laihtuminen, hypoglykemia
Melko harvinainen	poikkeava lipoproteiiniarvo
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen	unettomuus
Hermosto	
Yleinen	parestesia, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia ⁿ
Melko harvinainen	immuunivälitteinen aivotulehdus ^o , huimaus, neurotoksisuus, motorisen toiminnan häiriöt
Silmät	
Melko harvinainen	sumea näkö
Sydän	
Hyvin yleinen	rytmihäiriö ^p
Yleinen	sinustakykardia, johtumishäiriöt ^q , sinusbradykardia, sydämen vajaatoiminta ^r , kohonnut aivojen natriureettisen N-terminaalisen propeptidin taso
Melko harvinainen	sydänlihassairaus ^s , sydänlihasiskemia, perikardiumeffuusio, kohonnut sydänlihasnekroosin merkkiaineen taso, sydänlihastulehdus
Verisuonisto	
Yleinen	hypertensio, verisuonitulehdus ^t
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	yskä
Yleinen	keuhkotulehdus ^u , dyspnea, rintakipu
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi, ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
Yleinen	dysfagia, ilmavaivat, maha-suolikanavan häiriö ^v , suutulehdus, dyspepsia
Melko harvinainen	kuiva suu, suolitulehdus ^w , mahatulehdus, immuunivälitteinen haimatulehdus, ienverenvuoto
Maksa ja sappi	
Hyvin yleinen	kohonnut alaniiniaminotransferaasitaso, kohonnut aspartaattiaminotransferaasitaso, kohonnut gammaglutamyyli transferaasitaso
Yleinen	hyperbilirubinemia, maksavaurio ^x
Iho ja ihonalaiskudos	
Hyvin yleinen	ihottuma ^y , kaljuus
Yleinen	kutina, ihotulehdus ^z , liikkahikoilu
Melko harvinainen	pigmentaatiohäiriö, psoriaasi, kuiva iho
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	tuki- ja liikuntaelimestön kipu ^{aa}
Yleinen	nivelsärky, raajan kipu, tuki- ja liikuntaelimestön vaiva ^{bb}
Melko harvinainen	autoimmuunimyosiitti, niveltulehdus
Tuntematon	lihastulehdus ^{cc}

Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	kohonnut veren urea-arvo, proteiinia virtsassa, hematuria, munuaisvaurio ^{dd} , kohonnut veren kreatiniiniarvo, glukosuria, valkosoluja virtsassa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	kuume, voimattomuus
Yleinen	uupumus, huonovointisuus, edeema ^{ee}
Melko harvinainen	vilunväristykset
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo
Yleinen	kohonnut veren myoglobiiniarvo, kohonnut veren kreatiinifosfokinaasiarvo, kohonnut troponiiniarvo

* Taulukossa 2 esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet eivät välttämättä johdu täysin HETRONIFLYsta, vaan niihin ovat saattaneet vaikuttaa taustalla olevat sairaudet tai muut yhdessä käytetyt lääkevalmisteet.

Seuraavat termit edustavat samankaltaisten, yhtä sairautta kuvaavien tapahtumien ryhmää yksittäisen tapahtuman sijaan:

- a. Kattaa keuhkokuumeen ja sienen aiheuttaman keuhkokuumeen.
- b. Kattaa virtsatieinfektion ja oireettoman bakteriurian.
- c. Kattaa ylähengitystieinfektion, faryngotonsilliitin ja nielurisatulehduksen.
- d. Kattaa pidentyneen aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan, aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan, lyhentyneen aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan, alentuneen INR-arvon ja kohonneen protrombiinitason.
- e. Kattaa lääkeaineyleherkkyyden ja infuusioon liittyvät reaktiot.
- f. Kattaa kilpirauhasen vajaatoiminnan, kohonneen veren tyreotropiiniarvon, alentuneen vapaan tyroksiiniarvon, sentraalisen kilpirauhasen vajaatoiminnan ja alentuneen trijodityroniiniarvon.
- g. Kattaa hyperglykemian, diabeteksen, diabeettisen ketoasidoosin, kohonneen veren ketoainearvon, heikentyneen glukoositoleranssin ja ketoasidoosin.
- h. Kattaa alentuneen veren tyreotropiiniarvon, kohonneen trijodityroniiniarvon, positiivisen kilpirauhasvasta-aineen, kohonneen tyreoglobuliiniarvon ja kohonneen tyroksiiniarvon.
- i. Kattaa kilpirauhashäiriön ja kilpirauhashäiriön.
- j. Kattaa lisämunuaisten vajaatoiminnan ja alentuneen kortisolitason.
- k. Kattaa matalan T3-arvon oireyhtymän ja poikkeavan kilpirauhasen ultraäänilöydöksen.
- l. Kattaa kohonneen kortisolitason ja lisämunuaiskuoren liikatoiminnan.
- m. Kattaa hyponatremian, hypokalsemian, hypokalemian, hypomagnesemian, hypofosfatemian, hypokloremian, hyperfosfatemian, hyperkalemian, hypermagnesemian ja hyperkalsemian.
- n. Kattaa perifeerisen neuropatian, perifeerisen sensorimotorisen neuropatian ja immuunivälitteisen neuropatian- **.
- o. Kattaa immuunivälitteisen aivotulehduksen ja autoimmuunienkefaliitin.
- p. Kattaa supraventrikulaariset lisälyönnit, supraventrikulaarisen takykardian, rytmihäiriön, kammiolisälyönnit, supraventrikulaarisen rytmihäiriön, eteisvärinän, eteistakykardian, bradyarytmian, varhaisen repolarisaation oireyhtymän, kammioperäisen rytmihäiriön, sydänsähkökäyrän pidentyneen QT-ajan, sydänsähkökäyrän repolarisaatiopoikkeavuuden ja sydänsähkökäyrän poikkeavan T-aallon.
- q. Kattaa ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksen, oikean puolen haarakatkoksen, pidentyneen eteisen johtumisajan, vasemman puolen haarakatkoksen ja kammionsisäisen johtumishäiriön.
- r. Kattaa sydämen vajaatoiminnan, akuutin sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion vajaatoiminnan.
- s. Kattaa sydänlihassairauden ja metabolisen sydänlihassairauden.
- t. Kattaa laskimotulehduksen ja pinnallisen laskimotulehduksen.

- u. Kattaa immuunivälitteisen keuhkosairauden, keuhkotulehduksen ja interstitiaalisen keuhkosairauden.
- v. Kattaa maha-suolikanavan verenvuodon, maha-suolikanavan häiriön ja alemman maha-suolikanavan verenvuodon.
- w. Kattaa suolitulehduksen ja immuunivälitteisen enterokoliitin **.
- x. Kattaa poikkeavan maksatoiminnan, lääkkeen aiheuttaman maksavaurion, maksavaurion, immuunivälitteisen hepatiitin, immuunivälitteisen maksahäiriön ** ja maksan vajaatoiminnan **.
- y. Kattaa ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, ekseeman, lääkeainehottuman, punoituksen ja ihotoksisuuden.
^zKattaa autoimmuunidermatiitin, ihotulehduksen, allergisen ihotulehduksen, rakkulaisen ihotulehduksen ja seborrooisen ihotulehduksen.
- aa. Kattaa selkäkivun, lihaskivun, muskuloskeletaalisin rintakivun, selkärangan kivun ja niskakivun.
- bb. Kattaa lihasheikkouden ja tuki- ja liikuntaelimestövaivat.
- cc. Kattaa lihastulehduksen ** ja immuunivälitteisen lihastulehduksen **.
- dd. Kattaa akuutin munuaisvaurion, munuaisten vajaatoiminnan, munuaisten toiminnan häiriön ja munuaisvaurion.
- ee. Kattaa kasvojen edeeman, perifeerisen edeeman, perifeerisen turvotuksen, turvotuksen ja turvonneet kasvot.

** Markkinoille saattamisen jälkeinen tapahtuma

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Serplulimabi voi aiheuttaa immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia. Seuraavien immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten tiedot perustuvat 1172 potilaaseen, jotka saivat serplulimabia yksilääkehoitona (n = 263) tai yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa (n = 909) kahdeksana eri annoksena (0,3; 1, 3, 10 mg/kg joka 2. viikko, 4,5 mg/kg joka 3. viikko, 200 mg joka 2. viikko, 300 mg joka 3. viikko tai 400 mg joka 4. viikko), kahdeksassa eri kliinisessä tutkimuksessa. Ohjeet näiden haittavaikutusten hallintaan on annettu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Immuunijärjestelmään liittyvä keuhkosairaus

Immuunijärjestelmään liittyvää keuhkosairautta ilmeni 3,5 %:lla potilaista. Astetta 3 ilmeni 0,9 %:lla, astetta 4 ilmeni 0,1 %:lla ja astetta 5 ilmeni 0,3 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 3,25 kuukautta (vaihteluväli: 0,03-34,53 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,91 kuukautta (vaihteluväli: 0,26-13,34 kuukautta). 1,6 % potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Immuunijärjestelmään liittyvä keuhkosairaus johti hoidon keskeytykseen 1,0 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää paksusuolitulehdusta ilmeni 2,4 %:lla potilaista – astetta 3 ilmeni 0,6 %:lla ja astetta 5 ilmeni 0,1 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 3,01 kuukautta (vaihteluväli: 0,03-20,11 kuukautta). Mediaanikesto oli 0,43 kuukautta (vaihteluväli: 0,03-4,40 kuukautta). 0,5 % potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Immuunijärjestelmään liittyvä paksusuolitulehdus johti hoidon keskeytykseen 0,3 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvä hepatiitti

Hepatiittia ilmeni 0,7 %:lla potilaista – astetta 3 ilmeni 0,3 %:lla, astetta 4 ilmeni 0,2 %:lla ja astetta 5 ilmeni 0,2 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 2,48 kuukautta (vaihteluväli: 0,43-6,60 kuukautta). Mediaanikesto oli 0,95 kuukautta (vaihteluväli: 0,53-1,51 kuukautta). 0,2 % potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Hepatiitti johti hoidon keskeytykseen 0,3 %:lla potilaista. Poikkeavaa maksatoimintaa ilmeni 4,5 %:lla potilaista. Astetta 3 ilmeni 1,0 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,51 kuukautta (vaihteluväli: 0,07-29,73 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,41 kuukautta (vaihteluväli: 0,26-17,54 kuukautta). 0,3 % potilaista sai

suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Poikkeava maksatoiminta johti hoidon keskeytykseen 0,3 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvä munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta

Immuunijärjestelmään liittyvää munuaistulehdusta ilmeni 2,4 %:lla potilaista – astetta 3 ilmeni 0,3 %:lla ja astetta 4 ilmeni 0,1 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 2,78 kuukautta (vaihteluväli: 0,23-17,28 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,12 kuukautta (vaihteluväli: 0,13-5,32 kuukautta). 0,2 % potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Immuunijärjestelmään liittyvä munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta johti hoidon keskeytykseen 0,2 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvät umpierityssairaudet

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoimintaa ilmeni 11,2 %:lla potilaista. Astetta 3 ilmeni 0,1 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 3,84 kuukautta (vaihteluväli: 0,62-34,10 kuukautta). Mediaanikesto oli 2,76 kuukautta (vaihteluväli: 0,53-7,49 kuukautta). 5,9 % potilaista sai kilpirauhashormonikorvaushoitoa. Serplulimabihoitoa ei keskeytetty yhdelläkään potilaalla kilpirauhasen vajaatoiminnan vuoksi.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Kilpirauhasen liikatoimintaa ilmeni 6,3 %:lla potilaista. Asteen ≥ 3 kilpirauhasen liikatoimintaa ei ilmennyt. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,79 kuukautta (vaihteluväli: 0,69-31,18 kuukautta). Mediaanikesto oli 1,41 kuukautta (vaihteluväli: 0,07-4,21 kuukautta). Serplulimabihoitoa ei keskeytetty yhdelläkään potilaalla kilpirauhasen liikatoiminnan vuoksi.

Kilpirauhastulehdus

Kilpirauhastulehdusta ilmeni 0,7 %:lla potilaista. Asteen ≥ 3 kilpirauhastulehdusta ei ilmennyt. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 5,65 kuukautta (vaihteluväli: 1,94-13,50 kuukautta). Mediaanikesto oli 5,93 kuukautta (vaihteluväli: 0,56-11,30 kuukautta). 0,2 % potilaista sai kilpirauhashormonikorvaushoitoa. Serplulimabihoitoa ei keskeytetty yhdelläkään potilaalla kilpirauhastulehduksen vuoksi.

Lisämunuaishäiriöt

Lisämunuaishäiriöitä ilmeni 0,3 %:lla potilaista. Kaikki tapauksista olivat astetta 2. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 5,78 kuukautta (vaihteluväli: 5,75-6,93 kuukautta). Serplulimabihoitoa ei keskeytetty yhdelläkään potilaalla lisämunuaishäiriöiden vuoksi.

Aivolisäkehäiriöt

Aivolisäkehäiriöitä ilmeni 0,9 %:lla potilaista. Astetta 3 ilmeni 0,2 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 6,97 kuukautta (vaihteluväli: 1,41-20,53 kuukautta). Mediaanikesto oli 2,43 kuukautta. 0,3 % potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Aivolisäkehäiriöt johtivat hoidon keskeytykseen 0,2 %:lla potilaista.

Diabetes/hyperglykemia

Diabetesta/hyperglykemiaa ilmeni 1,0 %:lla potilaista – astetta 3 ilmeni 0,5 %:lla ja astetta 4 ilmeni 0,1 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 4,09 kuukautta (vaihteluväli: 0,69-11,10 kuukautta). Mediaanikesto oli 2,96 kuukautta. 0,6 % potilaista sai insuliinikorvaushoitoa. Diabetes/hyperglykemia johti hoidon keskeytykseen 0,1 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvät ihon haittavaikutukset

Immuunijärjestelmään liittyviä ihon haittavaikutuksia ilmeni 8,7 %:lla potilaista. Astetta 3 ilmeni 0,8 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 2,10 kuukautta (vaihteluväli: 0,03-30,52 kuukautta). Mediaanikesto oli 0,82 kuukautta (vaihteluväli: 0,07-12,39 kuukautta). 1,4 %

potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Immuunijärjestelmään liittyvät ihon haittavaikutukset johtivat hoidon keskeytykseen 0,4 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvä haimatulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää haimatulehdusta ilmeni 1,1 %:lla potilaista – astetta 3 ilmeni 0,3 %:lla, astetta 4 ilmeni 0,2 %:lla ja astetta 5 ilmeni 0,1 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 2,30 kuukautta (vaihteluväli: 0,23-12,42 kuukautta). Mediaanikesto oli 0,76 kuukautta (vaihteluväli: 0,16-10,12 kuukautta). 0,2 % potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Immuunijärjestelmään liittyvä haimatulehdus johti hoidon keskeytykseen 0,2 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvä sydänlihastulehdus

Immuunijärjestelmään liittyvää sydänlihastulehdusta ilmeni 0,6 %:lla potilaista – astetta 3 ilmeni 0,2 %:lla ja astetta 5 ilmeni 0,1 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,87 kuukautta (vaihteluväli: 0,26-25,36 kuukautta). Mediaanikesto oli 0,89 kuukautta (vaihteluväli: 0,72-4,57 kuukautta). 0,3 % potilaista sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa. Immuunijärjestelmään liittyvä sydänlihastulehdus johti hoidon keskeytykseen 0,2 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmään liittyvä uveiitti

Immuunijärjestelmään liittyvää uveiittia ilmeni 0,1 %:lla potilaista, ja se oli astetta 1. Alkamiseen kulunut aika oli 6,90 kuukautta. Immuunijärjestelmään liittyvän uveitin kesto oli 1,35 kuukautta. Tapahtuma saatiin ratkaistua.

Muut immuunijärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Muita serplulimabia saaneilla potilailla raportoituja kliinisesti merkittäviä ja immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia on lueteltu alla. Vaikeita tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu joidenkin näiden haittavaikutusten kohdalla.

Veri ja imukudos: anemia, leukopenia, trombositopenia, neutropenia.

Hermosto: heitehuimaus, immuunivälitteinen aivotulehdus, perifeerinen neuropatia.

Silmät: sumea näkö.

Sydän/verisuonet: äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, sydäninfarkti, akuutti sydämen vajaatoiminta, sydäntoksisuus, kohonnut troponiiniarvo.

Hengitystiet, rintakehä ja välikarsina: dyspnea, keuhkohtaumatauti, hengitysvajaus.

Ruoansulatuselimistö: suun haavauma, oksentelu, peräsuolitulehdus.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: voimattomuus, uupumus, kuume.

Muu: paniikkihäiriö, tinnitus, akuutti sappitietulehdus, sepsis, alentunut kortisoliarvo, kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo, elektrolyytitasapainon häiriö.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni 1,4 %:lla potilaista – astetta 3 ilmeni 0,2 %:lla ja astetta 4 ilmeni 0,1 %:lla potilaista. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,02 kuukautta (vaihteluväli: 0,03-9,86 kuukautta). Mediaanikesto oli 0,07 kuukautta (vaihteluväli: 0,03-0,53 kuukautta). Serplulimabihoitoa ei keskeytetty yhdelläkään potilaalla infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi.

Poikkeavat laboratorioarvot

Niiden potilaiden osuudet, joilla ilmeni muutos lähtötasosta asteen ≥ 3 poikkeavaan laboratorioarvoon, olivat seuraavat: 0,6 %:lla trombosyyttimäärä laski, 0,4 %:lla neutrofiilimäärä laski, 0,3 %:lla veren kreatiinihokinaasiarvo kohosi, 0,2 %:lla valkosolumäärä laski, 0,1 %:lla veren laktaattidehydrogenaasiarvo kohosi ja 0,1 %:lla veren kolesteroliarvo kohosi.

Läkkäät potilaat

Läkkäiden (≥ 65 vuotta) ja nuorempien potilaiden yleisissä turvallisuustuloksissa ei raportoitu olleen eroja. ≥ 75 -vuotiaiden potilaiden tiedot ovat liian rajallisia, jotta tästä populaatiosta voitaisiin tehdä päätelmiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos potilas saa yliannoksen, häntä on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta, ja asianmukainen, oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, PD-1/PD-L1 (ohjelmoitu solukuolemaproteiini 1/kuolemaligandi 1) estäjät
ATC-koodi: L01FF12.

Vaikutusmekanismi

Serplulimabi (HLX10) on humanisoitu monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka sitoutuu ohjelmoitunut solukuolema 1 (PD-1) -reseptoriin ja estää sen vuorovaikutuksen PD-L1- ja PD-L2-ligandien kanssa. PD-1-reseptori on T-solujen aktiivisuuden negatiivinen säätelijä, jonka on osoitettu hallitsevan T-solujen immuunivasteita. PD-1:n sitoutuminen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin, joita ilmenee antigeenia tarjoavissa soluissa ja joita saatetaan tuottaa kasvaimissa tai muissa kasvaimen mikroympäristön soluissa, johtaa T-solujen proliferaation ja sytokiinin erittymisen estymiseen. Serplulimabi vahvistaa T-soluvasteita, mukaan lukien antituumorivasteita, estämällä PD-1:n sitoutumisen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin.

Tätä perifeeristen T-solujen PD-1-reseptoreihin sitoutumista ja interleukiini 2:n (IL-2) vapauttamiskykyä tutkittiin vaiheen 1 tutkimuksessa, johon osallistui 29 kiinalaista potilasta, joilla oli pitkälle edennyt kiinteä kasvain ja joihin injektoidiin yksi tai useampi (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) serplulimabiannos. Tulokset osoittivat, että serplulimabi pystyi ylläpitämään vakaasti reseptoriin sitoutumisen saturaatiovaihetta ja säilytti toiminnallisen katkoksen, kun 0,3 mg/kg–10 mg/kg:n annos annettiin joka 2. viikko.

Kliininen teho ja turvallisuus

Serplulimabin ja kemoterapian (karboplatiini plus etoposidi) tehokkuutta ensilinjan hoitona levinneeseen pienisoluiseseen keuhkosyöpään (ES-SCLC:hen) arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa,

kaksoissokkoutetussa, monialueisessa kliinisessä ASTRUM-005-tutkimuksessa (NCT04063163). Ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (overall survival, OS). Toissijaiset tehokkuuden päätetapahtumat olivat etenemisvapaa elinaika (PFS), objektiivinen vaste (ORR) ja vasteen kesto (DOR), joita riippumaton radiologinen arviointikomitea (IRRC) ja tutkija arvioivat RECIST 1.1:n perusteella. Ensisijaisen päätetapahtuman analyysi suoritettiin 25. ja 33. kuukauden kohdalla kliinisen tutkimuksen aloittamisen jälkeen. Tutkimuksen hoito-ohjelmat avattiin ensisijaisen analyysin jälkeen.

Tutkimukseen osallistui vähintään 18-vuotiaita aikuispotilaita, jotka sairastivat ES-SCLC:tä (Veterans Administration Lung Study Group [VALG] -asteikon mukaisesti), jotka eivät olleet saaneet systeemistä hoitoa ja joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Potilaat poissuljettiin, jos heillä oli aktiivisia tai hoitamattomia keskushermostometastaaseja tai aktiivinen autoimmuunisairaus tai heille oli annettu systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita 14 päivän sisällä ennen ensimmäistä annosta.

Yhteensä 585 potilasta osallistui tutkimukseen ja satunnaistettiin (2:1) saamaan yhtä taulukossa 3 mainituista hoito-ohjelmista. Satunnaistaminen ositettiin PD-L1-ilmentymistason (negatiivinen: Tumour Proportion Score [TPS] < 1 %; positiivinen: TPS ≥ 1 % tai ei arvioitavissa/saatavilla, mitattuna PD-L1 IHC 22C3 pharmDx -sarjalla), aivometastaasien (kyllä vs ei) ja iän (≥ 65 vuotta vs. < 65 vuotta) mukaan.

Taulukko 3. Laskimonsisäiset hoito-ohjelmat

Hoito-ohjelma	Induktio (neljä 21-päiväistä jaksoa)	Ylläpito (21-päiväiset jaksot)
A	Serplulimabi (4,5 mg/kg) ^a + karboplatiini (AUC = 5, korkeintaan 750 mg) ^b + etoposidi (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimabi (4,5 mg/kg) ^a
B	Lumelääke + karboplatiini (AUC = 5, korkeintaan 750 mg) ^b + etoposidi (100 mg/m ²) ^{b,c}	Lumelääke

a. Serplulimabia annettiin, kunnes sairaus eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta.

b. Karboplatiinia ja etoposidia annettiin, kunnes oli suoritettu neljä jaksoa, sairaus eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta, riippuen siitä, mikä tapahtui ensin.

c. Etoposidia annettiin kunkin jakson päivinä 1, 2 ja 3.

Lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa hoitohaarojen välillä. Osallistuneista potilaista 68,5 % oli aasialaisia (401 potilasta). 31,5 % potilaista oli ei-aasialaisia (184 potilasta), ja heistä kaikki olivat valkoisia. Mediaani-ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli: 28-83). 39,3 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita ja 1,9 % ≥ 75-vuotiaita. 82,2 % potilaista oli miehiä. Lähtötason ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (17,6 %) tai 1 (82,4 %). 16,9 % potilaista oli PD-L1-positiivisia (TPS ≥ 1 %). 13,3 %:lla potilaista oli aiemmin ollut aivometastaaseja.

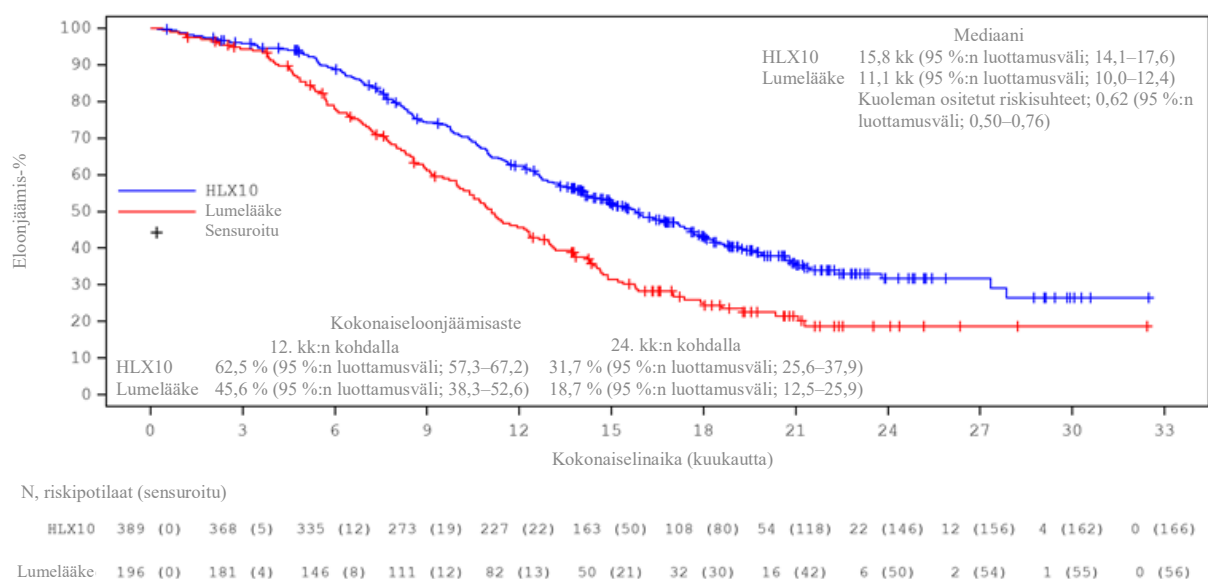
Välialalyysin päivämäärärajan 22. lokakuuta 2021 kohdalla, kun 66 % ennalta määritellyistä OS-tapahtumista oli havaittu (määriteltä noin 226, todellisia OS-tapahtumia 246), potilaiden eloonjäämisen mediaaniseuranta-aika oli 12,3 kuukautta. Välialalyysin OS-, PFS- ja ORR-tulosten yhteenveto on taulukossa 4.

Taulukko 4. Ensisijaisen analyysin tehokkuustiedot (tietojen päivämääräraja: 22. lokakuuta 2021)

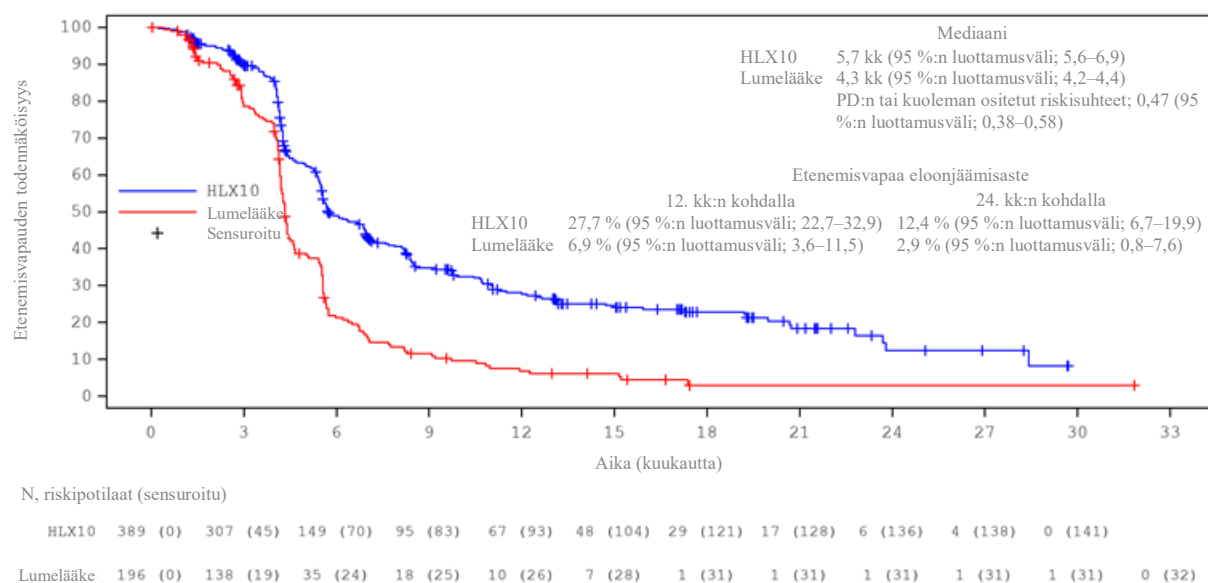
		Haara A (serplulimabi + karboplatiini + etoposidi)	Haara B (lumelääke + karboplatiini + etoposidi)
Potilaiden lukumäärä		389	196
Ensisijainen päätetapahtuma			
OS	Niiden potilaiden määrä, joilla ilmeni tapahtumia; n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Mediaani-OS (kuukautta)	15,4	10,9
	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,63 (0,49-0,82)	
	p-arvo	< 0,001	
Toissijaiset päätetapahtumat			
PFS -IRRC RECIST 1.1:n mukaisesti	Mediaani-PFS (kuukautta)	5,7	4,3
	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,48 (0,38-0,59)	
Vahvistettu ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
Mediaani DOR	Kuukaudet (95% CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Päivitetty analyysi hoito-ohjelmien avaamisen jälkeen pidemmällä seurannan kestolla (mediaani: 19,7 kuukautta) suoritettiin päivämäärärajaan 13. kesäkuuta 2022 mennessä, kun 100 % ennalta määritellyistä OS-tapahtumista oli havaittu (määritelty noin 342, todellisia OS-tapahtumia 363). Mediaani-OS oli 15,8 kuukautta serplulimabiryhmässä ja 11,1 kuukautta lumelääkeryhmässä. Ositettu HR (95 %:n luottamusväli) oli 0,62 (0,50; 0,76). Mediaani-PFS oli IRRC-arvioinnin ja RECIST 1.1:n mukaan 5,7 kuukautta ja 4,3 kuukautta ositetun HR:n (95 %:n luottamusväli) ollessa 0,47 (0,38; 0,58). Loppuanalyysin tehokkuustulokset vastasivat ensisijaista analyysia. Loppuanalyysin Kaplan-Meierin käyrät OS:lle ja PFS:lle on esitetty kuvissa 1 ja 2.

Kuva 1. Kaplan-Meierin käyrä kokonaiselinajasta koko populaatiossa (ITT) (tietojen päivämääräraja: 13. kesäkuuta 2022)



Kuva 2. Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaasta elinajasta (RECIST 1.1) IRRC-analyysin mukaan koko populaatiossa (ITT) (tietojen päivämääräraja: 13. kesäkuuta 2022)



Immunogeenisuus

Serplulimabin immunogeenisuutta arvioitiin 389 potilaalla, joita hoidettiin serplulimabilla annoksella 4,5 mg/kg Q3W ASTRUM-005-tutkimuksessa. Seitsemän potilasta (1,8 %) oli ADA-positiivisia jollakin käynneistä, joista kuusi potilasta (1,5 %) oli hoidon aikana ADA-positiivisia, mikä määritellään vähintään yhdeksi ADA-positiiviseksi tulokseksi lähtötason jälkeen.

Annoksen korotus- ja annoksen laajennustutkimuksessa HLX10-001 havaittiin ADA 13 potilaalla 66 potilaasta (19,7 %).

Kummassakaan keskeisessä tutkimuksessa ei havaittu neutraloivia vasta-aineita. Ei havaittu todisteita ADAvaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehokkuuteen tai turvallisuuteen. Kuitenkin tiedot ovat yhä rajalliset.

Läkkäät potilaat

ASTRUM-005-tutkimuksessa 153 (39,3 %) potilasta serplulimabiryhmän koko populaation 389 potilaasta oli ≥ 65 -vuotiaita. Iäkkäiden ja nuorempien potilaiden yleisissä tehokkuustuloksissa ei havaittu eroja.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset serplulimabin käytöstä keuhkosityövän (pienisoluisen tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän) hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet lääkkeen käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Serplulimabin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä (popPK-analyysissä), jossa käsiteltiin 1 144:ää potilasta, jotka sairastivat keuhkosityöpää (mukaan lukien ES-SCLC) tai muita kiinteitä syöpätyyppejä, kahdeksasta tutkimuksesta. Potilaat saivat serplulimabia laskimonsisäisesti yksilääkehoitona tai yhdistelmähoitona annoksen ollessa 0,3–10 mg/kg joka 2. viikko, 4,5 mg/kg joka 3. viikko, 200 mg joka 2. viikko, 300 mg joka 3. viikko tai 400 mg joka 4. viikko. Farmakokinetiikkaa kuvattiin kaksitilamallilla ja ajasta riippuvalla puhdistumalla (CL). Lähtötason CL:n ja keskeisen jakautumistilavuuden (V_c) yksilöiden välinen vaihtelevuus (variaatiokerroin, CV) oli 25,8 % ja 15,4 %. ASTRUM-005-tutkimuksessa havaittu keskimääräinen (CV) vakaan tilan minimipitoisuus oli 62,5 µg/ml (36,3 %).

Imeytyminen

Serplulimabia annetaan laskimonsisäisellä infuusiolla, ja se on siksi välittömästi ja täysin biologisesti hyödyntämiskelpoinen. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

popPK-analyysin perusteella serplulimabin jakautumistilavuus on noin 5,73 l.

Biotransformaatio

Serplulimabin aineenvaihduntareittiä ei ole määritelty. Serplulimabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi yleisten proteiinien hajoamisprosessien myötä.

Eliminaatio

popPK-analyysin perusteella serplulimabin puhdistuma (CL) ensimmäisen annoksen jälkeen on 0,225 l/päivä. Puhdistuma laskee ajan myötä enintään 30,5 % (CV 26,3 %), ja puolet enimmäisvaikutuksesta saavutetaan 106 päivässä. Puoliintumisaika vakaassa tilassa on tyypillisesti 24,3 päivää.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Serplulimabin farmakokinetiikka oli lineaarista annosvälillä 0,3–10 mg/kg joka 2. viikko (mukaan lukien tasa-annokset 200 mg joka 2. viikko, 300 mg joka 3. viikko ja 400 mg joka 4. viikko) sekä yhden että useiden annosten jälkeen.

Erityispopulaatiot

Erityispopulaatioita koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu. popPK-analyysissä ei ilmennyt ikään (23–83 vuotta), rotuun (valkoisia n = 247 ja aasialaisia n = 895) tai ECOG-suorituskykytulokseen (0–1)

liittyviä eroja serplulimabin systeemissä kokonaispuhdistumassa. Serplulimabin puhdistuma kasvoi painon noustessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikutusta kreatiniiniin tai kreatiniinipuhdistumaan (CRCL) (Cockcroft-Gault) ei havaittu serplulimabin puhdistumassa popPK-analyysissä, joka suoritettiin lievää (CRCL = 60-89 ml/min, n = 448), keskivaikeaa (CRCL = 30-59 ml/min, n=102) tai vaikeaa (CRCL = 15-29 ml/min, n = 1) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaalia (CRCL $\geq$ 90 ml/min, n = 591). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatu riittävästi tietoja, jotta annostelusuosituksia voitaisiin antaa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

popPK-analyysissä ei havaittu ALAT:n, ASAT:n tai kokonaisbilirubiiniarvon vaikutusta serplulimabin CL:ään potilailla, joilla oli lievä (kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $>$ 1–1,5 $\times$ ULN ja mikä tahansa ASAT, n = 176) tai keskivaikea (kokonaisbilirubiini $>$ 1,5–3 $\times$ ULN ja mikä tahansa ASAT, n=2) maksan vajaatoiminta tai normaali (kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $\leq$ ULN, n = 956) maksatoiminta. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatu riittävästi tietoja, jotta annostelusuosituksia voitaisiin antaa. Serplulimabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeaa (kokonaisbilirubiini $>$ 3 $\times$ ULN ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin jaavanmakakeille 31 viikon ajan, farmakologiaan liittyvää perivaskulaarista mononukleaarista soluinfektatiota esiintyi runsaasti aivokammion suonipunoksessa annoksen ollessa 100 mg/kg. Haittavaikutukseton annostaso (NOAEL) 31-viikkoisessa toksisuustutkimuksessa oli 50 mg/kg/viikko, jonka tuottama altistus oli 36-kertainen (AUC_{0-24} :n mukaan laskettuna) verrattuna altistukseen ihmisillä annettaessa 3 mg/kg:n annos joka 2. viikko.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu.

PD-1/PD-L1-reitin uskotaan olevan yhteydessä toleranssiin sikiötä kohtaan raskauden aikana. Hiiren raskausmalleissa PD-L1-signaalien estämisen on osoitettu häiritsevän toleranssia sikiötä kohtaan ja johtavan useammin sikiön menetykseen.

Kahta monoklonaalista PD-L1-vasta-ainetta arvioitiin jaavanmakakeilla lisääntymis- ja kehitystoksisuuden osalta, ja niiden osoitettiin aiheuttavan ennenaikaisia synnytyksiä, sikiön menetyksiä ja vastasyntyneen ennenaikaisia kuolemia tiineille apinoille annettaessa.

Tästä syystä serplulimabin antamiseen raskauden aikana liittyy mahdollisesti suurempi keskenmenon tai kuolleena syntymisen riski. Lääkeaineen toimintamekanismin vuoksi sikiön altistuminen serplulimabille voi kasvattaa immuunivälitteisten häiriöiden kehittymisen, normaalin immuunivasteen muuttumisen tai PD-1-poistogeenisillä hiirillä raportoitujen immuunijärjestelmään liittyvien häiriöiden riskiä.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Serplulimabin genotoksisuuden tai karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole suoritettu tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti (E331)
Natriumkloridi
Mannitoli (E421)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. HETRONIFLYta ei saa infusoida samanaikaisesti samaan laskimonsisäiseen infuusiioletkuun muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Laimennettu liuos

Mikrobiologisista syistä valmiste on laimennuksen jälkeen käytettävä välittömästi. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Liuosta on säilytettävä 2 °C – 8 °C:ssa korkeintaan 24 tunnin ajan. Tämän 24 tunnin ajanjakson aikana liuosta saa pitää huoneenlämmössä (≤ 25 °C:ssa) korkeintaan kuusi tuntia. Jos liuosta on säilytetty jääkaapissa, injektiopullojen ja/tai infuusiopussien on annettava mukautua huoneenlämpöön ennen käyttöä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml konsentraattia 10 ml:n tyyppin I kirkkaasta lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on klorobutyylikumitulppa ja alumiini-muovi-yhdistelmäkorkki, sisältäen 100 mg serplulimabia.

Yhden injektiopullon pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu ja anto

- Aseptinen käsittely on varmistettava infuusion valmistelun aikana.
- Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Anna injektiopullon lämpötilan tasaantua huoneen lämpötilaan (korkeintaan 25°C:seen).

- Valmiste on ennen antamista tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Konsentraatti on väritön tai kellertävä, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos. Hävitä injektiopullo, jos hiukkasia näkyy.
- Vahvista valmisteanneksen ja laske HETRONIFLYn vaadittava määrä.
- Ota infuusiopussista steriilillä ruiskulla injektioon käytettävää 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta määrä, joka vastaa infusoidun tuotteen määrää, ja hävitä.
- Vedä ruiskulla vaadittu määrä HETRONIFLYta injektiopullosta, ja injektioi se injektioon käytettävään 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuokseen valmistaksesi laimennetun liuoksen, jonka lopullinen pitoisuus on 1,0–8,0 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kevyesti käännellen.
- Anna infuusioliuos laskimoon käyttämällä steriiliä, pyrogeenitonta, proteiineja vähän sitovaa, letkunsisäistä tai erillistä 0,2–5,0 µm:n suodatinta.
- Aseta infuusionopeudeksi aluksi 100 ml tunnissa (suositus on 25 tippaa minuutissa). Infuusionopeutta voidaan muuttaa, jos infuusioon liittyviä vaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.2). Jos infuusioon liittyviä haittavaikutuksia ei ilmene ensimmäisessä infuusiossa, seuraavan antokerran kestoa voidaan lyhentää 30 minuuttiin (±10 minuuttia).
- Mikrobiologisista syistä valmiste on laimennuksen jälkeen käytettävä välittömästi. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää 2°C – 8°C:ssa 24 tuntia. Tämän 24 tunnin ajanjakson aikana liuosta saa pitää huoneenlämmössä (≤ 25°C:ssa) korkeintaan kuusi tuntia. Jos liuosta on säilytetty jääkaapissa, injektiopullojen ja/tai infuusiopussien on annettava mukautua huoneenlämpöön ennen käyttöä (ks. kohta 6.3).
- Infuusion lopuksi infuusioletku huuhdellaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella sairaalan rutiinikäytännön mukaisesti.
- Muita lääkevalmisteita ei saa antaa saman infuusioletkun kautta.
- Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on dokumentoitava selkeästi potilastietueeseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1870/001

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03 helmikuu 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto tai rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP on toimitettava

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvanhaltijan on varmistettava, että HETRONIFLYta käyttävät potilaat/hoitajat saavat potilaan koulutusmateriaalin kaikissa jäsenvaltioissa, joissa HETRONIFLYta markkinoidaan.

- **Koulutusmateriaalipaketin sisältö:**

- valmisteyhteenveto/pakkausseloste (toimitetaan vapaaehtoisesti)
- potilaskortti

- **Koulutusmateriaalissa käsitellyt riskit:**

- immuunivälitteiset haittavaikutukset
- vaikeat infuusioreaktiot

Koulutusmateriaali sisältää tietoa immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten ja infuusioon liittyvien reaktioiden merkeistä ja oireista, potilaan seurannan tärkeydestä ja näiden tapahtumien kliinisestä hallinnasta. Materiaali jaetaan asianomaisille terveydenhuollon ammattilaisille pakettina, ja potilaat saavat materiaalinsa terveydenhuollon ammattilaiselta.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

HETRONIFLY 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
serplulimabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg serplulimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumkloridi, mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
100 mg / 10 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimennuksen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Espanja

12. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/1/24/1870/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HETRONIFLY 10 mg/ml, steriili konsentraatti
serplulimabi
i.v.-käyttö laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg /10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: tietoa potilaalle

HETRONIFLY 10 mg/ml, infuusiokonsentraatti liuosta varten serplulimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskorttia mukana hoidon aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Pakkausselosteen sisältö

1. Mitä Hetronifly on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Hetroniflyta
3. Miten Hetroniflyta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hetroniflyn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Hetronifly on ja mihin sitä käytetään

Hetronifly on syöpälääke, jonka vaikuttavana aineena on serplulimabi. Se on monoklonaalinen vasta-aine eli proteiini, joka tunnistaa tietyn kehossa olevan kohteen nimeltä ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1 (PD-1-reseptori) ja kiinnittyy siihen. PD-1-reseptorit sijaitsevat T- ja B-solujen pinnoilla. T- ja B-solut ovat valkosoluja, jotka ovat osa kehoa puolustavaa immuunijärjestelmää. Kun syöpäsolut aktivoivat PD-1:n, se voi pysäyttää T-solujen toiminnan. Estämällä PD-1:n toiminnan Hetronifly estää sitä pysäyttämästä T-solujasi, mikä auttaa immuunijärjestelmäsi puolustautumaan syöpää vastaan.

Hetroniflyta käytetään levinnyttä pienisoluista keuhkosyöpää (ES-SCLC) sairastavien aikuisten hoitoon. Sitä käytetään silloin, kun

- syöpä on levinnyt keuhkoissa (tai muihin kehonosiin) ja
- syöpää ei ole hoidettu aiemmin.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, kuinka Hetronifly toimii tai miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Hetroniflyta annetaan yhdessä kemoterapian kanssa. On tärkeää, että luet myös mahdollisesti saamaasi kemoterapiaan liittyvän pakkausselosteen. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Hetronifyta

Sinulle ei saa antaa Hetronifyta

Jos olet allerginen serplulimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle.

Jos et ole varma, oletko allerginen, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Hetronifyta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Hetronifyta, jos sinulla on jokin seuraavista:

- autoimmuunisairaus (sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää omia solujaan vastaan)
- maksaongelmat
- munuaisvaurio
- keuhko- tai hengitysongelmat
- aiempi elinsiirre
- aiempi allerginen reaktio muille syöpälääkkeille, jotka toimivat samalla tavalla (monoklonaliset vasta-ainehoidot)

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Hetronifyta, jos jokin edellä mainituista pätee sinuun (tai et ole varma).

Kun sinulle annetaan Hetronifyta, sinulla voi ilmetä vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4).

Jos sinulla ilmenee jokin seuraavista tiloista, soita lääkärille tai hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä, jotka ehkäisevät muut vakavat komplikaatiot ja auttavat lievittämään oireitasi. Lääkäri voi lykätä seuraavaa Hetronify-annosta tai keskeyttää Hetronify-hoitosi.

Keskustele lääkärin kanssa välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- Keuhkotulehdus: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi uusi tai pahentunut yskä, hengenahdistus tai rintakipu.
- Maksa- ja sappitietulehdus: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi pahoinvointi tai oksentelu, vähempi nälän tunne, kipu vatsan oikealla puolella, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, unisuus, tumma virtsa tai tavallista helpommin ilmenevä verenvuoto tai mustelmat.
- Suolistotulehdus: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi ripuli tai tiheämpi ulostustarve; verestä tai limasta musta, tervamainen tai tahmea uloste tai voimakas vatsakipu tai vatsan arkuus.
- Munuaistulehdus: oireisiin voi kuulua esimerkiksi virtsan pienempi määrä.
- Ihotulehdus: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi ihottuma, kutina, ihorakkulat tai haavaumat suussa tai muilla kosteilla pinnoilla.
- Rauhastulehdus (erityisesti kilpirauhanen, lisämunuaiset, aivolisäke ja haima): oireisiin voivat kuulua esimerkiksi nopea syke, äärimmäinen väsymys, painonnousu tai -lasku, heitehuimaus tai pyörtyminen, hiustenlähtö, kylmyyden tunne, ummetus; päänsäryt, jotka eivät häviä; epätavalliset päänsäryt, vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu.
- Tyypin 1 diabetes: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi korkea verensokeri, epätavallista kovempi nälkä tai jano, epätavallista tiheämpi virtsaamistarve, nopea ja syvä hengitys, sekavuus, makean hajuinen hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai virtsan tai hien epätavallinen haju.
- Infuusioon liittyvät reaktiot: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi vilunväristykset tai vapina, kutina tai ihottuma, punastuminen, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, heitehuimaus tai kuume.
- Sydänlihastulehdus: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi rintakipu, hengenahdistus tai epäsäännöllinen syke.
- Lihasten tulehdus tai ongelmat: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi lihaskipu, lihasten heikkous tai lihasten nopea väsyminen.
- Aivotulehdus (enkefaliitti): oireisiin voivat kuulua esimerkiksi epileptiset kohtaukset, päänsärky, kuume, vilunväristykset, oksentelu, sekavuus ja muistiongelmat.

- Silmätulehdus, johon voi liittyä näön muutoksia.
- Alhainen trombosyyttimäärä: oireisiin voivat kuulua esimerkiksi verenvuoto (nenästä tai ikenistä) ja/tai mustelmat.

Lapset ja nuoret

Hetroniflyta ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille. Tämä johtuu siitä, ettei lääkkeen tehokkuudesta tässä ikäluokassa ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Hetronifly

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä kattaa rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Kerro lääkärille, jos käytät muita lääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmääsi. Tällaisia ovat esimerkiksi kortisonijohdannaiset, kuten prednisoni. Tällaiset lääkkeet voivat häiritä Hetroniflyn toimintaa. Kun sinua on hoidettu Hetroniflylla, lääkäri saattaa kuitenkin antaa sinulle kortisonijohdannaisia Hetroniflyn mahdollisten haittavaikutusten lievittämiseksi.

Kortisonijohdannaisia saatetaan antaa sinulle myös ennen kuin saat Hetroniflyta yhdessä kemoterapian kanssa pahoinvoinnin, oksentelun ja muiden kemoterapian aiheuttamien haittavaikutusten ehkäisemiseksi ja/tai hoitamiseksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Raskaus

Et saa käyttää Hetroniflyta, jos olet raskaana, ellei lääkäri ole nimenomaisesti suositellut sitä. Hetronifly voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapsellesi.

Imetys

Serplulimabin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Sinä ja lääkäri päätätte yhdessä, kannattaako sinun imettää sen jälkeen, kun sinulle on annettu serplulimabia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Hetronifly voi aiheuttaa väsymystä ja muita haittavaikutuksia. Älä aja tai käytä koneita sen jälkeen, kun sinulle on annettu Hetroniflyta, ellei ole varma, että olosi on hyvä.

Hetronifly sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 22,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 10 ml:n injektiopullon. Tämä vastaa 1,1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Hetroniflyta annetaan

Hetroniflyta annetaan sinulle sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

Suosittelun annos on 4,5 mg painokiloa kohden joka 3. viikko.

Lääkäri antaa Hetroniflyta infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Ensimmäisen infuusion antaminen kestää noin yhden tunnin. Seuraavat infuusiot annetaan 30 minuutin aikana.

Jos saat enemmän Hetroniflyta kuin sinun pitäisi

Serplulimabin yliannostuksesta ei ole tietoa. Kokenut ammattilainen antaa lääkettä sinulle. Yliannostuksen mahdollisuus on pieni. Jos saat yliannoksen, sinua tarkkaillaan huolellisesti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta. Lääkäri aloittaa asianmukaisen hoidon.

Jos Hetronifly-käynti jää sinulta välistä

On tärkeää, ettet jätä lääkeannoksia välistä. Jos käynti jää sinulta välistä, soita lääkärille välittömästi uuden käynnin järjestämiseksi.

Jos lopetat Hetronifly-hoidon

Hoidon lopettaminen voi keskeyttää lääkkeen toiminnan. Älä lopeta Hetronifly-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ole tietoinen tulehduksen merkittävistä oireista.

Hetronifly vaikuttaa immuunijärjestelmääsi ja voi siksi aiheuttaa tulehdusta eri osissa kehoasi. Tämä voi aiheuttaa kehollesi vakavia vaurioita. Jotkut tulehdustilat voivat olla hengenvaarallisia ja vaatia hoitoa tai tauon pitämistä Hetronifly-hoidossa (katso kohta 2).

Vakavat haittavaikutukset

Keskustele lääkärin kanssa välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista oireista. Ne voivat olla merkkejä vakavasta, mahdollisesti kuolemaan johtavasta tilasta. Välitön hoito voi estää näiden ongelmien pahenemisen.

- Keuhkotulehdus (*yleinen*): oireisiin voivat kuulua esimerkiksi uusi tai pahentunut yskä, hengenahdistus tai rintakipu.
- Maksa- ja sappitietulehdus (*yleinen*): oireisiin voivat kuulua esimerkiksi pahoinvointi tai oksentelu, vähempi nälän tunne, kipu vatsan oikealla puolella, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, unisuus, tumma virtsa tai tavallista helpommin ilmenevä verenvuoto tai mustelmat.
- Suolistotulehdus (*melko harvinainen*): oireisiin voivat kuulua esimerkiksi ripuli tai tiheämpi ulostustarve; verestä tai limasta musta, tervamainen tai tahmea uloste tai voimakas vatsakipu tai vatsan arkuus.
- Haimatulehdus (*melko harvinainen*): oireisiin voi kuulua vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu.
- Sydänlihastulehdus (*melko harvinainen*): oireisiin voivat kuulua esimerkiksi rintakipu, hengenahdistus tai epäsäännöllinen syke.

Muut haittavaikutukset

Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulle ilmenee seuraavia haittavaikutuksia, joita on raportoitu Hetroniflyta ja kemoterapiaa yhdessä saaneilla potilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- veren valkosolujen (leukosyytit, neutrofiilit, lymfosyytit), punasolujen (anemia) tai trombosyyttien (trombosytopenia) määrän väheneminen
- heikentynyt kilpirauhastoiminta (voi aiheuttaa väsymystä tai painonnousua) tai kilpirauhasen yliaktiivisuus
- korkea glukoositaso verikokeissa (hyperglykemia tai diabetes)
- korkea virtsahappotasot (hyperurikemia) tai lipiditaso (hyperlipidemia) verikokeissa
- poikkeavat elektrolyyttitasot (kalium, natrium, kalsium, magnesium, fosfaatti tai kloridi) verikokeissa
- alhaiset proteiinitasot verikokeissa (hypoproteinemia)
- vähentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet
- poikkeava sydänrhythmi
- yskä
- pahoinvointi

- ummetus
- vatsakipu
- ripuli
- oksentelu
- kohonneet veren maksaentsyymitasot (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyyli transferaasi)
- ihottuma
- hiustenlähtö
- lihasten ja luiden kipu
- kuume
- heikkous
- kohonneet veren alkaliset fosfataasitasot.

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- virtsatieinfektio
- ylähengitystieinfektio
- poikkeava tulos hyytymiskokeesta
- infuusioon liittyvä reaktio
- kilpirauhastulehdus, poikkeava tulos kilpirauhasen toimintakokeesta
- laihtuminen
- alhainen verensokeritaso
- ääreishermoston vaurio, joka aiheuttaa puutumista, heitehuimausta, päänsärkyä ja tuntoaistin häiriöitä (parestesiaa)
- säännöllinen sydänrytmi, jossa sydän lyö tavallista nopeammin; hidas syke, johtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminta; aineiden (natriureettinen peptidi) kohonnut taso aivoissa, mikä voi olla merkki sydämen vajaatoiminnasta
- korkea verenpaine, verisuonitulehdus
- suun limakalvojen tulehdus, ruoansulatushäiriö, nielemisvaikeus, vatsan pullistuminen, maha-suolikanavan häiriö
- kohonnut veren bilirubiinitaso (hemoglobiinin hajoamistuote)
- kutina, ihon tulehdus, runsas hikoilu
- nivelkipu (artralgia), käsivarsien tai jalkojen kipu, niveltulehdus, tuki- ja liikuntaelimestön vaivat
- glukoosia virtsassa, proteiinia virtsassa, puna- tai valkosoluja virtsassa, munuaisvaurio
- kohonnut veren urea- tai kreatiniinitaso
- väsymys, yleinen epämukavuus, turvotus
- kohonnut sydänlihaskroosin merkkiaineen (troponiinin), myoglobiinin tai kreatiini fosfokinaasin taso veressä

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- vaikea infektio, ihoinfektio, suoli-infektio, huuli-infektio, aivojen ja aivoja suojaavan kalvon herpes simplex -virusinfektio
- imusolmuketulehdus
- anafylaktinen reaktio
- lisämunuaisten tuottamien hormonien vähentynyt erittyminen, muu kilpirauhashäiriö, lisämunuaisten yliaktiivisuus, aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus
- poikkeava veren lipoproteiiniarvo
- aivojen tulehdus, neurotoksisuus, matkapahoinvointi, motorisen toiminnan häiriöt
- näön hämärtyminen
- sydänlihassairaus, heikentynyt verenvirtaus sydänlihakseen (sydänlihaskemia), kudoksen sydänlihaskemia, nesteen kertyminen sydänpussiin, kohonnut sydänlihaskroosin merkkiaineen taso
- kuiva suu, mahatulehdus, ienten verenvuoto
- paksuuntunut, joskus hilseilevä, ihon kasvu, ihon värimuutokset, kuiva iho

- lihasten autoimmuunitulehdus (autoimmuunimyosiitti), niveltulehdus.
- vilunväristykset

Muut raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- lihastulehdus (myosiitti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hetroniflyn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmiste on laimennuksen jälkeen käytettävä välittömästi. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, se on osoitettu pysyvän stabiilina jääkaapissa (2°C – 8°C) 24 tuntia. Tämän ajanjakson aikana liuosta saa pitää huoneenlämmössä (korkeintaan 25°C:ssa) korkeintaan kuusi tuntia.

Läkettä ei saa käyttää, jos siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hetronifly sisältää

Vaikuttava aine on serplulimabi.

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg serplulimabia. Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg serplulimabia.

Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumkloridi (ks. kohta 2: Hetronifly sisältää natriumia), mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Hetronifly on laskimonsisäinen infuusiokonsentraatti liuosta varten, ja se toimitetaan lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa. Injektiopullo sisältää 10 mg/ml serplulimabia. Konsentraatti on väritön tai kellertävä, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen neste. Kukin pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Infuusion valmistelu ja anto

Aseptinen käsittely on varmistettava infuusion valmistelun aikana.

- Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Anna injektiopullon lämpötilan tasaantua huoneen lämpötilaan (korkeintaan 25°C:een).
- Valmiste on ennen antamista tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Konsentraatti on väritön tai kellertävä, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos. Hävitä injektiopullo, jos hiukkasia näkyy.
- Vahvista valmisteanneksen ja laske Hetroniflyn vaadittava määrä.
- Ota infuusiopussista steriilillä ruiskulla injektioon käytettävää 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta määrä, joka vastaa infusoidun tuotteen määrää, ja hävitä.
- Vedä ruiskulla vaadittu määrä Hetroniflyta injektiopullostasi, ja injektoidu se injektioon käytettävään 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuokseen valmistaksesi laimennetun liuoksen, jonka lopullinen pitoisuus on 1,0–8,0 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kevyesti käännellen.
- Anna infuusioliuos laskimoon käyttämällä steriiliä, pyrogeenitonta, proteiineja vähän sitovaa, letkunsisäistä tai erillistä 0,2–5,0 µm:n suodatinta.
- Aseta infuusionopeudeksi aluksi 100 ml tunnissa (suositus on 25 tippaa minuutissa). Infuusionopeutta voidaan muuttaa, jos infuusioon liittyviä vaikutuksia ilmenee. Jos infuusioon liittyviä haittavaikutuksia ei ilmene ensimmäisessä infuusiossa, seuraavan antokerran kesto voidaan lyhentää 30 minuuttiin (±10 minuuttia).
- Mikrobiologisista syistä valmiste on laimennuksen jälkeen käytettävä välittömästi. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää 2°C – 8°C:ssa 24 tuntia. Tämän 24 tunnin ajanjakson aikana liuosta saa pitää huoneenlämmössä (≤ 25 °C:ssa) korkeintaan kuusi tuntia. Jos liuosta on säilytetty jääkaapissa, injektiopullojen ja/tai infuusiopussien on annettava mukautua huoneenlämpöön ennen käyttöä.
- Infuusion lopuksi infuusioletku huuhdellaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella sairaalan rutiinikäytännön mukaisesti.
- Muita lääkevalmisteita ei saa antaa saman infuusioletkun kautta.

- Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on dokumentoitava selkeästi potilastietueeseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.