

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HETRONIFLY 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de serplulimab.
Un flacon de 10 mL de solution à diluer contient 100 mg de serplulimab.

Le serplulimab est un anticorps humanisé (isotype IgG4/kappa avec une modification de la séquence stabilisatrice dans la région charnière) produit dans des cellules ovaries de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 10 mL contient 0,98 mmol (22,5 mg) de sodium et 2,0 mg de polysorbate 80 (E 433).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution incolore à légèrement jaune, limpide à légèrement opalescente, pH 5,2-5,8, osmolalité d'environ 280-340 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

HETRONIFLY, en association avec le carboplatine et l'étoposide, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (CPPC-SE).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Posologie

La dose recommandée est de 4,5 mg/kg de poids corporel de serplulimab toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Retard ou interruption de la dose (voir également la rubrique 4.4)

Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose d'HETRONIFLY. La suspension ou l'interruption de la dose peut être nécessaire en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. L'interruption de la dose jusqu'à 12 semaines pour des raisons de tolérance est acceptable (voir rubrique 4.4).

La prise en charge recommandée des effets indésirables à médiation immunitaire est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1. Adaptations de traitement recommandées

Réactions indésirables	Gravité	Modification du traitement [#]
Maladie pulmonaire à médiation immunitaire	Grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au Grade 1.
	Grade 3 ou 4 ou récidive de Grade 2	Interrompre définitivement
Colite à médiation immunitaire	Grade 2 ou 3	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au Grade 1.
	Grade 4 ou récidive de Grade 3	Interrompre définitivement
Hépatite à médiation immunitaire	Grade 2 avec AST ou ALT > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au Grade 1.
	Grade 3 ou 4 avec AST ou ALT > 5 fois la LSN, ou bilirubine totale > 3 fois la LSN [†]	Interrompre définitivement
Néphrite à médiation immunitaire et insuffisance rénale	Élévation de la créatinine sérique de Grade 2	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au Grade 1.
	Élévation de la créatinine sérique de Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement
Endocrinopathies à médiation immunitaire	Symptomatique Hypothyroïdie de Grade 2 ou 3, Hyperthyroïdie de Grade 2 ou 3, Hypophysite de Grade 2 ou 3, Insuffisance surrénale de Grade 2, Hyperglycémie de Grade 3 ou diabète sucré de type 1	Ne pas administrer le médicament jusqu'à ce que les symptômes disparaissent et que la prise en charge par les corticostéroïdes soit terminée. Le traitement doit être poursuivi en présence d'un traitement hormonal substitutif tant qu'il n'y a pas de symptômes.
	Hypothyroïdie de Grade 4 Hyperthyroïdie de Grade 4 Hypophysite de Grade 4 Insuffisance surrénale de Grade 3 ou 4 Hyperglycémie de Grade 4	Interrompre définitivement
Réactions cutanées à médiation immunitaire	Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au Grade 1.
	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) de Grade 4	Interrompre définitivement

Réactions indésirables	Gravité	Modification du traitement[#]
Autres réactions indésirables à médiation immunitaire	Élévation de l'amylase ou de la lipase sérique de Grade 3 ou 4 Pancréatite de Grade 2 ou 3 Myocardite de Grade 2* D'autres réactions indésirables à médiation immunitaire de Grade 2 ou 3 sont apparues pour la première fois. Diminution de la numération plaquettaire (thrombocytopénie) ou de la numération des globules blancs de Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent ou s'améliorent jusqu'au Grade 1.
	Pancréatite de Grade 4 ou pancréatite récurrente de tout Grade Myocardite de Grade 3 ou 4 Encéphalite de Grade 3 ou 4 D'autres réactions indésirables à médiation immunitaire de Grade 4 sont apparues pour la première fois. Diminution de la numération plaquettaire (thrombocytopénie) ou de la numération des globules blancs de Grade 4 ou récurrente de Grade 3	Interrompre définitivement
Réactions liées à la perfusion	Grade 2	Réduire la vitesse de perfusion de moitié ou l'interrompre. Le traitement peut être repris lorsque l'événement est résolu.
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement

Remarque : Les degrés de toxicité sont conformes à la Version 5.0 de l'Institut National du Cancer (NCI) en ce qui concerne les Critères de Terminologie Commune pour les Effets Indésirables (NCI-CTCAE v5.0).

[#] : le serplulimab doit être arrêté définitivement en cas de récidive d'un effet indésirable lié à l'immunité de Grade 3, et en cas d'effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 4, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par des hormones de substitution (voir rubriques 4.4 et 4.8).

[†] : ALT : alanine aminotransférase ; AST : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale.

* : l'innocuité d'un second traitement par le serplulimab chez les patients ayant souffert d'une myocardite à médiation immunitaire n'est pas clairement établie.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (CLCR=60-89 mL/min) ou modérée (CLCR=30-59 mL/min). Il n'existe pas de données suffisantes et aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLCR=15-29 mL/min) - (voir rubrique 5.2).*Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et AST > LSN ou bilirubine > 1 à 1,5 \times la LSN et AST quelconque). Il n'existe pas de données suffisantes chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 \times LSN et AST quelconque) et aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 \times LSN et AST quelconque). Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente dans la population pédiatrique en ce qui concerne l'indication du serplulimab pour le traitement du cancer du poumon à petites cellules.

Mode d'administration

HETRONIFLY est destiné à être administré par voie intraveineuse.

La vitesse de perfusion initiale doit être réglée à 100 mL par heure. Si la première perfusion est bien tolérée, toutes les perfusions suivantes peuvent être raccourcies à 30 minutes (\pm 10 minutes).

Lorsqu'il est administré en association avec une chimiothérapie, HETRONIFLY doit être administré en premier lieu, suivi de la chimiothérapie le même jour. Utiliser des poches de perfusion distinctes pour chaque perfusion.

HETRONIFLY ne doit pas être administré en injection rapide ou sous forme de bolus intraveineux.

La dose totale d'HETRONIFLY nécessaire doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la dilution et la manipulation du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas graves et mortels, sont survenus chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). La plupart des effets indésirables à médiation immunitaire survenus pendant le traitement étaient réversibles et pouvaient être contrôlés par l'interruption du traitement, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support (voir rubrique 4.2). Des effets indésirables à médiation immunitaire ont également été observés jusqu'à 3,6 mois après la dernière dose. Des effets indésirables à médiation immunitaire et affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, il convient de procéder à une évaluation adéquate afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de l'effet indésirable, le traitement doit être suspendu et un corticostéroïde doit être administré. Pour la plupart des effets indésirables de Grade 2 et certains effets indésirables spécifiques à médiation immunitaire de Grade 3 ou 4, l'administration doit être suspendue jusqu'à la disparition des effets ou l'amélioration jusqu'au Grade 1. Le serplulimab doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables de Grade 4 et de certains effets indésirables spécifiques à médiation immunitaire de Grade 3. Pour les effets indésirables de Grade 3 et 4 et certains effets indésirables spécifiques à médiation immunitaire de Grade 2 (ex : pneumonie à médiation immunitaire, myocardite à médiation immunitaire), des corticostéroïdes (1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) et d'autres traitements symptomatiques doivent être administrés en fonction des symptômes cliniques jusqu'à la disparition des effets ou l'amélioration jusqu'au Grade 1. Dès l'amélioration au Grade ≤ 1, une diminution rapide peut entraîner une aggravation ou une réapparition de l'effet indésirable. Une thérapie immunosuppressive non-corticostéroïde (ex : infliximab) doit être ajoutée en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticostéroïdes.

Maladie pulmonaire à médiation immunitaire

Des pneumopathies à médiation immunitaire, y compris des cas d'issues fatales ont été rapportées chez des patients recevant HETRONIFLY (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler les signes et les symptômes d'une pneumopathie à médiation immunitaire, tels que des changements radiographiques (ex : opacités focales en verre dépoli, filtrats inégaux), la dyspnée et l'hypoxie. La suspicion de pneumopathie à médiation immunitaire doit être confirmée par imagerie radiographique, et les autres causes doivent être exclues. Pour la modification du traitement, voir la rubrique 4.2.

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite à médiation immunitaire, y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler les signes et les symptômes d'une colite à médiation immunitaire, tels que des douleurs abdominales, des diarrhées, des mucosités ou du sang dans les selles. Les infections et autres étiologies liées à la maladie doivent être exclues. Pour la modification du traitement, voir la rubrique 4.2. Le risque potentiel de perforation gastro-intestinale doit être pris en considération et confirmé par imagerie radiographique et/ou endoscopie si nécessaire.

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite à médiation immunitaire, y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés périodiquement (tous les mois) afin de détecter tout changement au niveau de la fonction hépatique ainsi que les signes et symptômes cliniques d'une hépatite à médiation immunitaire, tels que des augmentations de niveaux de transaminases et de bilirubine totale. Les infections et autres étiologies liées à la maladie doivent être exclues. La fréquence des tests de la fonction hépatique doit être accrue en cas d'hépatite à médiation immunitaire. Pour la modification du traitement, voir la rubrique 4.2.

Néphrite à médiation immunitaire et insuffisance rénale

Des cas de néphrite à médiation immunitaire et d'insuffisance rénale ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés périodiquement (tous les mois) afin de détecter tout changement au niveau de la fonction rénale ainsi que les signes et symptômes cliniques d'une néphrite à médiation immunitaire et d'une insuffisance rénale. La fréquence des tests de la fonction rénale doit être accrue en cas de néphrite à médiation immunitaire. La plupart des patients présentent des augmentations asymptomatiques de la créatinine sérique. Toute autre étiologie liée à la maladie doit être exclue. Pour la modification du traitement, voir la rubrique 4.2.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Maladies thyroïdiennes

Des troubles thyroïdiens, y compris l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et la thyroïdite, ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement au niveau de la fonction thyroïdienne et tout signe ou symptôme clinique de troubles thyroïdiens. En cas d'hypothyroïdie symptomatique de Grade 2 ou 3, le serplulimab doit être suspendu et un traitement de substitution en hormones thyroïdiennes doit être initié si nécessaire. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique de Grade 2 ou 3, le serplulimab doit être suspendu et un traitement avec un médicament anti-thyroïdien doit être instauré si nécessaire. En cas de suspicion d'inflammation aiguë de la thyroïde, il convient de suspendre l'administration du serplulimab et d'instaurer un traitement hormonal. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie sont contrôlés et que la fonction thyroïdienne est améliorée. En cas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie menaçant le pronostic vital, le serplulimab doit être arrêté définitivement. La fonction thyroïdienne doit être surveillée en permanence afin d'assurer une substitution hormonale appropriée (voir rubrique 4.2).

Troubles hypophysaires

Des cas d'hypophysite ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes d'hypophysite, et les autres causes doivent être exclues. En cas d'hypophysite symptomatique de Grade 2 ou 3, le serplulimab doit être suspendu et un traitement de substitution hormonale doit être initié si nécessaire. En cas de suspicion d'hypophysite aiguë, des corticostéroïdes doivent être administrés. En cas d'hypophysite de Grade 4 menaçant le pronostic vital, le serplulimab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénale

Des cas d'insuffisance surrénale ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour en détecter les signes et les symptômes, et les autres causes doivent être exclues. En cas d'insuffisance surrénale de Grade 2, le serplulimab doit être suspendu et un traitement de substitution hormonale doit être initié si nécessaire. En cas d'insuffisance surrénale de Grade 3 ou 4 menaçant le pronostic vital, le serplulimab doit être arrêté définitivement. La fonction de la glande surrénale et les taux d'hormones doivent être surveillés en permanence pour assurer une substitution hormonale appropriée (voir rubrique 4.2).

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie ou de diabète de type 1 ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la glycémie ainsi que des signes et des symptômes cliniques associés. Un traitement de substitution à l'insuline doit être mis en place si nécessaire. En cas de diabète de type 1 avec un mauvais contrôle de la glycémie, le serplulimab doit être suspendu et un traitement de substitution à l'insuline doit être mis en place jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent. En cas de diabète sucré de type 1 de Grade 4 menaçant le pronostic vital, le serplulimab doit être arrêté définitivement. La glycémie doit être surveillée en permanence afin d'assurer un remplacement approprié de l'insuline (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées à médiation immunitaire

Des réactions cutanées à médiation immunitaire ont été rapportées chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). En cas d'éruption cutanée de Grade 1 ou 2, le serplulimab peut être poursuivi et un traitement symptomatique ou des corticostéroïdes peuvent être administrés localement. En cas d'éruption cutanée de Grade 3, le serplulimab doit être suspendu et un traitement symptomatique ou des corticostéroïdes doivent être administrés localement. En cas d'éruption cutanée de Grade 4, de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), le serplulimab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Pancréatite à médiation immunitaire

Des cas de pancréatite à médiation immunitaire, avec augmentation des taux sériques d'amylase et de lipase, et des cas mortels ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab, (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des variations de la lipase et de l'amylase sériques (au début du traitement, périodiquement pendant le traitement et selon les indications de l'évaluation clinique), ainsi que des signes et des symptômes cliniques de pancréatite. Le serplulimab doit être suspendu en cas d'augmentation de Grade 3 ou 4 des taux sériques d'amylase ou de lipase, et de pancréatite de Grade 2 ou 3. En cas de pancréatite de Grade 4 ou de pancréatite récurrente quelconque, le serplulimab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Myocardite à médiation immunitaire

Des cas de myocardite à médiation immunitaire, y compris des cas fatals, ont été rapportés chez des patients recevant du serplulimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes cliniques et les symptômes de myocardite. La suspicion de myocardite à médiation immunitaire doit être confirmée par des examens des enzymes myocardiques et les autres causes doivent être exclues. En cas de myocardite de Grade 2, le serplulimab doit être suspendu et un traitement par corticostéroïdes doit être administré. L'innocuité de la reprise du traitement au serplulimab chez les patients ayant déjà souffert d'une myocardite à médiation immunitaire n'a pas été clairement établie. Une discussion au sein de l'équipe multidisciplinaire est recommandée avant de reprendre le serplulimab chez les patients ayant déjà eu une myocardite de Grade 2. La décision doit être basée sur différents facteurs cliniques, tels que le degré de récupération cardiaque, la réponse oncologique au traitement, la disponibilité d'autres traitements oncologiques et le pronostic. En cas de myocardite de Grade 3 ou 4, le serplulimab doit être arrêté définitivement et un traitement par corticostéroïdes doit être instauré. En cas de diagnostic établi de myocardite, le serplulimab doit être suspendu ou arrêté définitivement. Les enzymes myocardiques et la fonction cardiaque doivent être étroitement surveillées pour détecter toute myocardite, quelle que soit sa gravité (voir rubrique 4.2).

Uvête à médiation immunitaire

Si une uvête et d'autres effets indésirables à médiation immunitaire surviennent en même temps, tels que le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, des corticostéroïdes systémiques doivent être administrés afin d'éviter une cécité permanente.

Autres réactions indésirables à médiation immunitaire

Compte tenu du mécanisme d'action du serplulimab, d'autres effets indésirables potentiels à médiation immunitaire peuvent survenir. D'autres effets indésirables à médiation immunitaire, fatals ou menaçant le pronostic vital ont été observés chez des patients traités par le serplulimab lors d'essais cliniques portant sur des doses et des types de tumeurs différents : thrombocytopénie, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde et encéphalite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion d'autres effets indésirables à médiation immunitaire, une évaluation adéquate doit être effectuée pour confirmer l'étiologie et exclure les autres causes. Selon la gravité des effets indésirables, le serplulimab doit être suspendu en cas d'effets indésirables à médiation immunitaire de Grade 2 ou 3 et survenant pour la première fois. En cas d'effets indésirables récurrents à médiation immunitaire de Grade 3 (à l'exception des endocrinopathies) et d'effets indésirables à médiation immunitaire de Grade 4, le serplulimab doit être arrêté définitivement. Un traitement par corticostéroïdes peut être instauré si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez des patients recevant du serplulimab. Les patients doivent être surveillés pour déceler les signes cliniques et les symptômes des réactions liées à la perfusion. Les patients présentant des réactions liées à la perfusion de Grade 1 peuvent poursuivre le traitement sous surveillance étroite. La vitesse de perfusion doit être réduite ou le traitement doit être

interrompu chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion de Grade 2. Des antipyrétiques et des antihistaminiques peuvent être envisagés. Le traitement par le serplulimab peut être repris sous surveillance étroite lorsque les réactions liées à la perfusion de Grade 2 sont contrôlées. En cas de réactions liées à la perfusion de Grade ≥ 3 , la perfusion doit être immédiatement arrêtée, le traitement doit être définitivement interrompu et un traitement approprié doit être administré (voir rubrique 4.2).

Patients exclus des essais cliniques

Les patients présentant les conditions suivantes ont été exclus des essais cliniques : antécédents de maladie auto-immune active ou antérieurement documentée, patients atteints de tuberculose active, d'hépatite B ou C, ou d'infection par le VIH ou patients recevant un vaccin vivant atténue dans les 28 jours précédent l'administration du serplulimab, patients présentant une infection active nécessitant un traitement anti-infectieux systémique dans les 14 jours précédent la première dose, patients ayant des antécédents de pneumopathie ou de maladie pulmonaire interstitielle, patients présentant des métastases cérébrales actives, des antécédents de maladie cardiovasculaire importante (ex : infarctus du myocarde au cours des six derniers mois), antécédents d'hypersensibilité à un autre anticorps monoclonal, médicaments immunosuppresseurs systémiques dans les deux semaines précédant le traitement par le serplulimab.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,98 mmol (ou 22,5 mg) de sodium par flacon de 10 mL, ce qui équivaut à 1,1 % de l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 2,0 mg de polysorbate 80 (E 433) dans chaque flacon de 10 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Pour les instructions concernant la dilution et la manipulation du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Carte patient

Le prescripteur doit discuter des risques du traitement par le serplulimab avec le patient. Le patient recevra la carte patient avec chaque ordonnance.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou par d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes par les médicaments administrés conjointement ne devrait pas affecter la pharmacocinétique d'HETRONIFLY.

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs avant le début du traitement par le serplulimab doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité. Cependant, des corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés pour traiter les effets indésirables à médiation immunitaire après le début du traitement par le serplulimab (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose de serplulimab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du serplulimab chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont démontré que l'inhibition de la voie PD-1 entraîne une toxicité embryofœtale (voir rubrique 5.3). L'IgG humaine est connue pour traverser la barrière placentaire. Le serplulimab étant une IgG4 ; il existe un risque potentiel de transmission de la mère au fœtus en développement. Le serplulimab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le serplulimab est excrété dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, et que leur concentration diminue peu après ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu au cours de cette courte période. Par la suite, le serplulimab pourrait être utilisé pendant l'allaitement si cela s'avère cliniquement nécessaire.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la fertilité. Par conséquent, l'effet du serplulimab sur la fertilité masculine et féminine n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le serplulimab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison d'effets indésirables potentiels tels que la fatigue (voir rubrique 4.8), les patients doivent être invités à faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines jusqu'à ce qu'ils soient certains que le serplulimab n'a pas d'effets indésirables sur eux.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du serplulimab en association avec la chimiothérapie est basée sur les données de 389 patients atteints de CPCP-SE. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont la neutropénie (82,8%), la leucopénie (74,0%), l'anémie (72,8%), la thrombocytopénie (56,0%), l'alopécie (54,2%), les nausées (36,2%), l'hyperlipidémie (32,1%), la diminution de l'appétit (28,3%), l'hypoprotéinémie (25,4%) et l'hyponatrémie (25,4%).

Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment observés sont la neutropénie (65,3%), la leucopénie (33,7%), la thrombocytopénie (23,1%), l'anémie (19,8%), l'hyponatrémie (10,0%) et la lymphopénie (5,1%).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés sont la thrombocytopénie (9,3%), la neutropénie (7,7%), la leucopénie (6,7%), la pneumonie (3,3%) et l'hyperglycémie ou le diabète sucré de type 1 (2,3%).

Les effets indésirables à médiation immunitaire les plus fréquemment observés sont l'hypothyroïdie (13,1%), l'hyperthyroïdie (10,8%), les réactions cutanées à médiation immunitaire (7,5%), les anomalies de la fonction hépatique (4,1%), une maladie pulmonaire à médiation immunitaire (3,1%), l'anémie (2,8%), un malaise (2,1%), l'hyperglycémie ou le diabète sucré de type 1 (1,8%), la colite à médiation immunitaire (1,8%) et la diminution de la numération plaquettaire (1,5%).

Le serplulimab a dû être interrompu en raison d'effets indésirables chez 5,4% des patients.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et l'expérience post-commercialisation sont répertoriés par classe d'organes et par fréquence (voir Tableau 2). Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiées dans l'essai ASTRUM-005, dans lequel 389 patients ont été exposés au serplulimab en association avec une chimiothérapie pendant une durée médiane de 22 semaines. Voir la rubrique 5.1 pour des informations sur les principales caractéristiques des patients dans l'essai clinique pivot.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2. Effets indésirables chez les patients traités avec HETRONIFLY* dans ASTRUM-005

Serplulimab avec carboplatine et étoposide	
Infections et infestations	
Très fréquent	pneumonie ^a
Fréquent	infection des voies urinaires ^b , infection des voies respiratoires ^c
Rare	choc septique, infection de la peau, entérite infectieuse, infection des lèvres, méningo-encéphalite herpétique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie, lymphopénie
Fréquent	test de la fonction de coagulation anormal ^d , granulocytopenie
Rare	lymphadénite
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^e
Rare	réaction anaphylactique
Affections endocrinianes	
Très fréquent	hypothyroïdie ^f , hyperthyroïdie, hyperglycémie ou diabète sucré de type 1 ^g
Fréquent	test de la fonction thyroïdienne anormal ^h , thyroïdite ⁱ
Rare	insuffisance surrénale ^j , autre trouble thyroïdien ^k , hyperadrénocorticisme ^l , hypophysite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypoprotéinémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique ^m
Fréquent	diminution du poids, hypoglycémie
Rare	lipoprotéines anormales
Affections psychiatriques	
Très fréquent	insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	paresthésie, maux de tête, vertiges, neuropathie périphérique ⁿ
Rare	encéphalite à médiation immunitaire ^o , vertige, neurotoxicité, Dysfonction motrice
Affections oculaires	

	Serplulimab avec carboplatine et étoposide
Rare	vision floue
Affections cardiaques	
Très fréquent	arythmie ^p
Fréquent	tachycardie sinusale, défauts de conduction ^q , bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque ^r , Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté
Rare	cardiomyopathie ^s , ischémie myocardique, épanchement péricardique, augmentation du marqueur de nécrose myocardique, myocardite
Affections vasculaires	
Fréquent	hypertension, vascularite ^t
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	toux
Fréquent	pneumonie ^u , dyspnée, douleur thoracique
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	nausées, constipation, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements
Fréquent	dysphagie, flatulence, trouble gastro-intestinal ^v , stomatite, dyspepsie
Rare	bouche sèche, entérite ^w , gastrite, pancréatite à médiation immunitaire, saignement gingival
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyl transférase
Fréquent	hyperbilirubinémie, lésions hépatiques ^x
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Eruption cutanée ^y , alopecie
Fréquent	prurit, dermatite ^z , hyperhidrose
Rare	troubles de la pigmentation, psoriasis, peau sèche
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	douleurs musculo-squelettiques ^{aa}
Fréquent	arthralgie, douleur aux extrémités, gêne musculo-squelettique ^{bb}
Rare	myosite auto-immune, arthrite
Indéterminée	myosite ^{cc}
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	augmentation de l'urée sanguine, présence de protéines dans l'urine, hématurie, lésion rénale ^{dd} , augmentation de la créatinine sanguine, glycosurie, globules blancs positifs dans l'urine
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	
Très fréquent	pyrexie, asthénie
Fréquent	fatigue, malaise, œdème ^{ee}
Rare	frissons
Investigations	
Très fréquent	augmentation de la phosphatase alcaline sanguine

	Serplulimab avec carboplatine et étoposide
Fréquent	augmentation de la myoglobine dans le sang, augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang, augmentation de la troponine

* Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau 2 peuvent ne pas être entièrement attribuables à HETRONIFLY seul, mais peuvent être attribuables à la maladie sous-jacente ou à d'autres médicaments utilisés en association.

Les termes suivants représentent un groupe d'événements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement unique :

- a. Comprend la pneumonie, la pneumonie fongique.
- b. Comprend les infections des voies urinaires et les bactériuries asymptomatiques.
- c. Comprend les infections des voies respiratoires supérieures, la Pharyngoamygdalite, l'amygdalite.
- d. Comprend le temps de céphaline activée allongé, le temps de céphaline activée, le temps de céphaline activée diminué, la diminution du rapport international normalisé, l'augmentation du taux de prothrombine.
- e. Comprend l'hypersensibilité aux médicaments, les réactions liées à la perfusion.
- f. Comprend l'hypothyroïdie, la TSH sanguine augmentée, la diminution de la thyroxine libre, l'hypothyroïdie centrale, la diminution de la tri-iodothyronine.
- g. Comprend l'hyperglycémie, le diabète sucré de type 1, l'acidocétose diabétique, l'augmentation du taux de corps cétoniques dans le sang, l'altération de la tolérance au glucose, l'acidocétose.
- h. Comprend la TSH sanguine diminuée, une augmentation de la tri-iodothyronine, un anticorps anti-thyroïde positif, une augmentation de la thyroglobuline, une augmentation de la thyroxine.
- i. Comprend les troubles de la thyroïde, la thyroïdite.
- j. Comprend l'insuffisance surrénales, la diminution du cortisol.
- k. Comprend le Syndrome de basse T3, l'échographie thyroïdiennes anormale.
- l. Comprend l'augmentation du cortisol, l'hyperadrénocorticisme.
- m. Comprend l'hyponatrémie, l'hypocalcémie, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypophosphatémie, l'hypochlorémie, l'hyperphosphatémie, l'hyperkaliémie, l'hypermagnésémie et l'hypercalcémie.
- n. Comprend la neuropathie périphérique, la neuropathie sensorimotrice périphérique, la neuropathie à médiation immunitaire **.
- o. Comprend l'encéphalite à médiation immunitaire, l'encéphalite auto-immune.
- p. Comprend les extrasystoles supraventriculaires, la tachycardie supraventriculaire, l'arythmie, les extrasystoles ventriculaires, l'arythmie supraventriculaire, la fibrillation auriculaire, la tachycardie auriculaire, la bradycardie, le syndrome de repolarisation précoce, l'arythmie ventriculaire, l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, l'anomalie de repolarisation à l'électrocardiogramme, l'anomalie de l'onde T à l'électrocardiogramme.
- q. Comprend le bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, le bloc de branche droit, l'allongement du temps de conduction auriculaire, le bloc de branche gauche, le défaut de conduction intraventriculaire.
- r. Comprend l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'insuffisance ventriculaire gauche.
- s. Comprend la cardiomyopathie, la cardiomyopathie métabolique.
- t. Comprend la phlébite, la phlébite superficielle.
- u. Comprend les maladies pulmonaires à médiation immunitaire, les pneumopathies, les maladies pulmonaires interstitielles.
- v. Comprend hémorragie gastro-intestinale, les troubles gastro-intestinaux, les hémorragies de la paroi gastro-intestinale inférieure.
- w. Comprend l'entérite, l'entérocolite à médiation immunitaire **.
- x. Comprend la fonction hépatique anormale, les lésions hépatiques induites par le médicament, les lésions hépatiques, l'hépatite à médiation immunitaire, les troubles hépatiques à médiation immunitaire **, l'insuffisance hépatique **.
- y. Comprend les éruptions cutanées, les éruptions maculo-papulaires, l'eczéma, les éruptions médicamenteuses, l'érythème, la toxicité cutanée.

- z. Comprend la dermatite auto-immune, la dermatite, la dermatite allergique, la dermatite bulleuse, la dermatite séborrhéique.
 - aa. Comprend les douleurs dorsales, les myalgies, les douleurs thoraciques musculo-squelettiques, les douleurs rachidiennes et les douleurs cervicales.
 - bb. Comprend la fébrilité musculaire, l'inconfort musculo-squelettique.
 - cc. Comprend la myosite **, la myosite à médiation immunitaire **.
 - dd. Comprend les lésions rénales aiguës, l'insuffisance rénale, le dysfonctionnement rénal, les lésions rénales.
 - ee. Comprend les œdèmes du visage, les œdèmes périphériques, les gonflements périphériques, les gonflements, le gonflement du visage.
- ** événement post-commercialisation

Description des effets indésirables sélectionnés

Le serplulimab est associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. Les données relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont basées sur 1 172 patients ayant reçu le serplulimab en monothérapie (n=263) ou en association avec d'autres médicaments (n=909) à huit doses (0,3 ; 1 ; 3 ; 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 4,5 mg/kg toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 2 semaines, 300 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines) dans huit essais cliniques. Les lignes directrices pour la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4.

Maladie pulmonaire à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie à médiation immunitaire ont été observés chez 3,5 % des patients, y compris des pneumopathies de Grade 3, 4 ou 5 chez 0,9 %, 0,1 % et 0,3 % des patients, respectivement. Le délai médian d'apparition était de 3,25 mois (intervalle : 0,03-34,53 mois). La durée médiane était de 1,91 mois (intervalle : 0,26-13,34 mois). 1,6 % des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. Une maladie pulmonaire à médiation immunitaire a conduit à l'arrêt du traitement chez 1,0% des patients.

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite à médiation immunitaire ont été observés chez 2,4% des patients, y compris une colite de Grade 3 chez 0,6% des patients et une colite de Grade 5 chez 0,1% des patients. Le délai médian d'apparition était de 3,01 mois (intervalle : 0,03-20,11 mois). La durée médiane était de 0,43 mois (intervalle : 0,03-4,40 mois). 0,5 % des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. La colite à médiation immunitaire a conduit à l'arrêt du traitement chez 0,3% des patients.

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite sont survenus chez 0,7% des patients, dont une hépatite de Grade 3 chez 0,3% des patients, une hépatite de Grade 4 chez 0,2% des patients, et une hépatite Grade 5 chez 0,2% des patients. Le délai médian d'apparition était de 2,48 mois (intervalle : 0,43-6,60 mois). La durée médiane était de 0,95 mois (intervalle : 0,53-1,51 mois). 0,2% des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. L'hépatite a conduit à l'arrêt du traitement chez 0,3% des patients. Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées chez 4,5% des patients, dont des anomalies de Grade 3 chez 1,0% d'entre eux. Le délai médian d'apparition était de 1,51 mois (intervalle : 0,07-29,73 mois). La durée médiane était de 1,41 mois (intervalle : 0,26-17,54 mois). 0,3% des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. L'anomalie de la fonction hépatique a conduit à l'arrêt du traitement chez 0,3% des patients.

Néphrite à médiation immunitaire et insuffisance rénale

Des cas de néphrite à médiation immunitaire et d'insuffisance rénale ont été observés chez 2,4% des patients, y compris de Grade 3 chez 0,3% des patients et de Grade 4 chez 0,1% des patients. Le délai

médian d'apparition était de 2,78 mois (intervalle : 0,23-17,28 mois). La durée médiane était de 1,12 mois (intervalle : 0,13-5,32 mois). 0,2% des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. La néphrite à médiation immunitaire et l'insuffisance rénale ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,2% des patients.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été observée chez 11,2% des patients, y compris de Grade 3 chez 0,1% d'entre eux. Le délai médian d'apparition était de 3,84 mois (intervalle : 0,62-34,10 mois). La durée médiane était de 2,76 mois (intervalle : 0,53-7,49 mois). 5,9 % des patients ont reçu une thérapie de remplacement de l'hormone thyroïdienne. Aucun patient n'a arrêté le serplulimab en raison d'une hypothyroïdie.

Hyperthyroïdie

Une hyperthyroïdie est survenue chez 6,3% des patients, et il n'y a pas eu d'hyperthyroïdie de Grade ≥ 3 . Le délai médian d'apparition était de 1,79 mois (intervalle : 0,69-31,18 mois). La durée médiane était de 1,41 mois (intervalle : 0,07-4,21 mois). Aucun patient n'a arrêté le serplulimab en raison d'une hyperthyroïdie.

Thyroïdite

Une thyroïdite est survenue chez 0,7% des patients, et il n'y a pas eu de thyroïdite de Grade ≥ 3 . Le délai médian d'apparition était de 5,65 mois (intervalle : 1,94-13,50 mois). La durée médiane était de 5,93 mois (intervalle : 0,56-11,30 mois). 0,2 % des patients ont reçu une thérapie de remplacement de l'hormone thyroïdienne. Aucun patient n'a arrêté le serplulimab en raison d'une thyroïdite.

Troubles des glandes surrénales

Des troubles des glandes surrénales ont été observés chez 0,3% des patients, tous de Grade 2. Le délai médian d'apparition était de 5,78 mois (intervalle : 5,75-6,93 mois). Aucun patient n'a arrêté le serplulimab en raison de troubles des glandes surrénales.

Troubles hypophysaires

Des troubles hypophysaires ont été observés chez 0,9% des patients, dont des troubles de Grade 3 chez 0,2% d'entre eux. Le délai médian d'apparition était de 6,97 mois (intervalle : 1,41-20,53 mois). La durée médiane était de 2,43 mois. 0,3% des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. Les troubles hypophysaires ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,2% des patients.

Diabète sucré de type 1/hyperglycémie

Un diabète sucré de type 1/hyperglycémie est survenu chez 1,0% des patients, dont des cas de Grade 3 chez 0,5% des patients et de Grade 4 chez 0,1% des patients. Le délai médian d'apparition était de 4,09 mois (intervalle : 0,69-11,10 mois). La durée médiane était de 2,96 mois. 0,6 % des patients ont reçu un traitement de substitution à l'insuline. Le diabète sucré de type 1/hyperglycémie a conduit à l'arrêt du traitement chez 0,1% des patients.

Réactions cutanées à médiation immunitaire

Des réactions cutanées à médiation immunitaire ont été observés chez 8,7% des patients, y compris des effets de Grade 3 chez 0,8% d'entre eux. Le délai médian d'apparition était de 2,10 mois (intervalle : 0,03-30,52 mois). La durée médiane était de 0,82 mois (intervalle : 0,07-12,39 mois). 1,4 % des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. Les réactions cutanées à médiation immunitaire ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4% des patients.

Pancréatite à médiation immunitaire

Une pancréatite à médiation immunitaire est survenue chez 1,1 % des patients, dont des cas de Grade 3 chez 0,3% des patients, de Grade 4 chez 0,2% des patients et de Grade 5 chez 0,1% des patients. Le délai médian d'apparition était de 2,30 mois (intervalle : 0,23-12,42 mois). La durée médiane était de

0,76 mois (intervalle : 0,16-10,12 mois). 0,2% des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. La pancréatite à médiation immunitaire a conduit à l'arrêt du traitement chez 0,2% des patients.

Myocardite à médiation immunitaire

Une myocardite à médiation immunitaire est survenue chez 0,6 % des patients, dont des cas de Grade 3 chez 0,2% des patients et de Grade 5 chez 0,1% des patients. Le délai médian d'apparition était de 1,87 mois (intervalle : 0,26-25,36 mois). La durée médiane était de 0,89 mois (intervalle : 0,72-4,57 mois). 0,3% des patients ont reçu une forte dose de corticostéroïdes. La myocardite à médiation immunitaire a conduit à l'arrêt du traitement chez 0,2% des patients.

Uvéite à médiation immunitaire

Une uvéite à médiation immunitaire a été observée chez 0,1% des patients, chaque fois de Grade 1. Le délai d'apparition était de 6,90 mois. La durée de l'uvéite à médiation immunitaire était de 1,35 mois. L'événement a été résolu pour le patient.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Les autres effets indésirables à médiation immunitaire et cliniquement significatifs rapportés chez les patients ayant reçu du serplulimab sont les suivants. Des cas graves ou mortels ont été rapportés pour certains de ces effets indésirables.

Système sanguin et lymphatique : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie.

Système nerveux : vertiges, encéphalite à médiation immunitaire, neuropathie périphérique.

Troubles oculaires : vision floue.

Cardiaque/vasculaire : syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque aiguë, cardiotoxicité, augmentation de la troponine.

Respiratoire, thoracique et médiastinal : dyspnée, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance respiratoire.

Gastro-intestinal : ulcération de la bouche, vomissements, proctite.

Troubles généraux et conditions du site d'administration : asthénie, fatigue, pyrexie.

Autres : trouble panique, acouphènes, cholangite aiguë, septicémie, diminution du cortisol, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, déséquilibre électrolytique.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 1,4 % des patients, y compris des cas de Grade 3 chez 0,2% des patients et de Grade 4 chez 0,1 % des patients. Le délai médian d'apparition était de 1,02 mois (intervalle : 0,03-9,86 mois). La durée médiane était de 0,07 mois (intervalle : 0,03-0,53 mois). Aucun patient n'a arrêté le serplulimab en raison de réactions liées à la perfusion.

Anomalies de laboratoire

Les proportions de patients ayant connu un changement par rapport à la situation de départ vers une anomalie de laboratoire de Grade ≥ 3 étaient les suivantes : 0,6% pour la diminution du nombre de plaquettes, 0,4% pour la diminution du nombre de neutrophiles, 0,3% pour l'augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, 0,2% pour la diminution du nombre de globules blancs, 0,1% pour l'augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine et 0,1% pour l'augmentation du cholestérol sanguin.

Personnes âgées

Aucune différence globale en termes de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données concernant les patients ≥ 75 ans sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1). Code ATC : L01FF12.

Mécanisme d'action

Le serplulimab (HLX10) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui se lie au récepteur de la mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T dont l'implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T a été démontrée. L'engagement de PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigènes et peuvent être exprimés par les tumeurs ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne l'inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Le serplulimab potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses antitumorales, en bloquant la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

L'occupation des récepteurs PD-1 par les cellules T périphériques et la capacité de libération in vitro de l'interleukine 2 (IL-2) ont été étudiées dans l'essai de phase 1 impliquant 29 patients chinois atteints d'une tumeur solide avancée auxquels ont été injectées des doses uniques et multiples (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) de serplulimab. Les résultats ont montré que le serplulimab pouvait maintenir de manière stable l'état de saturation de l'occupation des récepteurs et un blocage fonctionnel durable à la dose de 0,3 mg/kg à 10 mg/kg toutes les 2 semaines.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du serplulimab en association avec la chimiothérapie (carboplatine plus étoposide) pour le traitement de première ligne du CPPC-SE a été évaluée dans l'essai ASTRUM-005 (NCT04063163), un essai clinique multirégional de phase 3, randomisé, en double aveugle. Le principal critère d'efficacité était la survie globale (SG). Les critères d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DDR), tels qu'évalués par le comité d'examen radiologique indépendant (CERI) et l'investigateur sur la base de RECIST 1.1. L'analyse du critère d'évaluation principal a été réalisée 25 et 33 mois après le début de l'essai clinique. Après l'analyse primaire, une levée d'aveugle a été réalisée pour les schémas thérapeutiques de

l'étude.

L'essai incluait des patients adultes (18 ans ou plus) atteints de CPPC-SE (selon le système de stadification du Veterans Administration Lung Study Group [VALG]) qui n'avaient pas été traités par thérapie systémique et dont le score de performance ECOG était de 0 ou 1. Les patients ont été exclus s'ils présentaient des métastases actives ou non traitées du système nerveux central, une maladie autoimmune active, ou s'ils avaient suivi un traitement avec des médicaments immunosupresseurs systémiques dans les 14 jours précédent la première dose.

Au total, 585 patients ont été recrutés et randomisés (2:1) pour recevoir l'un des schémas thérapeutiques décrits dans le Tableau 3. La randomisation a été stratifiée en fonction du niveau d'expression de PD-L1 (négatif : scores de proportion tumorale [TPS] < 1 %, positif : TPS ≥ 1%, ou non évaluables/non disponibles, mesuré par le kit pharmDx PD L1 IHC 22C3), les métastases cérébrales (oui / non) et l'âge (≥ 65 ans contre < 65 ans).

Tableau 3. Schémas de traitement intraveineux

Régime de traitement	Induction (Quatre cycles de 21 jours)	Entretien (Cycles de 21 jours)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + carboplatine (AUC=5, jusqu'à 750 mg) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + carboplatine (AUC=5, jusqu'à 750 mg) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Le serplulimab a été administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

b. Le carboplatine et l'étoposide ont été administrés jusqu'à la fin des 4 cycles, ou jusqu'à l'apparition d'une maladie progressive ou d'une toxicité inacceptable, selon ce qui s'est produit en premier.

c. L'étoposide a été administré les jours 1, 2 et 3 de chaque cycle.

Les caractéristiques de base étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement. Parmi les patients inscrits, 68,5% étaient asiatiques (401 patients) et 31,5% n'étaient pas asiatiques (184 patients), tous de race blanche. L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 28-83) avec 39,3% de patients ≥ 65 ans et 1,9% de patients ≥ 75 ans. 82,2 % des patients étaient des hommes. Le score de performance ECOG de base était de 0 (17,6%) ou de 1 (82,4%). 16,9% des patients étaient PD-L1 positifs (TPS $\geq 1\%$). 13,3% des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales.

Au moment de la clôture de l'analyse intermédiaire le 22 octobre 2021, lorsque 66% des événements de SG prédéfinis ont été observés (environ 226 définis, 246 événements de SG réels), les patients avaient une durée médiane de survie de 12,3 mois. Les résultats en termes de SG, de SSP et de TRO de l'analyse intermédiaire sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Données d'efficacité lors de l'analyse primaire (date de clôture des données) : le 22 octobre 2021

		Bras A (Serplulimab + carboplatine + étoposide)	Bras B (Placebo + carboplatine + étoposide)
Nombre de patients		389	196
Critères d'évaluation principaux :			
SG	Nombre de patients ayant présenté des événements, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	SG médiane (mois)	15,4	10,9
	Rapport de risque (IC 95 %)	0,63 (0,49-0,82)	
	Valeur p	< 0,001	

	Bras A (Serplulimab + carboplatine + étoposide)	Bras B (Placebo + carboplatine + étoposide)
Critères d'évaluation secondaires :		
SSP -CERI selon RECIST 1.1	SSP médiane (mois)	5,7
	Rapport de risque (IC 95 %)	0,48 (0,38-0,59)
TRO confirmé	(%)	67,4%
DdR médiane	Mois (IC 95%)	5.8 (5.2-7.5)
		4.1 (3.0-4.2)

Une analyse actualisée, après levée d'aveugle, avec une durée de suivi plus longue (médiane : 19,7 mois) a été réalisée à la date butoir du 13 juin 2022, lorsque 100 % des événements de SG prédéfinis ont été observés (environ 342 définis, 363 événements de SG réels). La SG médiane était de 15,8 mois dans le groupe serplulimab et de 11,1 mois dans le groupe placebo. Le RR stratifié (IC 95 %) était de 0,62 (0,50, 0,76). La médiane de la SSP selon l'évaluation du CERI basée sur RECIST 1.1 était de 5,7 mois et de 4,3 mois, respectivement, avec un RR stratifié (IC 95 %) de 0,47 (0,38, 0,58). Les résultats d'efficacité de l'analyse finale étaient cohérents avec l'analyse primaire. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG et la SSP de l'analyse finale sont présentées dans les Figures 1 et 2.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population globale lors de l'analyse actualisée (ITT) (date de clôture des données : le 13 juin 2022)

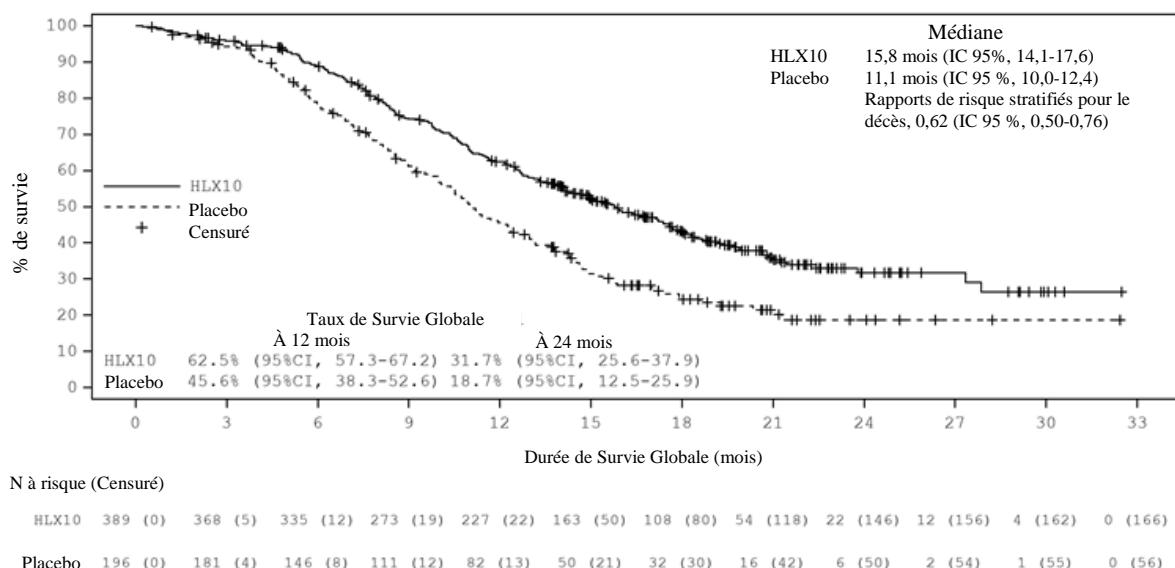
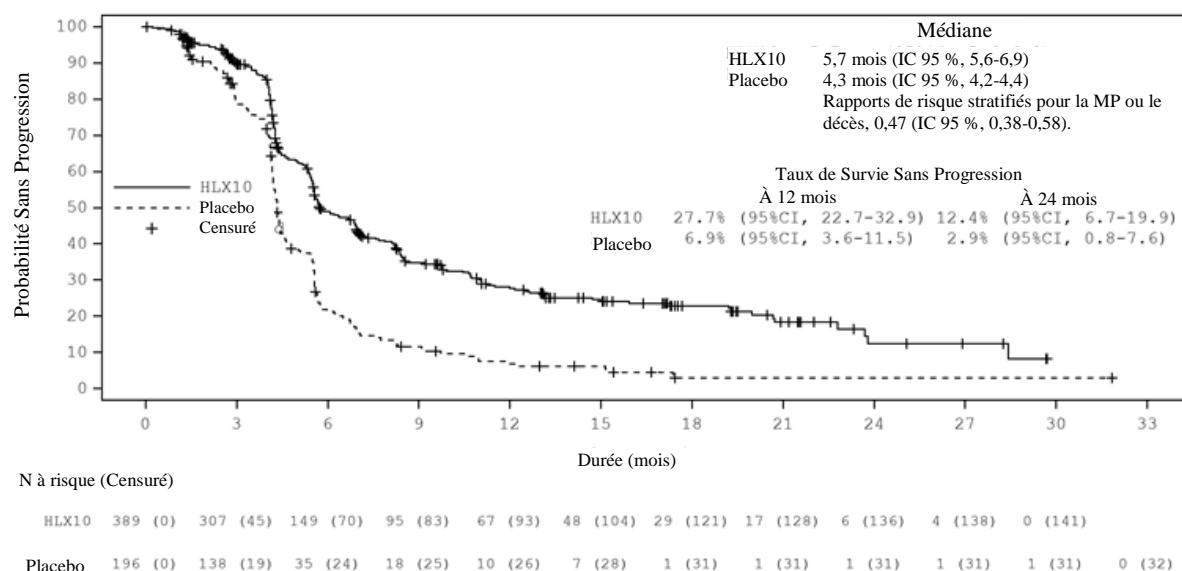


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (RECIST 1.1) par le CERI dans la population globale lors de l'analyse actualisée (ITT) (date de clôture des données : le 13 juin 2022)



Immunogénicité

L'immunogénicité du serplulimab a été évaluée chez 389 patients traités par le serplulimab à la dose de 4,5 mg/kg toutes les 3 semaines (Q3W) dans le cadre de l'essai ASTRUM-005. Sept patients (1,8%) présentaient des ADA positifs à n'importe quelle visite, et 6 d'entre eux (1,5%) présentaient des ADA positifs en émergence de traitement, définis comme au moins un ADA positif après le début du traitement.

Dans l'étude à doses croissantes HLX10-001, des ADA ont été observés chez 13 des 66 patients (19,7%).

Aucun anticorps neutralisant n'a été observé dans les deux études principales. Aucune évidence de l'impact des ADA sur la pharmacocinétique, sur l'efficacité, ou sur l'innocuité n'a été établie. Cependant, il convient de tenir compte de la limite des données.

Patients âgés

Dans l'essai ASTRUM-005, sur les 389 patients du groupe serplulimab dans la population globale, 153 (39,3%) étaient ≥ 65 ans. Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études sur le serplulimab dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour le cancer du poumon (cancer du poumon à petites cellules et non à petites cellules) (voir la rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du serplulimab a été étudiée dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population (PCpop) qui a inclus 1 144 patients atteints de cancer du poumon (y compris de CPC-SE) et d'autres types de cancer solide provenant de 8 études. Les patients ont reçu le serplulimab par voie intraveineuse en monothérapie ou en thérapie combinée à des doses de 0,3 à 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W et 400 mg Q4W. La pharmacocinétique a été décrite par un modèle à deux compartiments avec une clairance (CL) dépendante du temps. La variabilité inter-individuelle (coefficients de variation, CV) de la CL de base et du volume central de distribution (Vc) était de 25,8% et 15,4%. La concentration moyenne (CV) observée à l'état d'équilibre dans l'essai ASTRUM-005 était de 62,5 µg/mL (36,3 %).

Absorption

Le serplulimab est administré par perfusion intraveineuse et est donc immédiatement et complètement biodisponible. Aucune autre voie d'administration n'a été étudiée.

Distribution

Sur la base de l'analyse PCpop, le volume de distribution du serplulimab est d'environ 5,73 L.

Biotransformation

La voie métabolique du serplulimab n'a pas été caractérisée. Le serplulimab devrait être catabolisé en petits peptides et en acides aminés par les processus généraux de dégradation des protéines.

Élimination

D'après l'analyse PCpop, la clairance (CL) du serplulimab après la première dose est de 0,225 L/jour. La clairance diminue avec le temps d'un maximum de 30,5 % (CV 26,3%) avec 106 jours pour atteindre la moitié de l'effet maximal. La demi-vie à l'état d'équilibre est d'environ 24,3 jours.

Linéarité/non-linéarité

Le serplulimab a présenté une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses de 0,3 à 10 mg/kg Q2W (y compris des doses fixes de 200 mg Q2W, 300 mg Q3W et 400 mg Q4W) à la fois après une dose unique et des doses multiples.

Populations particulières

Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur des populations particulières. L'analyse PCpop n'a suggéré aucune différence dans la clairance systémique totale du serplulimab en fonction de l'âge (23-83 ans), de la race (n=247 Blancs et n=895 Asiatiques) et du score de performance ECOG (0 ou 1). La clairance du serplulimab augmente avec le poids corporel.

Insuffisance rénale

Aucun effet de la créatinine ou de la clairance de la créatinine (CLCR) (Cockcroft-Gault) n'a été constaté sur la CL du serplulimab d'après l'analyse PCpop chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CLCR=60-89 mL/min ; n=448), modérée (CLCR=30-59 mL/min ; n=102) et sévère (CLCR=15-29 mL/min ; n=1), et une fonction rénale normale (CLCR ≥ 90 mL/min, n=591). Il n'existe pas de données suffisantes chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère pour formuler des recommandations posologiques (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'analyse PCpop n'a révélé aucun effet de l'ALT, de l'AST ou de la bilirubine totale sur la CL du serplulimab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et AST $>$ LSN ou bilirubine > 1 à $1,5 \times$ LSN et AST quelconque ; n=176) et modérée (bilirubine $> 1,5$ à $3 \times$ LSN et AST quelconque ; n=2), et une fonction hépatique normale (bilirubine \leq LSN et AST \leq LSN ; n=956). Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie. Le serplulimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine $> 3 \times$ LSN et AST quelconque) (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées

Dans l'étude de toxicité à doses répétées chez des singes cynomolgus ayant reçu des doses pendant une durée pouvant aller jusqu'à 31 semaines, une incidence élevée d'infiltration de cellules mononucléaires périvasculaires liées à la pharmacologie dans le plexus choroïde du cerveau a été observée à la dose de 100 mg/kg. La dose sans effet nocif observable (NOAEL) dans l'étude de toxicité de 31 semaines était de 50 mg/kg/semaine, ce qui correspondait à une exposition 36 fois supérieure (calculée par l'AUC_{0-t}) à l'exposition chez l'Homme à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de toxicité pour la reproduction n'a été réalisée.

On pense que la voie PD-1/PD-L1 est impliquée dans le maintien de la tolérance du fœtus tout au long de la grossesse. Dans des modèles murins de grossesse, il a été démontré que le blocage de la signalisation PD-L1 perturbait la tolérance du fœtus et entraînait une augmentation des pertes fœtales. Deux anticorps monoclonaux anti-PD-L1 ont été évalués chez des singes cynomolgus en termes de toxicité pour la reproduction et le développement et se sont avérés provoquer des accouchements prématurés, des pertes fœtales et des morts néonatales prématurées lorsqu'ils étaient administrés à des singes enceintes.

Par conséquent, les risques potentiels liés à l'administration du serplulimab pendant la grossesse incluent une augmentation des taux d'avortement ou de mortalité. Sur la base de son mécanisme d'action, l'exposition fœtale au serplulimab peut augmenter le risque de développer des troubles à médiation immunitaire ou d'altérer la réponse immunitaire normale et les troubles à médiation immunitaire qui ont été rapportés chez les souris knock-out PD-1.

Génotoxicité et cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique ou carcinogène du serplulimab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (pour ajustement du pH)
Citrate de sodium (E331) (pour ajustement du pH)
Chlorure de sodium
Mannitol (E421)
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6. HETRONIFLY ne doit pas être perfusé en même temps que d'autres médicaments dans la même ligne intraveineuse.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C. Cette période de conservation de 24 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). S'ils sont réfrigérés, les poches et/ou les flacons intraveineux doivent être ramenés à température ambiante avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (2°C-8°C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 mL de solution à diluer dans un flacon de 10 mL en verre clair de type I avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et une capsule combinées en plastique aluminium contenant 100 mg de serplulimab.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation et administration

- Une manipulation aseptique doit être assurée pendant la préparation de la perfusion.
- Ne pas secouer le flacon.
- Équilibrer le flacon à température ambiante (égale ou inférieure à 25 °C).
- Le produit doit être inspecté visuellement pour les matières particulières et la décoloration avant l'administration. La solution à diluer est une solution incolore à légèrement jaune, claire à légèrement opalescente. Jeter le flacon si des particules visibles sont observées.
- Confirmer la dose du produit et calcul et le volume requis de Hетronifly.
- Retirer un volume de solution de chlorure de sodium de 9 mg/mL (0,9 %) pour injection correspondant au volume de produit perfusé de la poche intraveineuse cible à l'aide d'une seringue stérile et jeter.
- Utiliser une seringue pour prélever le volume requis de Hетronifly dans le flacon et l'injecter dans la solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) afin de préparer une solution diluée avec une plage de concentration finale comprise entre 1,0 et 8,0 mg/mL. Mélanger la solution diluée par une légère inversion.
- Administrer la solution de perfusion par voie intraveineuse à l'aide d'une tubulure stérile, non pyrogène, à faible liaison protéique de 0,2 à 5,0 µm dans ou ajouter sur le filtre.

- Régler le débit de perfusion initial à 100 mL par heure (recommandation de 25 gouttes par minute). La vitesse de perfusion peut être ajustée en cas de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.2). S'il n'y a pas d'effet indésirable lié à la perfusion lors de la première perfusion, la durée de l'administration suivante peut être réduite à 30 minutes (\pm 10 minutes).
- D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée peut être conservée pendant 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C. Cette conservation de 24 heures peut comprendre jusqu'à 6 heures à la température ambiante (\leq 25 °C). S'ils sont réfrigérés, les poches et/ou les flacons intraveineux doivent être ramenés à température ambiante avant utilisation (voir rubrique 6.3).
- À la fin de la perfusion, le tube de perfusion est rincé avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) selon la procédure opérationnelle standard de l'hôpital.
- Ne pas coadministrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1870/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 03 février 2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7 de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail européen des médicaments.

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises, décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'Autorisation de mise sur le marché ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR. De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction des risques**

Le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État membre où HETRONIFLY est commercialisé, tous les patients/soignants qui utilisent HETRONIFLY reçoivent la documentation d'information à l'intention des patients.

- **Composition du matériel éducatif :**

- Résumé des caractéristiques du produit/Notice (sera fournie volontairement)
- Carte patient

- **Risques couverts par le matériel éducatif :**

- Réactions indésirables à médiation immunitaire
- Réactions graves à la perfusion

Le matériel éducatif comprend des informations sur les signes et symptômes des réactions indésirables à médiation immunitaire et à la perfusion, ainsi que des conseils sur l'importance de la surveillance des patients et de la prise en charge clinique de ces événements. La documentation sera distribuée aux professionnels de santé concernés sous forme de kit et les patients recevront leur documentation par l'intermédiaire du professionnel de santé.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

HETRONIFLY 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion
serplulimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de serplulimab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, chlorure de sodium, mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

100 mg/10 mL

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation intraveineuse après dilution.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas agiter.

À usage unique.

6. MISES EN GARDES SPÉCIALES INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISES EN GARDE(S) SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelone

Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1870/001

13. NUMÉRO DU LOT <CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de la non-inclusion du braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

HETRONIFLY 10 mg/mL concentré stérile

serplulimab

utilisation IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/10 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

HETRONIFLY 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion serplulimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide des nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous gardiez la carte patient avec vous pendant le traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Hetronifly et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hetronifly
3. Comment utiliser Hetronifly
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Hetronifly
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hetronifly et dans quels cas est-il utilisé

Hetronifly est un médicament anticancéreux qui contient la substance active serplulimab. C'est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçu pour reconnaître et se fixer à une cible spécifique dans le corps appelée récepteur de la mort cellulaire programmée-1 (PD-1), qui se trouve à la surface des lymphocytes T et B (types de globules blancs qui font partie du système immunitaire, les défenses naturelles du corps). Lorsque le PD-1 est activé par les cellules cancéreuses, il peut désactiver l'activité des lymphocytes T. En bloquant le PD-1, Hetronifly empêche la désactivation de vos lymphocytes T, ce qui aide votre système immunitaire à combattre le cancer.

Hetronifly est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon à petites cellules au stade avancé (ES-SCLC). Il est utilisé lorsque le cancer :

- s'est propagé dans les poumons (ou dans d'autres parties du corps) et
- n'a pas été traité auparavant.

Si vous avez des questions sur le mécanisme d'action d'Hetronifly ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Hetronifly sera administré en association avec une chimiothérapie. Il est important que vous lisiez également les notices des chimiothérapies spécifiques que vous pourriez recevoir. Consultez votre médecin si vous avez des questions.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hetronifly

Vous ne devez pas recevoir Hetronifly

Si vous êtes allergique au serplulimab ou l'un des autres composants de ce médicament.

Si vous n'êtes pas sûr d'être allergique, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant de recevoir Hetronifly.

Avertissements et précautions

Parlez à votre médecin avant de recevoir Hetrofly si vous avez :

- une maladie auto-immune (une maladie où le système immunitaire attaque ses propres cellules)
- des problèmes de foie
- des dommages aux reins
- des problèmes pulmonaires ou respiratoires
- subi une greffe d'organe
- eu une réaction allergique à d'autres médicaments anticancéreux qui fonctionnent de la même façon (thérapies par anticorps monoclonaux)

Si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin avant de recevoir Hetrofly.

Lorsque vous recevez Hetrofly, vous pouvez avoir des effets indésirables graves (voir rubrique 4).

Si vous avez l'une des affections suivantes,appelez ou consultez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments qui préviennent les complications plus graves et qui aident à réduire vos symptômes. Votre médecin pourra retarder la prochaine dose d'Hetrofly ou arrêter votre traitement avec Hetrofly.

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- inflammation des poumons : les symptômes peuvent comprendre une toux nouvelle ou aggravée, un essoufflement ou une douleur thoracique
- inflammation du foie et des voies biliaires : les symptômes peuvent comprendre des nausées ou des vomissements, une perte d'appétit, des douleurs sur le côté droit de l'estomac, le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, la somnolence, une urine foncée ou des saignements ou des ecchymoses plus faciles que d'habitude
- inflammation des intestins : les symptômes peuvent comprendre une diarrhée ou des selles plus fréquentes que d'habitude, ou des selles noires, goudronneuses ou collantes avec du sang ou du mucus, des douleurs ou une sensibilité abdominale sévère
- inflammation des reins : les symptômes peuvent comprendre une diminution de la quantité urinée
- inflammation de la peau: les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des démangeaisons, des bulles ou des ulcères dans la bouche ou sur d'autres surfaces humides
- inflammation des glandes (en particulier la thyroïde, les glandes surrénales, l'hypophyse et le pancréas): les symptômes peuvent inclure une fréquence cardiaque rapide, une fatigue extrême, une prise ou une perte de poids, des étourdissements ou des événements, une perte de cheveux, une sensation de froid, une constipation, des maux de tête persistants ou inhabituels, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements
- diabète de type 1 : les symptômes peuvent comprendre une glycémie élevée, une sensation de faim ou de soif plus élevée que d'habitude, une miction plus fréquente que d'habitude, une respiration rapide et profonde, une confusion ou une odeur sucrée à votre haleine, un goût sucré ou métallique dans votre bouche ou une odeur différente de votre urine ou de votre sueur
- réactions liées à la perfusion : les symptômes peuvent comprendre des frissons ou des secousses, des démangeaisons ou des éruptions cutanées, des bouffées de chaleur, un essoufflement ou une respiration sifflante, des étourdissements ou de la fièvre
- inflammation du muscle cardiaque : les symptômes peuvent comprendre une douleur thoracique, un essoufflement ou des battements cardiaques irréguliers
- inflammation ou problèmes au niveau des muscles : les symptômes peuvent comprendre des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire ou une fatigue rapide
- inflammation du cerveau (encéphalite) : les symptômes peuvent comprendre des convulsions, des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des vomissements, une confusion et des problèmes de mémoire
- inflammation des yeux, qui peut inclure des modifications de la vision

- faible nombre de plaquettes : les symptômes peuvent comprendre des saignements (saignements du nez ou des gencives) et/ou des ecchymoses

Enfants et adolescents

Hetronifly n'est pas recommandé pour les personnes âgées de moins de 18 ans. En effet, on ne dispose pas d'informations sur son efficacité dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Hetronifly

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments. Cela comprend les médicaments de phytothérapie et les médicaments obtenus sans ordonnance.

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, des exemples incluent des dérivés de cortisone, tels que la prednisone. Ces médicaments peuvent interférer avec l'action d'Hetronifly. Cependant, une fois que vous êtes traité avec Hetronifly, votre médecin peut vous donner des dérivés de la cortisone pour réduire les effets indésirables possibles avec Hetronifly. Les dérivés de la cortisone peuvent également vous être administrés avant de recevoir Hetronifly en association avec une chimiothérapie pour prévenir et/ou traiter les nausées, les vomissements et d'autres effets indésirables causés par la chimiothérapie.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous ne devez pas utiliser Hetronifly si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin le recommande spécifiquement.

Hetronifly peut être nocif pour votre bébé à naître.

Allaitement

On ne sait pas si le serplulimab passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin décidez si vous devez allaiter après avoir reçu le serplulimab.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Hetronifly peut provoquer de la fatigue et d'autres réactions indésirables. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines après avoir reçu Hetronifly, sauf si vous êtes sûr de vous sentir bien.

Hetronifly contient du sodium

Ce médicament contient 22,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisson ou de table) dans chaque flacon de 10 mL. Cela équivaut à 1,1 % de l'apport quotidien maximum recommandé en sodium pour un adulte.

Hetronifly contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 2,0 mg de polysorbate 80 par flacon de 10 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Hetronifly

Hetronifly vous sera administré dans un hôpital ou une clinique sous la supervision d'un médecin expérimenté.

La dose recommandée est de 4,5 mg par kg de poids corporel toutes les 3 semaines.

Votre médecin vous administrera Hetronifly par une perfusion (goutte à goutte) dans votre veine. La première perfusion est dure environ 1 heure. Les perfusions suivantes sont administrées sur une période de 30 minutes.

Si vous avez reçu plus d'Hetronify que vous n'auriez dû

On ne dispose d'aucune information sur le surdosage avec le serplulimab. Ce médicament vous est administré par un professionnel expérimenté. Le risque de surdosage est faible. En cas de surdosage, vous serez étroitement surveillé pour détecter les signes ou les symptômes de réactions indésirables. Votre médecin mettra en place un traitement approprié.

Si vous oubliez un rendez-vous pour recevoir Hetronify

Il est très important que vous ne manquiez pas une dose de ce médicament. Si vous manquez un rendez-vous,appelez immédiatement votre médecin pour reporter votre rendez-vous.

Si vous arrêtez de prendre Hetronify

L'arrêt du traitement peut interrompre l'effet du médicament. Ne cessez pas le traitement avec Hetronify à moins que vous n'en ayez discuté avec votre médecin.

Demandez à votre médecin si vous avez d'autres questions concernant votre traitement.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Surveillez les symptômes importants de l'inflammation.

Hetronify agit sur votre système immunitaire et peut provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Cela peut provoquer des lésions sérieuses de votre organisme. Certaines maladies inflammatoires peuvent mettre la vie en danger et nécessiter un traitement ou un arrêt d'Hetronify (voir Rubrique 2).

Effets indésirables graves

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes graves suivants. Ils peuvent être le signe d'une affection grave, voire mortelle. Un traitement immédiat peut éviter que ces problèmes ne s'aggravent :

- inflammation des poumons (*fréquent*) : les symptômes peuvent comprendre une toux nouvelle ou aggravée, un essoufflement ou une douleur thoracique
- inflammation du foie et des voies biliaires (*fréquent*) : les symptômes peuvent comprendre des nausées ou des vomissements, une perte d'appétit, une douleur sur le côté droit de l'estomac, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une somnolence, des urines foncées ou des saignements ou des ecchymoses plus faciles que d'habitude
- inflammation des intestins (*peu fréquent*) : les symptômes peuvent comprendre des diarrhées ou des selles plus fréquentes que d'habitude, ou des selles noires, goudronneuses ou collantes avec du sang ou du mucus, des douleurs ou une sensibilité abdominale sévères.
- inflammation du pancréas (*peu fréquent*) : les symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements
- inflammation du muscle cardiaque (*peu fréquent*) : les symptômes peuvent comprendre des douleurs thoraciques, un essoufflement ou des battements cardiaques irréguliers

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants qui ont été rapportés dans les essais cliniques avec des patients recevant Hetronify en association avec une chimiothérapie :

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- infection du poumon (pneumonie)

- diminution du nombre de globules blancs (leucocytes, neutrophiles, lymphocytes), de globules rouges (anémie) ou de plaquettes (thrombocytopénie)
- diminution de l'activité de la glande thyroïde (peut causer de la fatigue ou un gain de poids) ou hyperactivité de la glande thyroïde
- analyses sanguines montrant des taux élevés de glucose (hyperglycémie ou diabète sucré de type 1)
- analyses sanguines montrant des taux élevés d'acide urique (hyperuricémie) ou de lipides (hyperlipidémie)
- analyses sanguines montrant des taux anormaux d'électrolytes (potassium, sodium, calcium, magnésium, phosphate ou chlorure)
- analyses sanguines montrant de faibles taux de protéines (hypoprotéinémie)
- perte de l'appétit
- troubles du sommeil
- rythme cardiaque anormal
- toux
- nausées
- constipation
- douleur abdominale
- diarrhée
- vomissements
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyl transférase)
- éruption cutanée
- perte des cheveux
- douleurs musculaires et osseuses
- fièvre
- faiblesse
- augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection des voies urinaires
- infection des voies respiratoires supérieures
- test de la fonction de coagulation anormal
- réaction liée à la perfusion
- inflammation de la glande thyroïde, test de la fonction thyroïdienne anormal
- perte de poids
- glycémie basse
- dommages du système nerveux périphérique causant des engourdissement, étourdissements, des maux de tête, des troubles de la sensation (paresthésie)
- rythme cardiaque régulier par lequel le cœur bat plus vite que la normale, rythme cardiaque lent, défauts de la conduction, insuffisance cardiaque, augmentation du niveau de substances dans le cerveau (peptide natriurétique) qui peut être un signe d'insuffisance cardiaque
- hypertension artérielle, inflammation des vaisseaux sanguins
- inflammation de la muqueuse buccale, indigestion, difficulté à avaler, distension abdominale, trouble gastro-intestinal
- augmentation de la bilirubine sanguine (produit de dégradation de l'hémoglobine)
- démangeaisons, inflammation de la peau, transpiration excessive
- douleurs articulaires (arthralgie), douleur dans les bras ou les jambes, inconfort musculosquelettique
- glucose dans l'urine, présence de protéines dans l'urine, globules rouges ou blancs positifs dans l'urine, lésions rénales
- augmentation du taux d'urée ou de créatinine dans le sang
- sensation de fatigue, malaise général, gonflement

- augmentation du taux de marqueur de nécrose myocardique (troponine), de myoglobine ou de créatine phosphokinase dans le sang

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection grave, infection de la peau, infection de l'intestin, infection des lèvres, infection du cerveau et de l'enveloppe cérébrale causée par le virus herpès simplex
- inflammation de ganglion lymphatique
- réaction anaphylactique
- diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales, autres troubles de la thyroïde, hyperactivité de la glande surrénale, inflammation de l'hypophyse située à la base du cerveau
- lipoprotéine anormale dans le sang
- inflammation du cerveau, neurotoxicité, mal des transports, dysfonctionnement moteur
- vision floue
- maladie du muscle cardiaque, réduction du flux sanguin vers le muscle cardiaque (ischémie myocardique), ischémie myocardique tissulaire, accumulation de liquide dans le péricarde, augmentation du niveau de marqueur de nécrose myocardique
- bouche sèche, inflammation de l'estomac, saignement gingival
- croissance cutanée épaisse, parfois squameux, changements de couleur de la peau, peau sèche
- auto-inflammation des muscles (myosite auto-immune), inflammation de l'articulation
- frissons

Autres effets indésirables qui ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- inflammation des muscles (myosite)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hетронифly

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, il a été démontré que la solution diluée est stable pendant 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), ce qui peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (égale ou inférieure à 25 °C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hетronifly

La substance active est le serplulimab.

Chaque mL de solution à diluer contient 10 mg de serplulimab. Un flacon de 10 mL contient 100 mg de serplulimab.

Les autres composants sont le monohydrate d'acide citrique, le citrate de sodium et le chlorure de sodium (voir rubrique 2 : Hетronifly contient du sodium), mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Hетronifly et contenu de l'emballage extérieur

Hетronifly est une solution à diluer pour perfusion intraveineuse, qui est fourni dans un flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc. Le flacon contient 10 mg/mL de serplulimab. La solution à diluer est un liquide incolore à légèrement jaune, clair à légèrement opalescent. Chaque carton contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Cette brochure est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation et administration de la perfusion

Une manipulation aseptique doit être assurée pendant la préparation de la perfusion.

- Ne secouez pas le flacon.
- Équilibrer le flacon à température ambiante (égale ou inférieure à 25 °C).
- Le produit doit être inspecté visuellement pour les matières particulières et la décoloration avant l'administration. La solution à diluer est une solution incolore à légèrement jaune, claire à légèrement opalescente. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.

- Confirmez la dose du produit et calculez le volume requis de Hetronifly.
- Retirez un volume de solution de chlorure de sodium de 9 mg/mL (0,9 %) pour injection correspondant au volume de produit perfusé de la poche intraveineuse cible à l'aide d'une seringue stérile et jeter.
- Utilisez une seringue pour prélever le volume requis de Hetronifly dans le flacon et injectez-le dans la solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) afin de préparer une solution diluée avec une plage de concentration finale comprise entre 1,0 et 8,0 mg/mL. Mélangez la solution diluée par une légère inversion.
- Administrez la solution de perfusion par voie intraveineuse à l'aide d'un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison protéique de 0,2 à 5,0 µm en ligne ou en complément.
- Réglez le débit de perfusion initial à 100 mL par heure (25 gouttes par minute est recommandé). Le débit de perfusion peut être ajusté en cas de survenue de réactions liées à la perfusion. S'il n'y a pas de réaction indésirable liée à la perfusion lors de la première perfusion, la durée de l'administration ultérieure peut être raccourcie à 30 minutes (\pm 10 minutes).
- D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée peut être conservée pendant 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C. Cette conservation de 24 heures peut comprendre jusqu'à 6 heures à la température ambiante (\leq 25 °C). S'ils sont réfrigérés, les poches et/ou les flacons intraveineux doivent être laissés à température ambiante avant utilisation.
- À la fin de la perfusion, le tube de perfusion est rincé avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) selon la procédure opérationnelle standard de l'hôpital.
- Ne pas coadministrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.