

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg serplulimaba.

Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadrži 100 mg serplulimaba.

Serplulimab je humanizirano protutijelo (izotip IgG4/kapa s promjenom u slijedu sekvence za stabilizaciju u zglobojnoj regiji [engl. *hinge region*]) proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 10 ml sadrži 0,98 mmol (22,5 mg) natrija i 2,0 mg polisorbata 80 (E433).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bezbojna do blijedo žuta, bistra do blago opalescentna otopina, pH vrijednosti 5,2 – 5,8 i osmolalnosti od približno 280 do 340 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

HETRONIFLY je u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučena doza je 4,5 mg/kg tjelesne težine serplulimaba svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odgoda primjene doze ili prekid liječenja (vidjeti također dio 4.4)

Povećanje ili smanjenje doze lijeka HETRONIFLY se ne preporučuje. Ovisno o individualnoj sigurnosti i podnošljivosti lijeka, može biti potreban privremeni ili trajni prekid liječenja. Privremeni prekid liječenja do 12 tjedana radi podnošljivosti je prihvatljiv (vidjeti dio 4.4).

Preporuke za zbrinjavanje imunosno uzrokovanih nuspojava opisane su u Tablici 1.

Tablica 1. Preporučene prilagodbe liječenja

Nuspojave	Težina	Prilagodba liječenja[#]
Imunosno uzrokovana bolest pluća	2. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka dok se nuspojave ne povuku ili ne poboljšaju do 1. stupnja
	3. ili 4. stupanj ili rekurentni 2. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunosno uzrokovani kolitis	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka dok se nuspojave ne povuku ili ne poboljšaju do 1. stupnja
	4. stupanj ili rekurentni 3. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunosno uzrokovani hepatitis	2. stupanj uz AST ili ALT > 3 do 5 puta GGN, ili ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta GGN	Odgoditi primjenu lijeka dok se nuspojave ne povuku ili ne poboljšaju do 1. stupnja
	3. ili 4. stupanj uz AST ili ALT > 5 puta GGN, ili ukupni bilirubin > 3 puta GGN	Trajno prekinuti liječenje
Imunosno uzrokovani nefritis i insuficijencija bubrega	Povišenje razine serumskog kreatinina 2. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka dok se nuspojave ne povuku ili ne poboljšaju do 1. stupnja
	Povišenje razine serumskog kreatinina 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunosno uzrokovane endokrinopatije	Simptomatske Hipotireoza 2. ili 3. stupnja Hipertireoza 2. ili 3. stupnja Hipofizitis 2. ili 3. stupnja Adrenalna insuficijencija 2. stupnja Hiperglikemija 3. stupnja ili dijabetes melitus tipa 1	Odgoditi primjenu lijeka dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi liječenje kortikosteroidima. Liječenje treba nastaviti uz hormonsku nadomjesnu terapiju sve dok nema simptoma.
	Hipotireoza 4. stupnja Hipertireoza 4. stupnja Hipofizitis 4. stupnja Adrenalna insuficijencija 3. ili 4. stupnja Hiperglikemija 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunosno uzrokovane kožne reakcije	3. stupanj	Odgoditi primjenu lijeka dok se nuspojave ne povuku ili ne poboljšaju do 1. stupnja
	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN) 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Ostale imunosno uzrokovane nuspojave	Povišenje serumske razine amilaze ili lipaze 3. ili 4. stupnja Pankreatitis 2. ili 3. stupnja Miokarditis 2. stupnja* Ostale imunosno uzrokovane nuspojave 2. ili 3. stupnja koje su se pojavile prvi put Smanjen broj trombocita (trombocitopenija) ili bijelih krvnih stanica 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka dok se nuspojave ne povuku ili ne poboljšaju do 1. stupnja
	Pankreatitis 4. stupnja ili rekurentni pankreatitis bilo kojeg stupnja Miokarditis 3. ili 4. stupnja Encefalitis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje

Nuspojave	Težina	Prilagodba liječenja [#]
	Ostale imunosno uzrokovane nuspojave 4. stupnja koje su se pojavile prvi put Smanjen broj trombocita (trombocitopenija) ili bijelih krvnih stanica 4. stupnja ili rekurentnog 3. stupnja	
Reakcije povezane s infuzijom	2. stupanj	Smanjiti brzinu infuzije na pola ili privremeno prekinuti infuziju. Liječenje se može nastaviti kada se nuspojava povuče.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje

Napomena: stupnjevi toksičnosti su u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak verzija 5.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje rekurentne imunosno uzrokovane nuspojave 3. stupnja i u slučaju bilo koje imunosno uzrokovane nuspojave 4. stupnja, izuzev endokrinopatija kontroliranih nadomjescima hormona (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

[†]: ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; GGN: gornja granica normale.

^{*}: Sigurnost ponovnog uvođenja liječenja serplulimabom u bolesnika koji su doživjeli imunosno uzrokovan miokarditis nije jasna.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] = 60 – 89 ml/min) ili umjerenim (CrCl = 30 – 59 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Nema dovoljno podataka u bolesnika s teškim (CrCl = 15 – 29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, pa u tih bolesnika nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN ili bilirubin > 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koji AST) oštećenjem funkcije jetre. Nema dovoljno podataka u bolesnika s umjerenim (bilirubin $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i bilo koji AST) oštećenjem funkcije jetre, a u bolesnika s teškim (bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koji AST) oštećenjem funkcije jetre nema dostupnih podataka. Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene serplulimaba u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju raka pluća malih stanica.

Način primjene

HETRONIFLY je namijenjen za intravensku primjenu.

Početna brzina infuzije treba biti 100 ml na sat. Ako se prva infuzija dobro podnese, sve sljedeće infuzije mogu se skratiti na 30 minuta (± 10 minuta).

Kada se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, najprije treba dati HETRONIFLY, a zatim isti dan kemoterapiju. Za svaku infuziju je potrebno upotrijebiti zasebne infuzijske vrećice.

HETRONIFLY se ne smije primijeniti kao brza (*push*) ili bolus intravenska injekcija.

Ukupnu potrebnu dozu lijeka HETRONIFLY treba razrijediti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju i rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunosno uzrokovane nuspojave

Imunosno uzrokovane nuspojave, uključujući teške slučajeve i slučajeve sa smrtnim ishodom, javile su se u bolesnika koji su primali serplulimab (vidjeti dio 4.8). Većina imunosno uzrokovanih nuspojava koje su se pojavile tijekom liječenja bile su reverzibilne i zbrinute privremenim prekidom (odgodom) liječenja, primjenom kortikosteroida i/ili potpornim liječenjem (vidjeti dio 4.2). Imunosno uzrokovane nuspojave pojavljivale su se i do 3,6 mjeseci nakon primjene posljednje doze. Imunosno uzrokovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog tjelesnog sustava mogu se pojaviti istodobno.

U slučaju sumnje na imunosno uzrokovane nuspojave potrebno je osigurati odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojava, liječenje treba privremeno prekinuti i primijeniti kortikosteroide. Kod većine imunosno uzrokovanih nuspojava 2. stupnja i određenih imunosno uzrokovanih nuspojava 3. ili 4. stupnja, primjenu treba odgoditi do oporavka ili poboljšanja do 1. stupnja. Primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti kod svih imunosno uzrokovanih nuspojava 4. stupnja i određenih imunosno uzrokovanih nuspojava 3. stupnja. Za imunosno uzrokovane nuspojave 3. i 4. stupnja i određene imunosno uzrokovane nuspojave 2. stupnja (npr. imunosno uzrokovan pneumonitis, imunosno uzrokovan miokarditis) potrebno je primijeniti kortikosteroide (1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta) i druga simptomatska liječenja prema kliničkim simptomima do oporavka ili poboljšanja do 1. stupnja. Nakon poboljšanja do $\leq$ 1. stupnja, potrebno je započeti postupno smanjivati dozu kortikosteroida i nastaviti je smanjivati tijekom razdoblja od najmanje 1 mjeseca. Naglo smanjenje doze može dovesti do pogoršanja ili ponovnog javljanja nuspojava. Imunosupresivnu terapiju bez kortikosteroida (npr. infliksimab) potrebno je dodati ako dođe do pogoršanja ili ako nema poboljšanja unatoč primjeni kortikosteroida.

Imunosno uzrokovana bolest pluća

Imunosno uzrokovan pneumonitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali HETRONIFLY (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunosno uzrokovanih pneumonitisa, kao što su radiografske promjene (npr. fokalna zasjenjenja nalik na mliječno staklo, mrljasti infiltrati), dispneja i hipoksija. Sumnju na imunosno uzrokovan pneumonitis treba potvrditi radiografskim oslikavanjem i isključiti druge uzroke. Za prilagodbu liječenja vidjeti dio 4.2.

Imunosno uzrokovan kolitis

Imunosno uzrokovan kolitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali serplulimab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunosno uzrokovanih kolitisa, poput bola u abdomenu, proljeva, sluzi ili krvi u stolici. Potrebno je isključiti infekciju i druge etiologije povezane s bolešću. Za prilagodbu liječenja vidjeti

dio 4.2. Potencijalni rizik od gastrointestinalne perforacije treba uzeti u obzir i potvrditi radiografskim oslikavanjem i/ili endoskopijom ako je potrebno.

Imunosno uzrokovan hepatitis

Imunosno uzrokovan hepatitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali serplulimab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno povremeno (svaki mjesec) nadzirati zbog moguće pojave promjena u funkciji jetre i kliničkih znakova i simptoma imunosno uzrokovanog hepatitisa, kao što su povišene vrijednosti transaminaza i ukupnog bilirubina. Potrebno je isključiti infekciju i druge etiologije povezane s bolešću. Učestalost pretraga kojima se ocjenjuje jetrena funkcija treba povećati ako se pojavi imunosno uzrokovan hepatitis. Za prilagodbu liječenja vidjeti dio 4.2.

Imunosno uzrokovan nefritis i insuficijencija bubrega

Imunosno uzrokovan nefritis i insuficijencija bubrega prijavljeni su u bolesnika koji su primali serplulimab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno povremeno (svaki mjesec) nadzirati zbog moguće pojave promjena u funkciji bubrega i kliničkih znakova te simptoma imunosno uzrokovanog nefritisa i insuficijencije bubrega. Učestalost pretraga kojima se ocjenjuje funkcija bubrega treba povećati ako se pojavi imunosno uzrokovan nefritis. Većina bolesnika ima asimptomatsko povećanje razine kreatinina u serumu. Potrebno je isključiti etiologije povezane s bolešću. Za prilagodbu liječenja vidjeti dio 4.2.

Imunosno uzrokovane endokrinopatije

Bolesti štitnjače

Poremećaji štitnjače, uključujući hipertireozu, hipotireozu i tireoiditis prijavljeni su u bolesnika koji su primali serplulimab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave promjena u funkciji štitnjače te kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitnjače. U slučaju simptomatske hipotireoze 2. ili 3. stupnja potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače. U slučaju simptomatske hipertireoze 2. ili 3. stupnja potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i po potrebi uvesti antitireoidni lijek. U slučaju sumnje na akutnu upalu štitnjače, potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i započeti hormonsku terapiju. Liječenje se može nastaviti kada simptomi hipotireoze ili hipertireoze budu pod nadzorom i kad se poboljša funkcija štitnjače. U slučaju hipertireoze ili hipotireoze opasne za život, primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti. Funkciju štitnjače potrebno je kontinuirano pratiti kako bi se osigurao odgovarajući nadomjestak hormona (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji hipofize

U bolesnika koji su primali serplulimab prijavljen je hipofizitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hipofizitisa, a druge uzroke treba isključiti. U slučaju simptomatskog hipofizitisa 2. ili 3. stupnja potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. U slučaju sumnje na akutni hipofizitis, potrebno je započeti primjenu kortikosteroida. U slučaju hipofizitisa 4. stupnja opasnog za život, primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Adrenalna insuficijencija

U bolesnika koji su primali serplulimab prijavljena je adrenalna insuficijencija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma, a druge uzroke treba isključiti. U slučaju adrenalne insuficijencije 2. stupnja potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i po potrebi započeti hormonsku nadomjesnu terapiju. U slučaju adrenalne insuficijencije 3. ili 4. stupnja opasne za život, primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti. Potrebno je kontinuirano nadzirati funkciju nadbubrežne žlijezde i razine hormona kako bi se osigurao odgovarajući nadomjestak hormona (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

U bolesnika koji su primali serplulimab javila se hiperglikemija ili dijabetes melitus tipa 1 (vidjeti dio 4.8). U bolesnika je potrebno pratiti razinu glukoze u krvi i moguću pojavu povezanih kliničkih

znakova i simptoma. Po potrebi treba započeti nadomjesnu terapiju inzulinom. Za dijabetes melitus tipa 1 s lošom kontrolom glukoze u krvi potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i započeti nadomjesnu terapiju inzulinom dok se simptomi ne poboljšaju. U slučaju dijabetesa tipa 1 4. stupnja opasnog za život, primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti. Razine glukoze u krvi potrebno je kontinuirano pratiti kako bi se osigurao odgovarajući nadomjestak inzulina (vidjeti dio 4.2).

Imunosno uzrokovane kožne reakcije

Imunosno uzrokovane kožne reakcije prijavljene su u bolesnika koji su primali serplulimab (vidjeti dio 4.8). U slučaju osipa 1. ili 2. stupnja može se nastaviti s primjenom serplulimaba te se može primijeniti simptomatsko liječenje ili lokalno liječenje kortikosteroidima. U slučaju osipa 3. stupnja potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i primijeniti simptomatsko liječenje ili lokalno liječenje kortikosteroidima. U slučaju osipa 4. stupnja, Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) ili toksične epidermalne nekrolize (TEN), primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Imunosno uzrokovan pankreatitis

U bolesnika koji su primali serplulimab prijavljen je imunosno uzrokovan pankreatitis, uključujući porast razina amilaze i lipaze u serumu i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave promjena razina lipaze i amilaze u serumu (na početku liječenja, povremeno tijekom liječenja i prema potrebi na temelju kliničke procjene), te kliničkih znakova i simptoma pankreatitisa. Primjenu serplulimaba je potrebno privremeno prekinuti u slučaju povećanja razina amilaze ili lipaze u serumu 3. ili 4. stupnja i pankreatitisa 2. ili 3. stupnja. Liječenje serplulimabom treba trajno prekinuti u slučaju pankreatitisa 4. stupnja ili rekurentnog pankreatitisa bilo kojeg stupnja (vidjeti dio 4.2).

Imunosno uzrokovan miokarditis

Imunosno uzrokovan miokarditis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljen je u bolesnika koji su primali serplulimab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma miokarditisa. Sumnju na imunosno uzrokovan miokarditis treba potvrditi pretragama srčanih enzima, a ostale uzroke isključiti. U slučaju miokarditisa 2. stupnja potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba i primijeniti liječenje kortikosteroidima. Sigurnost ponovnog uvođenja liječenja serplulimabom u bolesnika koji su ranije imali imunosno uzrokovan miokarditis je nejasna. Preporučuje se multidisciplinarna rasprava prije ponovnog početka liječenja serplulimabom u bolesnika koji su ranije imali miokarditis 2. stupnja, a odluka bi se trebala temeljiti na različitim kliničkim čimbenicima, uključujući stupanj oporavka srca, onkološki odgovor na liječenje, dostupnost zamjenskih onkoloških liječenja i prognozu u onkoloških bolesnika. U slučaju miokarditisa 3. ili 4. stupnja treba trajno prekinuti primjenu serplulimaba i započeti liječenje kortikosteroidima. Nakon postavljanja dijagnoze miokarditisa, primjenu serplulimaba treba privremeno ili trajno prekinuti. Srčane enzime i srčanu funkciju treba pomno nadzirati radi uočavanja bilo kojeg stupnja miokarditisa (vidjeti dio 4.2).

Imunosno uzrokovan uveitis

Ako se uveitis i druge imunosno uzrokovane nuspojave pojave u isto vrijeme, kao što je Vogt-Koyanagi-Harada sindrom, potrebno je dati sistemske kortikosteroide kako bi se spriječila trajna sljepoća.

Ostale imunosno uzrokovane nuspojave

S obzirom na mehanizam djelovanja serplulimaba, mogu se javiti i druge potencijalne imunosno uzrokovane nuspojave. Ostale smrtonosne i za život opasne imunosno uzrokovane nuspojave primijećene u bolesnika liječenih različitim dozama serplulimaba za različite vrste tumora u kliničkim

ispitivanjima su: trombocitopenija, akutni koronarni sindrom, infarkt miokarda i imunosno uzrokovan encefalitis (vidjeti dio 4.8).

U slučaju sumnje na druge imunosno uzrokovane nuspojave potrebno je provesti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija te isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojava, potrebno je privremeno prekinuti primjenu serplulimaba u slučaju imunosno uzrokovanih nuspojava 2. ili 3. stupnja koje se javljaju prvi put. U slučaju rekurentnih imunosno uzrokovanih nuspojava 3. stupnja (izuzev endokrinopatija) i imunosno uzrokovanih nuspojava 4. stupnja, primjena serplulimaba mora se trajno prekinuti. Može se započeti s primjenom kortikosteroida kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika koji su primali serplulimab prijavljene su reakcije povezane s infuzijom. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom. Bolesnici s reakcijama povezanim s infuzijom 1. stupnja mogu nastaviti s primjenom uz strogi nadzor. U bolesnika s reakcijama povezanim s infuzijom 2. stupnja potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti liječenje. Može se razmotriti primjena antipiretika i antihistaminika. Liječenje serplulimabom može se nastaviti uz strogi nadzor kada su reakcije povezane s infuzijom 2. stupnja pod kontrolom. U slučaju reakcija povezanih s infuzijom ≥ 3 . stupnja, infuziju treba odmah zaustaviti, liječenje trajno prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Iz kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici sa sljedećim stanjima: aktivnom ili ranije dokumentiranom autoimunom bolesti, bolesnici s aktivnom tuberkulozom ili hepatitisom B ili C ili HIV infekcijom ili bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije primjene serplulimaba, bolesnici s bilo kojom aktivnom infekcijom koja zahtijeva sistemsku antiinfektivnu terapiju unutar 14 dana prije primjene prve doze, bolesnici s pneumonitisom ili intersticijskom bolesti pluća u anamnezi, bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu, značajnom kardiovaskularnom bolesti (npr. infarkt miokarda unutar zadnjih pola godine) u anamnezi, bolesnici s preosjetljivošću na drugo monoklonsko protutijelo u anamnezi, bolesnici koji su primali sistemske imunosupresivne lijekove unutar 2 tjedna prije primanja serplulimaba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,98 mmol (ili 22,5 mg) natrija po bočici od 10 ml, što odgovara 1,1 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 2,0 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 10 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Za upute o razrjeđivanju i rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja serplulimabom. Bolesnik će dobiti karticu za bolesnika svaki put kada mu se propiše lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Budući da se monoklonska protutijela ne metaboliziraju enzimima citokroma P450 (CYP) ni drugim enzimima koji metaboliziraju lijekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija tih enzima uzrokovana istodobnom primjenom drugih lijekova utjecati na farmakokinetiku lijeka HETRONIFLY.

Primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja serplulimabom treba izbjegavati zbog njihove potencijalne interferencije s farmakodinamičkom aktivnošću i djelotvornošću serplulimaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se primjenjivati za liječenje imunosno uzrokovanih nuspojava nakon početka liječenja serplulimabom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze serplulimaba.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni serplulimaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD-1 uzrokuje embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski IgG prolazi kroz placentalnu barijeru, a serplulimab je IgG4. Stoga može doći do njegovog prijenosa s majke na plod u razvoju. Ne preporučuje se primjenjivati serplulimab tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se serplulimab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski IgG izlučuju u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja, što se ubrzo nakon toga smanjuje na niske koncentracije. Stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga, serplulimab se može primjenjivati tijekom dojenja ako je klinički potrebno.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak na plodnost. Stoga je učinak serplulimaba na plodnost muškaraca i žena nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Serplulimab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava kao što je umor (vidjeti dio 4.8), bolesnike je potrebno savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima dok ne budu sigurni da serplulimab na njih ne djeluje štetno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost serplulimaba u kombinaciji s kemoterapijom temelji se na podacima u 389 bolesnika s ES-SCLC-om. Najčešće nuspojave bile su neutropenija (82,8 %), leukopenija (74,0 %), anemija (72,8 %), trombocitopenija (56,0 %), alopecija (54,2 %), mučnina (36,2 %), hiperlipidemija (32,1 %), smanjeni apetit (28,3 %), hipoproteinemija (25,4 %) i hiponatrijemija (25,4 %).

Najčešće nuspojave ≥ 3 . stupnja bile su neutropenija (65,3 %), leukopenija (33,7 %), trombocitopenija (23,1 %), anemija (19,8 %), hiponatrijemija (10,0 %) i limfopenija (5,1 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su trombocitopenija (9,3 %), neutropenija (7,7 %), leukopenija (6,7 %), pneumonija (3,3 %) i hiperglikemija ili dijabetes melitus tipa 1 (2,3 %).

Najčešće imunosno uzrokovane nuspojave bile su hipotireoza (13,1 %), hipertireoza (10,8 %), imunosno uzrokovane kožne reakcije (7,5 %), poremećaj funkcije jetre (4,1 %), imunosno uzrokovana bolest pluća (3,1 %), anemija (2,8 %), malaksalost (2,1 %), hiperglikemija ili dijabetes melitus tipa 1 (1,8 %), imunosno uzrokovani kolitis (1,8 %) i smanjeni broj trombocita (1,5 %).

Primjena serplulimaba je prekinuta zbog nuspojava u 5,4 % bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vidjeti tablicu 2). Osim ako nije drugačije navedeno, učestalosti nuspojava temelje se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka utvrđenoj u ispitivanju ASTRUM-005 u kojem je 389 bolesnika bilo izloženo serplulimabu u kombinaciji s kemoterapijom tijekom medijana trajanja liječenja od 22 tjedna. Vidjeti dio 5.1 za informacije o najvažnijim obilježjima bolesnika u ključnom kliničkom ispitivanju.

Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2. Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom HETRONIFLY* u ispitivanju ASTRUM-005

Serplulimab s karboplatinom i etopozidom	
Infekcije i infestacije	
Vrlo često	pneumonija ^a
Često	infekcija mokraćnog sustava ^b , infekcija dišnog sustava ^c
Manje često	septički šok, infekcija kože, infektivni enteritis, infekcija usana, herpetični meningoencefalitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija
Često	odstupanja u rezultatima testova funkcije koagulacije ^d , granulocitopenija
Manje često	limfadenitis
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	reakcija povezana s infuzijom ^e
Manje često	anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	
Vrlo često	hipotireoza ^f , hipertireoza, hiperglikemija ili dijabetes melitus tipa 1 ^g
Često	odstupanja u rezultatima pretraga funkcije štitnjače ^h , tireoiditis ⁱ
Manje često	adrenalna insuficijencija ^j , ostali poremećaji štitnjače ^k , hiperadrenokorticism ^l , hipofizitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	hiperlipidemija, smanjeni apetit, hipoproteinemija, hiperuricemija, neravnoteža elektrolita ^m
Često	smanjena težina, hipoglikemija
Manje često	poremećaji lipoproteina

Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	
Često	parestezija, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija ⁿ
Manje često	imunosno posredovan encefalitis ^o , vrtoglavica, neurotoksičnost, poremećaj motoričke funkcije
Poremećaji oka	
Manje često	zamagljen vid
Srčani poremećaji	
Vrlo često	aritmija ^p
Često	sinusna tahikardija, smetnje provođenja ^q , sinusna bradikardija, zatajenje srca ^r , povišeni N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida
Manje često	kardiomiopatija ^s , ishemija miokarda, perikardni izljev, povišeni marker nekroze miokarda, miokarditis
Krvožilni poremećaji	
Često	hipertenzija, vaskulitis ^t
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	kašalj
Često	pneumonitis ^u , dispneja, bol u prsnom košu
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina, konstipacija, bol u abdomenu, proljev, povraćanje
Često	disfagija, flatulencija, gastrointestinalni poremećaj ^v , stomatitis, dispepsija
Manje često	suha usta, enteritis ^w , gastritis, imunosno posredovan pankreatitis, krvarenje desni
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često	povišena vrijednost alanin aminotransferaze, povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze
Često	hiperbilirubinemija, ozljeda jetre ^x
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip ^y , alopecija
Često	svrbež, dermatitis ^z , hiperhidroza
Manje često	poremećaj pigmentacije, psorijaza, suha koža
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	mišićno-koštana bol ^{aa}
Često	artralgija, bol u ekstremitetima, nelagoda u mišićno-koštanom sustavu ^{bb}
Manje često	autoimuni miozitis, artritis
Nepoznato	miozitis ^{cc}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	povišena urea u krvi, prisutnost proteina u mokraći, hematurija, ozljeda bubrega ^{dd} , povišen kreatinin u krvi, glikozurija, urin pozitivan na bijele krvne stanice

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija, astenija
Često	umor, malaksalost, edem ^{ee}
Manje često	zimica
Pretrage	
Vrlo često	povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi
Često	povišena vrijednost mioglobina u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze u krvi, povišen troponin

* Učestalosti nuspojava prikazanih u tablici 2 možda se ne mogu u potpunosti pripisati isključivo lijeku HETRONIFLY, već im može doprinijeti i osnovna bolest ili drugi lijekovi koji se koriste u kombinaciji.

Sljedeći pojmovi predstavljaju skupinu povezanih događaja koji opisuju zdravstveno stanje, a ne jedan događaj:

- a. Uključuje pneumoniju, pneumoniju izazvanu gljivicama.
- b. Uključuje infekciju mokraćnog sustava, asimptomatsku bakteriuriju.
- c. Uključuje infekciju gornjeg dišnog sustava, faringotonzilitis, tonzilitis.
- d. Uključuje produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, skraćeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjen međunarodni normalizirani omjer, povećanu razinu protrombina.
- e. Uključuje preosjetljivost na lijekove, reakciju povezanu s infuzijom.
- f. Uključuje hipotireozu, povišene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi, sniženu razinu slobodnog tiroksina, centralnu hipotireozu, sniženu vrijednost trijodtironina.
- g. Uključuje hiperglikemiju, diabetes melitus tipa 1, dijabetičku ketoacidozu, povećanje razine ketonskih tijela u krvi, poremećaj tolerancije glukoze, ketoacidozu.
- h. Uključuje sniženu vrijednost tireostimulirajućeg hormona u krvi, povišenu vrijednost trijodtironina, pozitivna antitireoidna protutijela, povišenu vrijednost tireoglobulina, povišenu vrijednost tiroksina.
- i. Uključuje poremećaj štitnjače, tireoiditis.
- j. Uključuje adrenalnu insuficijenciju, sniženi kortizol.
- k. Uključuje sindrom eutiroidne bolesti, abnormalan nalaz ultrazvuka štitnjače.
- l. Uključuje povišeni kortizol, hiperadrenokorticism.
- m. Uključuje hiponatrijemiju, hipokalcijemiju, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju, hipofosfatemiju, hipokloremiju, hiperfosfatemiju, hiperkalijemiju, hipermagnezijemiju, hiperkalcijemiju.
- n. Uključuje perifernu neuropatiju, perifernu senzomotornu neuropatiju, imunosno posredovanu neuropatiju ^{**}.
- o. Uključuje imunosno posredovan encefalitis, autoimuni encefalitis.
- p. Uključuje supraventrikularne ekstrasistole, supraventrikularnu tahikardiju, aritmiju, ventrikularne ekstrasistole, supraventrikularnu aritmiju, fibrilaciju atrijske, atrijsku tahikardiju, bradiaritmiju, sindrom rane repolarizacije, ventrikularnu aritmiju, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, abnormalnost repolarizacije na elektrokardiogramu, abnormalan T-val na elektrokardiogramu.
- q. Uključuje atrioventrikularni blok prvog stupnja, blok desne grane snopa, produljenje vremena atrijskog provođenja, blok lijeve grane snopa, poremećaj intraventrikularnog provođenja.
- r. Uključuje zatajenje srca, akutno zatajenje srca, zatajenje lijeve klijetke.
- s. Uključuje kardiomiopatiju, metaboličku kardiomiopatiju.
- t. Uključuje flebitis, površinski flebitis.
- u. Uključuje imunosno posredovanu bolest pluća, pneumonitis, intersticijsku bolest pluća.
- v. Uključuje gastrointestinalno krvarenje, gastrointestinalni poremećaj, krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava.
- w. Uključuje enteritis, imunosno posredovan enterokolitis ^{**}.
- x. Uključuje poremećaj funkcije jetre, oštećenje tkiva jetre izazvano lijekom, ozljedu jetre, imunosno posredovan hepatitis, imunosno posredovan poremećaj jetre ^{**}, zatajenje jetre ^{**}.

- y. Uključuje osip, makulopapularni osip, ekcem, erupciju na lijek, eritem, kožnu toksičnost.
 - z. Uključuje autoimuni dermatitis, dermatitis, alergijski dermatitis, bulozni dermatitis, seboroični dermatitis.
 - aa. Uključuje bol u leđima, mialgiju, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, bol u kralježnici, bol u vratu.
 - bb. Uključuje slabost mišića, nelagodu u mišićno-koštanom sustavu.
 - cc. Uključuje miozitis **, imunosno posredovan miozitis **.
 - dd. Uključuje akutnu ozljedu bubrega, zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, ozljedu bubrega.
 - ee. Uključuje edem lica, periferni edem, periferno oticanje, oticanje, oticanje lica.
- ** Događaj nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Serplulimab je povezan s imunosno uzrokovanim nuspojavama. Podaci za sljedeće imunosno uzrokovane nuspojave temelje se na 1172 bolesnika koji su primali serplulimab u monoterapiji (n = 263) ili u kombinaciji s drugim lijekovima (n = 909) u osam doza (0,3, 1, 3, 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 4,5 mg/kg svaka 3 tjedna, 200 mg svaka 2 tjedna, 300 mg svaka 3 tjedna ili 400 mg svaka 4 tjedna) u osam kliničkih ispitivanja. Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Imunosno uzrokovana bolest pluća

Imunosno uzrokovana bolest pluća javila se u 3,5 % bolesnika, uključujući 3., 4., ili 5. stupanj u 0,9 %, 0,1 %, odnosno 0,3 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 3,25 mjeseci (raspon: 0,03 – 34,53 mjeseca). Medijan trajanja bio je 1,91 mjeseci (raspon: 0,26 – 13,34 mjeseci). 1,6 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Imunosno uzrokovana bolest pluća dovela je do prekida liječenja u 1,0 % bolesnika.

Imunosno uzrokovan kolitis

Imunosno uzrokovan kolitis javio se u 2,4 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,6 % bolesnika i 5. stupanj u 0,1 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 3,01 mjeseci (raspon: 0,03 – 20,11 mjeseci). Medijan trajanja bio je 0,43 mjeseca (raspon: 0,03 – 4,40 mjeseci). 0,5 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Imunosno uzrokovan kolitis doveo je do prekida liječenja u 0,3 % bolesnika.

Imunosno uzrokovan hepatitis

Hepatitis se javio u 0,7 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,3 % bolesnika, 4. stupanj u 0,2 % bolesnika i 5. stupanj u 0,2 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 2,48 mjeseci (raspon: 0,43 – 6,60 mjeseci). Medijan trajanja bio je 0,95 mjeseci (raspon: 0,53 – 1,51 mjesec). 0,2 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Hepatitis je doveo do prekida liječenja u 0,3 % bolesnika. Poremećaj funkcije jetre javio se u 4,5 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 1,0 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 1,51 mjeseci (raspon: 0,07 – 29,73 mjeseca). Medijan trajanja bio je 1,41 mjeseci (raspon: 0,26 – 17,54 mjeseci). 0,3 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Poremećaj funkcije jetre doveo je do prekida liječenja u 0,3 % bolesnika.

Imunosno uzrokovan nefritis i insuficijencija bubrega

Imunosno uzrokovan nefritis i insuficijencija bubrega javili su se u 2,4 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,3 % bolesnika i 4. stupanj u 0,1 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 2,78 mjeseci (raspon: 0,23 – 17,28 mjeseci). Medijan trajanja bio je 1,12 mjeseci (raspon: 0,13 – 5,32 mjeseca). 0,2 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Imunosno uzrokovan nefritis i insuficijencija bubrega doveli su do prekida liječenja u 0,2 % bolesnika.

Imunosno uzrokovane endokrinopatije

Hipotireoza

Hipotireoza se javila u 11,2 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,1 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 3,84 mjeseca (raspon: 0,62 – 34,10 mjeseci). Medijan trajanja bio je 2,76 mjeseci (raspon: 0,53 – 7,49 mjeseci). Nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače primalo je 5,9 % bolesnika. Niti jedan bolesnik nije prestao primati serplulimab zbog hipotireoze.

Hipertireoza

Hipertireoza se javila u 6,3 % bolesnika, a nije bilo hipertireoze $\geq$ 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa bio je 1,79 mjeseci (raspon: 0,69 – 31,18 mjeseci). Medijan trajanja bio je 1,41 mjesec (raspon: 0,07 – 4,21 mjesec). Niti jedan bolesnik nije prestao primati serplulimab zbog hipertireoze.

Tireoiditis

Tireoiditis se javio u 0,7 % bolesnika, a nije bilo tireoiditisa $\geq$ 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa bio je 5,65 mjeseci (raspon: 1,94 – 13,50 mjeseci). Medijan trajanja bio je 5,93 mjeseca (raspon: 0,56 – 11,30 mjeseca). Nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače primalo je 0,2 % bolesnika. Niti jedan bolesnik nije prestao primati serplulimab zbog tireoiditisa.

Poremećaji nadbubrežne žlijezde

Poremećaji nadbubrežne žlijezde javili su se u 0,3 % bolesnika, a svi su bili 2. stupnja. Medijan vremena do nastupa bio je 5,78 mjeseci (raspon: 5,75 – 6,93 mjeseca). Niti jedan bolesnik nije prestao primati serplulimab zbog poremećaja nadbubrežne žlijezde.

Poremećaji hipofize

Poremećaji hipofize javili su se u 0,9 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,2 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 6,97 mjeseci (raspon: 1,41 – 20,53 mjeseca). Medijan trajanja bio je 2,43 mjeseca. 0,3 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Poremećaji hipofize doveli su do prekida liječenja u 0,2 % bolesnika.

Dijabetes melitus tipa 1 / hiperglikemija

Dijabetes melitus tipa 1 / hiperglikemija javili su se u 1,0 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,5 % bolesnika i 4. stupanj u 0,1 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 4,09 mjeseci (raspon: 0,69 – 11,10 mjeseci). Medijan trajanja bio je 2,96 mjeseci. Nadomjesnu terapiju inzulinom primilo je 0,6 % bolesnika. Dijabetes melitus tipa 1 / hiperglikemija doveli su do prekida liječenja u 0,1 % bolesnika.

Imunosno uzrokovane kožne reakcije

Imunosno uzrokovane kožne reakcije javile su se u 8,7 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,8 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 2,10 mjeseci (raspon: 0,03 – 30,52 mjeseca). Medijan trajanja bio je 0,82 mjeseca (raspon: 0,07 – 12,39 mjeseci). 1,4 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Imunosno uzrokovane kožne reakcije dovele su do prekida liječenja u 0,4 % bolesnika.

Imunosno uzrokovan pankreatitis

Imunosno uzrokovan pankreatitis javio se u 1,1 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,3 % bolesnika, 4. stupanj u 0,2 % bolesnika i 5. stupanj u 0,1 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 2,30 mjeseci (raspon: 0,23 – 12,42 mjeseca). Medijan trajanja bio je 0,76 mjeseci (raspon: 0,16 – 10,12 mjeseci). 0,2 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Imunosno uzrokovan pankreatitis doveo je do prekida liječenja u 0,2 % bolesnika.

Imunosno uzrokovan miokarditis

Imunosno uzrokovan miokarditis javio se u 0,6 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,2 % bolesnika i 5. stupanj u 0,1 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 1,87 mjeseci (raspon: 0,26 – 25,36 mjeseci). Medijan trajanja bio je 0,89 mjeseci (raspon: 0,72 – 4,57 mjeseci). 0,3 % bolesnika primalo je terapiju visokim dozama kortikosteroida. Imunosno uzrokovan miokarditis doveo je do prekida liječenja u 0,2 % bolesnika.

Imunosno uzrokovan uveitis

Imunosno uzrokovan uveitis javio se u 0,1 % bolesnika, a bio je 1. stupnja. Vrijeme do nastupa bilo je 6,90 mjeseci. Trajanje imunosno uzrokovanog uveitisa bilo je 1,35 mjeseci. Događaj je riješen za bolesnika.

Ostale imunosno uzrokovane nuspojave

Ostale klinički značajne imunosno uzrokovane nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali serplulimab navedene su u nastavku. Za neke od ovih nuspojava prijavljeni su teški ili smrtni slučajevi.

Poremećaji krvi i limfnog sustava: anemija, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija.

Poremećaji živčanog sustava: omaglica, imunosno posredovan encefalitis, periferna neuropatija.

Poremećaji oka: zamagljen vid.

Srčani poremećaji / krvožilni poremećaji: akutni koronarni sindrom, infarkt miokarda, akutno zatajenje srca, kardiotsičnost, povišen troponin.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta: dispneja, kronična opstruktivna plućna bolest, zatajenje disanja.

Poremećaji probavnog sustava: ulceracije u ustima, povraćanje, proktitis.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: astenija, umor, pireksija.

Ostalo: panični poremećaj, tinitus, akutni kolangitis, sepsa, snižena razina kortizola, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, poremećaj ravnoteže elektrolita.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom javile su se u 1,4 % bolesnika, uključujući 3. stupanj u 0,2 % bolesnika i 4. stupanj u 0,1 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa bio je 1,02 mjeseca (raspon: 0,03 – 9,86 mjeseci). Medijan trajanja bio je 0,07 mjeseci (raspon: 0,03 – 0,53 mjeseca). Nijedan bolesnik nije prestao primati serplulimab zbog reakcija povezanih s infuzijom.

Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga

Udjeli bolesnika kod kojih je došlo do pomaka od početne vrijednosti do odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga ≥ 3 . stupnja bili su sljedeći: 0,6 % za smanjen broj trombocita, 0,4 % za smanjen broj neutrofila, 0,3 % za povećanu razinu kreatin fosfokinaze u krvi, 0,2 % za smanjen broj bijelih krvnih stanica, 0,1 % za povećanu razinu laktat dehidrogenaze u krvi i 0,1 % za povećanu vrijednost kolesterola u krvi.

Starije osobe

Sveukupno nisu opažene razlike u sigurnosti primjene između starijih (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika. Podaci u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o toj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike se mora pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojave i odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, inhibitori PD-1/PD-L1 (protein/ligand programirane stanične smrti-1),
ATK oznaka: L01FF12.

Mehanizam djelovanja

Serplulimab (HLX10) je humanizirano monoklonsko IgG4 protutijelo koje se veže na receptor programirane stanične smrti-1 (PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. PD-1 receptor je negativni regulator aktivnosti T-stanica za koji se pokazalo da je uključen u kontrolu imunskog odgovora T-stanica. Povezivanje PD-1 s ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su eksprimirani na antigen prezentirajućim stanicama, a mogu ih eksprimirati tumorske stanice ili druge stanice u mikrookruženju tumora, rezultira inhibicijom proliferacije T-stanica i izlučivanja citokina. Serplulimab pojačava odgovore T-stanica, uključujući odgovore protiv tumora, blokiranjem vezanja PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2.

Zauzetost PD-1 receptora perifernih T-stanica i sposobnost otpuštanja interleukina-2 (IL-2) *in vitro* ispitivani su u fazi 1 ispitivanja koje je uključivalo 29 kineskih bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorom kojima su ubrizgane pojedinačne i višestruke doze (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) serplulimaba. Rezultati su pokazali da serplulimab može stabilno održavati stanje saturacije zauzetosti receptora i održanu funkcionalnu blokadu pri dozama od 0,3 mg/kg do 10 mg/kg primijenjenima svaka 2 tjedna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost serplulimaba u kombinaciji s kemoterapijom (karboplatin plus etopozid) za prvu liniju liječenja ES-SCLC-a ocijenjena je u ispitivanju ASTRUM-005 (NCT04063163), randomiziranom, dvostruko slijepom, multiregionalnom kliničkom ispitivanju faze 3. Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS), stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) prema procjeni neovisnog povjerenstva za procjenu iz područja radiologije (engl. *independent radiology review committee*, IRRC) te ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*,

RECIST). Analiza mjere primarnog ishoda provedena je nakon 25 i 33 mjeseca od početka kliničkog ispitivanja. Terapijski protokoli u ispitivanju otkriveni (engl. *unblinded*) su nakon primarne analize.

Ispitivanje je uključivalo odrasle bolesnike (18 ili više godina) s ES-SCLC-om (prema sustavu stadija grupe VALG [engl. *Veterans Administration Lung Study Group*]) koji nisu bili liječeni sistemskom terapijom i s ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalnim statusom 0 ili 1. Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu, aktivnu autoimunu bolest ili ako su primili sistemski imunosupresivni lijek unutar 14 dana prije prve doze.

Ukupno je uključeno 585 bolesnika, a randomizirani su (2:1) za primanje jednog od terapijskih protokola opisanih u tablici 3. Randomizacija je bila stratificirana prema razini ekspresije PD-L1 (negativno: udio tumorskih stanica s ekspresijom [engl. *tumour proportion score*, TPS] < 1 %, pozitivno: TPS ≥ 1 %, ili ne može se procijeniti / nije dostupno, mjereno kompletnom PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), prisutnosti moždanih metastaza (da naspram ne) i dobi (≥ 65 godina naspram < 65 godina).

Tablica 3. Intravenski terapijski protokoli

Terapijski protokol	Uvodno liječenje (četiri 21-dnevna ciklusa)	Terapija održavanja (21-dnevni ciklusi)
A	serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + karboplatin (AUC = 5, do 750 mg) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	placebo + karboplatin (AUC = 5, do 750 mg) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Serplulimab se primjenjivao do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

^b Karboplatin i etopozid su se primjenjivali do završetka 4 ciklusa, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, ovisno što prije nastupi.

^c Etopozid se primjenjivao 1., 2. i 3. dana svakog ciklusa.

Početne značajke bile su ujednačene između liječenih skupina. Među uključenim bolesnicima, 68,5 % bili su Azijati (401 bolesnik), a 31,5 % nisu bili Azijati (184 bolesnika), od kojih su svi bili bijelci. Medijan dobi bio je 62 godine (raspon: 28 – 83) pri čemu je 39,3 % bolesnika bilo u dobi ≥ 65 godina, a 1,9 % bolesnika u dobi ≥ 75 godina. 82,2 % bolesnika bili su muškarci. Početni ECOG funkcionalni status je bio 0 (17,6 %) ili 1 (82,4 %). 16,9 % bolesnika bilo je PD-L1 pozitivno (TPS ≥ 1 %). 13,3 % bolesnika imalo je moždane metastaze.

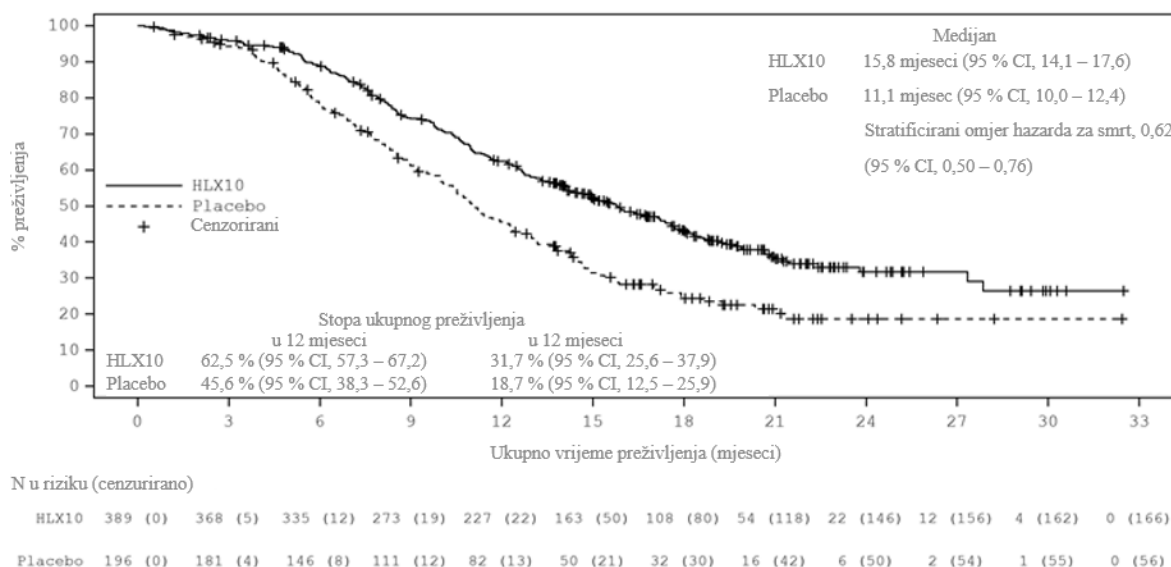
U vrijeme interim analize s datumom prestanka prikupljanja podataka 22. listopada 2021. kada je opaženo 66 % unaprijed definiranih događaja OS-a (definirano približno 226, stvarnih 246 OS događaja), bolesnici su imali medijan vremena praćenja preživljenja od 12,3 mjeseca. Rezultati OS-a, PFS-a i ORR-a iz privremene analize sažeti su u tablici 4.

Tablica 4. Podaci o djelotvornosti iz primarne analize (datum prestanka prikupljanja podataka: 22. listopada 2021.)

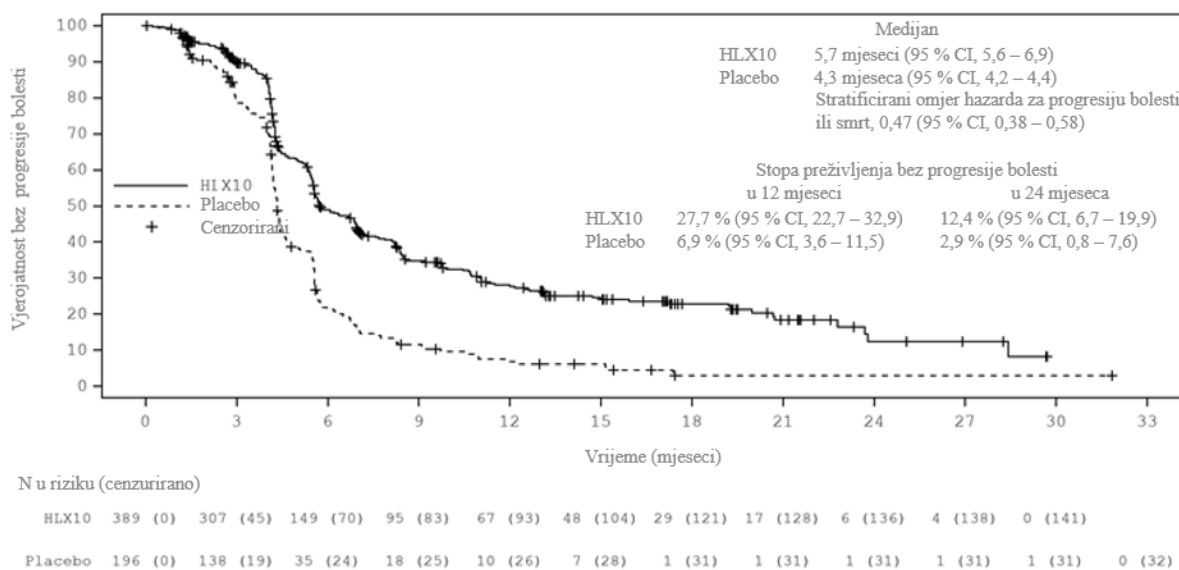
		Skupina A (serplulimab + karboplatin + etopozid)	Skupina B (placebo + karboplatin + etopozid)
Broj bolesnika		389	196
Mjera primarnog ishoda			
OS	Broj bolesnika s događajima, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Medijan OS-a (mjeseci)	15,4	10,9
	Omjer hazarda (95 % CI)	0,63 (0,49 – 0,82)	
	p-vrijednost	< 0,001	
Mjere sekundarnog ishoda			
PFS -IRRC prema kriterijima RECIST 1.1	Medijan PFS-a (mjeseci)	5,7	4,3
	Omjer hazarda (95 % CI)	0,48 (0,38 – 0,59)	
Potvrđeni ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
Medijan DOR-a	Mjeseci (95 % CI)	5,8 (5,2 – 7,5)	4,1 (3,0 – 4,2)

Ažurirana analiza nakon otkrivanja slijepe šifre terapije s duljim trajanjem praćenja (medijan: 19,7 mjeseci) provedena je do datuma prestanka prikupljanja podataka 13. lipnja 2022. kada je uočeno 100 % unaprijed definiranih OS događaja (definirano približno 342, stvarna 363 OS događaja). Medijan OS-a bio je 15,8 mjeseci u skupini koja je primala serplulimab i 11,1 mjesec u skupini koja je primala placebo. Stratificirani omjer hazarda (95 % CI) bio je 0,62 (0,50; 0,76). Medijan PFS-a prema procjeni IRRC-a na temelju kriterija RECIST 1.1 bio je 5,7 mjeseci, odnosno 4,3 mjeseca, sa stratificiranim omjerom hazarda (95 % CI) od 0,47 (0,38; 0,58). Rezultati djelotvornosti završne analize bili su u skladu s primarnom analizom. Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS završne analize prikazane su na slikama 1 i 2.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja OS-a u ukupnoj populaciji iz ažurirane analize (populacija predviđena za liječenje [engl. *intent-to-treat*, ITT]) (datum prestanka prikupljanja podataka: 13. lipnja 2022.)



Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (RECIST 1.1) prema IRRC-u u ukupnoj populaciji iz ažurirane analize (ITT) (datum prestanka prikupljanja podataka: 13. lipnja 2022.)



Imunogenost

Imunogenost serplulimaba ocijenjena je u 389 bolesnika liječenih serplulimabom u dozi od 4,5 mg/kg svaka 3 tjedna u ispitivanju ASTRUM-005. Od sedam bolesnika (1,8 %) koji su bili pozitivni na protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) pri nekom od posjeta, njih 6 (1,5 %) je bilo pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja, što se definira kao najmanje jedan pozitivan rezultat na ADA-u od početnih rezultata.

U ispitivanju postupnog povećavanja doze i proširene primjene doze HLX10-001, ADA je zabilježen u 13 od 66 bolesnika (19,7 %).

Neutralizirajuća protutijela nisu opažena ni u jednom od ključnih ispitivanja. Nisu opaženi dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost. No, podaci su još uvijek ograničeni.

Stariji bolesnici

U ispitivanju ASTRUM-005, od 389 bolesnika u skupini koja je primala serplulimab u ukupnoj populaciji, 153 (39,3 %) je bilo dobi ≥ 65 godina. Sveukupno nisu opažene razlike u djelotvornosti između starijih i mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja sa serplulimabom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak pluća (rak pluća malih i nemalih stanica) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika serplulimaba istraživana je u populacijskoj farmakokinetičkoj (popPK) analizi koja je uključivala 1144 bolesnika s rakom pluća (uključujući ES-SCLC) i drugim vrstama solidnih tumora iz 8 ispitivanja. Bolesnici su primali serplulimab intravenski kao monoterapiju ili kombiniranu terapiju u rasponu doza od 0,3 do 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 4,5 mg/kg svaka 3 tjedna, 200 mg svaka 2 tjedna, 300 mg svaka 3 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna. Farmakokinetika je opisana modelom s dva odjeljka s vremenski ovisnim klirensom (engl. *clearance*, Cl). Interindividualna varijabilnost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]) u početnom klirensu i središnjem volumenu distribucije (Vc) bila je 25,8 % i 15,4 %. Opažena srednja vrijednost (CV) najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u ispitivanju ASTRUM-005 iznosila je 62,5 µg/ml (36,3 %).

Apsorpcija

Serplulimab se primjenjuje intravenskom infuzijom i stoga je trenutno i potpuno bioraspoloživ. Ostali načini primjene nisu ispitivani.

Distribucija

Na temelju popPK analize, volumen distribucije serplulimaba iznosi približno 5,73 l.

Biotransformacija

Metabolički put serplulimaba nije okarakteriziran. Očekuje se da će se serplulimab katabolizirati u male peptide i aminokiseline općim procesima razgradnje proteina.

Eliminacija

Na temelju popPK analize, klirens serplulimaba (Cl) nakon prve doze iznosi 0,225 l/dan. Klirens se s vremenom smanjuje za najviše 30,5 % (CV 26,3 %), a potrebno je 106 dana da se postigne polovica maksimalnog učinka. Poluvijek u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 24,3 dana.

Linearnost/nelinearnost

Serplulimab je pokazao linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 0,3 do 10 mg/kg svaka 2 tjedna (uključujući fiksne doze od 200 mg svaka 2 tjedna, 300 mg svaka 3 tjedna i 400 mg svaka 4 tjedna) i nakon pojedinačne doze i nakon višestrukih doza.

Posebne populacije

Nisu provedena posebna ispitivanja u posebnim populacijama. PopPK analiza je pokazala da nema razlike u ukupnom sistemskom klirensu serplulimaba na temelju dobi (23 – 83 godine), rase (n = 247 bijelaca i n = 895 azijata) i rezultata ECOG funkcionalnog statusa (0 ili 1). Klirens serplulimaba povećavao se s većom tjelesnom težinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije pronađen učinak kreatinina ili klirensa kreatinina (CrCl) (prema Cockcroft-Gaultovoj formuli) na klirens serplulimaba na temelju popPK analize u bolesnika s blagim (CrCl = 60 – 89 ml/min; n = 448), umjerenim (CrCl = 30 – 59 ml/min; n = 102), te teškim (CrCl = 15 – 29 ml/min; n = 1) oštećenjem funkcije bubrega i normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl $\geq$ 90 ml/min, n = 591). Nema dovoljno podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega za preporuku o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije pronađen učinak ALT-a, AST-a ili ukupnog bilirubina na klirens serplulimaba na temelju popPK analize u bolesnika s blagim (bilirubin $\leq$ GGN i AST > GGN ili bilirubin > 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a; n = 176) i umjerenim (bilirubin > $1,5$ do $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a; n = 2) oštećenjem funkcije jetre i normalnom (bilirubin $\leq$ GGN i AST $\leq$ GGN; n = 956) funkcijom jetre. Nema dovoljno podataka o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre za preporuku o doziranju. Serplulimab nije ispitivan u bolesnika s teškim (bilirubin > $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u *cynomolgus* majmuna koji su primali dozu do 31 tjedan, opažena je visoka incidencija farmakološki povezane perivaskularne infiltracije mononuklearnih stanica u koroidnom spletu mozga pri dozi od 100 mg/kg. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u 31-tjednoj studiji toksičnosti bila je 50 mg/kg/tjedan, a njome je postignuta izloženost 36 puta veća (izračunato pomoću AUC_{0-t}) od izloženosti koja se postiže u ljudi pri dozi od 3 mg/kg svaka dva tjedna.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu provedena.

Smatra se da je put PD-1/PD-L1 uključen u održavanje tolerancije majke na plod tijekom trudnoće. Na mišjim modelima skotnosti pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije ometa toleranciju na plod i dovodi do povećane stope gubitka ploda.

Ocijenjena je reproduktivna i razvojna toksičnost dva anti-PD-L1 monoklonska protutijela u *cynomolgus* majmunima te se pokazalo da uzrokuju prerani okot, gubitak ploda i preuranjenu smrt novorođenčadi kada su davana gravidnim majmunima.

Stoga potencijalni rizici primjene serplulimaba tijekom trudnoće uključuju povećane stope pobačaja ili mrtvorodenosti. Na temelju njegovog mehanizma djelovanja, izloženost ploda serplulimabu može povećati rizik od razvoja imunosno posredovanih poremećaja ili promjene normalnog imunosnog odgovora i imunosno uzrokovanih poremećaja koji su prijavljeni u miševa kojima je inaktiviran (engl. *knockout*) PD-1.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnog ili kancerogenog potencijala serplulimaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat (za podešavanje pH vrijednosti)
natrijev citrat (E331) (za podešavanje pH vrijednosti)
natrijev klorid
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6. HETRONIFLY se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu infuzijsku liniju.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu je potrebno odmah primijeniti. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata mogu uključivati do 6 sati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C). Ako se bočice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u hladnjaku, prije primjene mora se pričekati da postignu sobnu temperaturu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata u prozirnoj bočici od stakla tipa 1 od 10 ml s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom, koja sadrži 100 mg serplulimaba.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema i primjena

- Tijekom pripreme infuzije potrebno je osigurati aseptično rukovanje lijekom.
- Nemojte tresti bočicu.
- Pustite da bočica postigne sobnu temperaturu (25 °C ili manje).
- Prije primjene lijek je potrebno vizualno pregledati kako bi se isključila moguća prisutnost vidljivih čestica i promjena boje. Koncentrat je bezbojna do blijedo žuta, bistra do blago opalescentna otopina. Bacite bočicu ako u njoj primijetite vidljive čestice.
- Potvrdite dozu lijeka i izračunajte potreban volumen lijeka HETRONIFLY.

- Sterilnom štrcaljkom iz ciljane infuzijske vrećice izvucite volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida koji odgovara volumenu infundiranog lijeka i bacite ga.
- Pomoću štrcaljke izvucite potreban volumen lijeka HETRONIFLY iz bočice i ubrizgajte ga u 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijevog klorida kako biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnim rasponom koncentracije od 1,0 do 8,0 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.
- Otopinu za infuziju primijenite intravenski uz upotrebu sterilnog, nepirogenog, ugrađenog (*in-line*) ili pričvrsnog (*add-on*) filtra male sposobnosti vezanja proteina i veličine pora od 0,2 do 5,0 µm.
- Postavite početnu brzinu infuzije na 100 ml na sat (preporučuje se 25 kapi po minuti). Brzina infuzije može se prilagoditi ako se jave reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.2). Ako se kod prve infuzije ne pojave nuspojave povezane s infuzijom, trajanje sljedeće primjene može se skratiti na 30 minuta ($\pm$ 10 minuta).
- S mikrobiološkog stajališta, kada se razrijedi, lijek se mora primijeniti odmah. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata mogu uključivati do 6 sati na sobnoj temperaturi ($\leq$ 25 °C). Ako se bočice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u hladnjaku, prije primjene mora se pričekati da postignu sobnu temperaturu (vidjeti dio 6.3).
- Na kraju infuzije, infuzijska cijev se ispere 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida u skladu s rutinskim operativnim postupkom u bolnici.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.
- Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u kartonu bolesnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1870/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. veljače 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je HETRONIFLY stavljen na tržište svi bolesnici/njegovatelji koji koriste HETRONIFLY dobiju edukacijski materijal za bolesnika.

- **Sadržaj paketa edukacijskog materijala:**
 - Sažetak opisa svojstava lijeka / uputa o lijeku (osiguravat će se dobrovoljno)
 - Kartica za bolesnika
- **Rizici pokriveni edukacijskim materijalom:**
 - Imunosno uzrokovane nuspojave
 - Teške reakcije povezane s infuzijom

Edukacijski materijal sadrži informacije o znakovima i simptomima imunosno uzrokovanih nuspojava i reakcija povezanih s infuzijom, kao i smjernice o važnosti praćenja bolesnika i kliničkog zbrinjavanja tih događaja. Materijal će se distribuirati relevantnim pružateljima zdravstvenih usluga kao paket, a bolesnici će svoje materijale dobiti preko pružatelja zdravstvenih usluga.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
serplulimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg serplulimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, natrijev klorid, manitol, polisorbit 80, voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/10 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte tresti.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1870/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilni koncentrat
serplulimab
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju serplulimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da tijekom liječenja sa sobom nosite karticu za bolesnika.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je HETRONIFLY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati HETRONIFLY
3. Kako ćete primati HETRONIFLY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati HETRONIFLY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je HETRONIFLY i za što se koristi

HETRONIFLY je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar serplulimab. To je monoklonsko protutijelo, vrsta proteina koji je oblikovan tako da prepozna i veže se za specifično ciljno mjesto u tijelu koja se naziva receptor programirane stanične smrti-1 (PD-1), a nalazi se na površini T i B stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunskog sustava, prirodne obrane tijela). Kada stanice raka aktiviraju receptor PD-1, on može isključiti aktivnost T stanica. Blokiranjem receptora PD-1, HETRONIFLY ga sprječava da isključi aktivnost T stanica, što pomaže Vašem imunskom sustavu u borbi protiv raka.

HETRONIFLY se koristi za liječenje odraslih osoba s vrstom raka pluća koji se naziva rak pluća malih stanica u proširenom stadiju (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC). Koristi se u sljedećim situacijama:

- kada se rak proširio unutar pluća (ili na druge dijelove tijela) i
- ako se rak nije prethodno liječio.

Ako imate pitanja o tome kako HETRONIFLY djeluje ili zašto Vam je taj lijek propisan, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

HETRONIFLY će se davati u kombinaciji s kemoterapijom. Važno je da pročitate i upute o lijeku za određenu kemoterapiju koju možda primete. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati HETRONIFLY

Ne smijete primiti HETRONIFLY

Ako ste alergični na serplulimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni jeste li alergični, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego počnete primjenjivati HETRONIFLY.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije nego primijenite HETRONIFLY ako imate:

- autoimunu bolest (bolest u kojoj imunosni sustav napada vlastite stanice)
- probleme s jetrom
- oštećenje bubrega
- probleme s plućima ili probleme s disanjem
- presađak organa
- ako ste imali alergijsku reakciju na druge lijekove protiv raka koji djeluju na isti način (terapije monoklonskim protutijelima)

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete primjenjivati HETRONIFLY.

Kada primete HETRONIFLY, možete imati ozbiljne nuspojave (pogledajte dio 4).

Ako imate bilo koje od sljedećih stanja, odmah nazovite ili posjetite svog liječnika. Liječnik Vam može dati druge lijekove koji sprečavaju teže komplikacije i pomažu u smanjenju simptoma. Vaš liječnik može odgoditi sljedeću dozu lijeka HETRONIFLY ili prekinuti liječenje lijekom HETRONIFLY.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- upala pluća: simptomi mogu uključivati pojavu ili pogoršanje kašlja, otežano disanje ili bol u prsnom košu
- upala jetre i žučnih vodova: simptomi mogu uključivati mučninu ili povraćanje, manji osjećaj gladi, bol na desnoj strani trbuha, žutilo kože ili bjeloočnica, omamljenost, tamnu boju mokraće ili krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače
- upala crijeva: simptomi mogu uključivati proljev ili češća pražnjenja crijeva nego inače ili stolice koje su crne, katranaste ili ljepljive s krvlju ili sluzi, jaku bol u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir
- upala bubrega: simptomi mogu uključivati smanjenje količine izlučene mokraće
- upala kože: simptomi mogu uključivati osip, svrbež, mjehuriće na koži ili čireve u ustima ili na drugim vlažnim površinama
- upala žlijezda (osobito štitnjače, nadbubrežne žlijezde, hipofize i gušterače): simptomi mogu uključivati ubrzan rad srca, izrazit umor, povećanje ili smanjenje tjelesne težine, omaglicu ili nesvjesticu, gubitak kose, osjećaj hladnoće, zatvor, glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajene glavobolje, bol u trbuhu (abdomenu), mučninu i povraćanje
- šećerna bolest tipa 1: simptomi mogu uključivati visoku razinu šećera u krvi, jači osjećaj gladi ili žeđi nego inače, češća potreba za mokrenjem, brzo i duboko disanje, smetenost ili sladak miris u dahu, sladak ili metalan okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja
- reakcije povezane s infuzijom: simptomi mogu uključivati zimicu ili drhtanje, svrbež ili osip, navale crvenila, nedostatak zraka ili piskanje pri disanju, omaglicu ili vrućicu
- upala srčanog mišića: simptomi mogu uključivati bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili nepravilan rad srca
- upala ili problemi s mišićima: simptomi mogu uključivati bol u mišićima ili slabost mišića ili brzo umaranje
- upala mozga (encefalitis): simptomi mogu uključivati napadaje, glavobolju, vrućicu, zimicu, povraćanje, smetenost i probleme s pamćenjem
- upala očiju, koja može uključivati promjene u vidu

- nizak broj trombocita: simptomi mogu uključivati krvarenje (krvarenje iz nosa ili desni) i/ili stvaranje modrica

Djeca i adolescenti

HETRONIFLY se ne preporučuje osobama mlađim od 18 godina. Razlog tome je nedostatak podataka o djelovanju lijeka u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i HETRONIFLY

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne lijekove i lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove koji oslabljuju imunosni sustav, primjerice derivate kortizona, kao što je prednizon. Ti lijekovi mogu utjecati na način na koji HETRONIFLY djeluje. Međutim, nakon liječenja lijekom HETRONIFLY, liječnik Vam može dati derivate kortizona kako bi se smanjile moguće nuspojave lijeka HETRONIFLY. Derivati kortizona mogu se primiti i prije primjene lijeka HETRONIFLY u kombinaciji s kemoterapijom kako bi se spriječili i/ili liječili mučnina, povraćanje i druge nuspojave uzrokovane kemoterapijom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ne smijete uzimati HETRONIFLY ako ste trudni osim ako Vam to izričito ne preporuči liječnik. HETRONIFLY može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se serplulimab u majčino mlijeko. Vi i Vaš liječnik ćete odlučiti hoćete li dojit nakon primanja serplulimaba.

Upravljanje vozilima i strojevima

HETRONIFLY može uzrokovati umor i druge nuspojave. Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima nakon što ste primili HETRONIFLY, osim ako niste sigurni da se osjećate dobro.

HETRONIFLY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 22,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 10 ml. To odgovara 1,1 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

HETRONIFLY sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 2,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 10 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako ćete primiti HETRONIFLY

HETRONIFLY ćete primiti u bolnici ili klinici, pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju.

Preporučena doza je 4,5 mg po kg tjelesne težine svaka 3 tjedna.

Liječnik će Vam dati HETRONIFLY putem infuzije (kap po kap [drip]) u venu. Prva infuzija se primjenjuje u trajanju od oko 1 sat. Sljedeće infuzije primjenjuju se u trajanju od 30 minuta.

Ako primijenite više lijeka HETRONIFLY nego što ste trebali

Nema podataka o predoziranju serplulimabom. Ovaj lijek će Vam dati liječnik s iskustvom u liječenju. Vjerojatnost predoziranja je mala. U slučaju predoziranja, pomno će Vas nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava. Vaš će liječnik započeti odgovarajuće liječenje.

Ako propustite termin za primjenu lijeka HETRONIFLY

Izuzetno je važno da ne propustite dozu ovog lijeka. Ako propustite termin, odmah nazovite liječnika kako biste dogovorili novi termin.

Ako prestanete primati HETRONIFLY

Prekid liječenja može zaustaviti učinak lijeka. Nemojte prekidati liječenje lijekom HETRONIFLY osim ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pripazite na važne simptome upale.

HETRONIFLY djeluje na imunosti sustav i može uzrokovati upalu u nekim dijelovima tijela. Upala može ozbiljno naškoditi Vašem tijelu. Neka upalna stanja mogu biti opasna za život te zahtijevati liječenje ili prestanak primjene lijeka HETRONIFLY (pogledajte dio 2.).

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih ozbiljnih simptoma. To mogu biti znakovi ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog stanja. Hitno liječenje može spriječiti da stanje ne postane ozbiljnije.

- upala pluća (*često*): simptomi mogu uključivati pojavu ili pogoršanje kašlja, otežano disanje ili bol u prsnoj koži
- upala jetre i žučnih vodova (*često*): simptomi mogu uključivati mučninu ili povraćanje, manji osjećaj gladi, bol na desnoj strani trbuha, žutilo kože ili bjeloočnica, omamljenost, tamnu boju mokraće ili krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače
- upala crijeva (*manje često*): simptomi mogu uključivati proljev ili češća pražnjenja crijeva nego inače ili stolice koje su crne, katranaste ili ljepljive s krvlju ili sluzi, jaku bol u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir
- upala gušterače (*manje često*): simptomi mogu uključivati bolove u trbuhu (abdomenu), mučninu i povraćanje
- upala srčanog mišića (*manje često*): simptomi mogu uključivati bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili nepravilan rad srca

Ostale nuspojave

Obratite se svom liječniku ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali HETRONIFLY u kombinaciji s kemoterapijom:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- upala pluća (pneumonija)
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukocita, neutrofila, limfocita), crvenih krvnih stanica (anemija) ili trombocita (trombocitopenija)
- smanjena aktivnost štitnjače (može uzrokovati umor ili povećanje tjelesne težine) ili pretjerana aktivnost štitnjače
- krvne pretrage koje pokazuju visoke razine glukoze (hiperglikemija ili šećerna bolest tipa 1)
- krvne pretrage koje pokazuju visoke razine mokraćne kiseline (hiperuricemija) ili lipida (hiperlipidemija)
- krvne pretrage koje pokazuju neuobičajene razine elektrolita (kalij, natrij, kalcij, magnezij, fosfat ili klorid)
- krvne pretrage koje pokazuju niske razine proteina (hipoproteinemija)
- smanjen apetit

- problemi sa spavanjem
- poremećeni srčani ritam
- kašalj
- mučnina
- zatvor
- bol u trbuhu (abdomenu)
- proljev
- povraćanje
- povećane razine jetrenih enzima u krvi (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, gama glutamiltransferaza)
- osip
- gubitak kose
- bol u mišićima i kostima
- vrućica
- slabost
- povećane razine alkalne fosfataze u krvi

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnog sustava
- infekcija gornjeg dišnog sustava
- odstupanja u rezultatima testa funkcije koagulacije
- reakcija povezana s infuzijom
- upala štitnjače, odstupanja u rezultatima testa funkcije štitnjače
- smanjenje tjelesne težine
- niska razina šećera u krvi
- oštećenje perifernog živčanog sustava koje uzrokuje utrnulost, omaglicu, glavobolju, poremećaj osjeta (parestezija)
- pravilan srčani ritam u kojem srce kuca brže nego što je normalno, spori otkucaji srca, smetnje provođenja, zatajenje srca, povećana razina tvari u mozgu (natriuretskog peptida) što može biti znak zatajenja srca
- visok krvni tlak, upala krvnih žila
- upala sluznice usta, probavne smetnje, otežano gutanje, nadimanje trbuha, poremećaj probavnog sustava
- povišena razina bilirubina u krvi (tvar koja nastaje razgradnjom hemoglobina)
- svrbež, upala kože, pretjerano znojenje
- bol u zglobovima (artralgija), bol u rukama ili nogama, nelagoda u mišićno-koštanom sustavu
- prisutnost glukoze u mokraći, prisutnost proteina u mokraći, prisutnost crvenih ili bijelih krvnih stanica u mokraći, oštećenje bubrega
- povećana razina ureje ili kreatinina u krvi
- osjećaj umora, opća nelagoda, oticanje
- povišena razina markera nekroze srčanog mišića (troponin), mioglobina ili kreatin fosfokinaze u krvi

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- teška infekcija, infekcija kože, infekcija crijeva, infekcija usana, infekcija mozga i moždane ovojnice uzrokovana herpes simplex virusom
- upala limfnog čvora
- anafilaktička reakcija
- smanjeno lučenje hormona koje proizvodi nadbubrežna žlijezda, drugi poremećaji štitnjače, pretjerana aktivnost nadbubrežne žlijezde, upala hipofize koja se nalazi na bazi mozga
- abnormalan lipoprotein u krvi
- upala mozga, neurotoksičnost, bolest kretanja, motorna disfunkcija
- zamućen vid

- bolest srčanog mišića, smanjenje dotoka krvi u srčani mišić (ishemija miokarda), ishemija tkiva srčanog mišića, nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici (perikardu), povećana razina markera nekroze srčanog mišića
- suha usta, upala želuca, krvarenje desni
- zadebljana, ponekad ljuskava, izraslina na koži, promjene boje kože, suha koža
- imunosno uzrokovana upala mišića (autoimuni miozitis), upala zglobova
- zimica

Druge prijavljene nuspojave nepoznate učestalosti (ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala mišića (miozitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati HETRONIFLY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđeni lijek treba odmah upotrijebiti. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati. Ako se ne primijeni odmah, dokazano je da je razrijeđena otopina stabilna 24 sata u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C), što može uključivati do 6 sati na sobnoj temperaturi (25 °C ili manje).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što HETRONIFLY sadrži

Djelatna tvar je serplulimab.

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg serplulimaba. Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg serplulimaba.

Ostali sastojci su: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, natrijev klorid (pogledajte dio 2. „HETRONIFLY sadrži natrij”), manitol, polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako HETRONIFLY izgleda i sadržaj pakiranja

HETRONIFLY je koncentrat za otopinu za intravensku infuziju koji se nalazi u staklenoj bočici s gumenim čepom. Bočica sadrži 10 mg/ml serplulimaba. Koncentrat je bezbojna do blijedo žuta, bistra do blago opalescentna tekućina. Pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena infuzije

Tijekom pripreme infuzije potrebno je osigurati aseptično rukovanje lijekom.

- Nemojte tresti bočicu.
- Pustite da bočica postigne sobnu temperaturu (25 °C ili manje).
- Prije primjene lijek je potrebno vizualno pregledati kako bi se isključila moguća prisutnost vidljivih čestica i promjena boje. Koncentrat je bezbojna do blijedo žuta, bistra do blago opalescentna otopina. Bacite bočicu ako u njoj primijetite vidljive čestice.
- Potvrdite dozu lijeka i izračunajte potreban volumen lijeka HETRONIFLY.
- Sterilnom štrcaljkom iz ciljne infuzijske vrećice izvucite volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida koji odgovara volumenu infundiranog lijeka i bacite ga.
- Pomoću štrcaljke izvucite potreban volumen lijeka HETRONIFLY iz bočice i ubrizgajte ga u 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijevog klorida kako biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnim rasponom koncentracije od 1,0 do 8,0 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.
- Otopinu za infuziju primijenite intravenski uz upotrebu sterilnog, nepirogenog, ugrađenog (*in-line*) ili pričvrsnog (*add-on*) filtra male sposobnosti vezanja proteina i veličine pora od 0,2 do 5,0 µm.
- Postavite početnu brzinu infuzije na 100 ml na sat (preporučuje se 25 kapi po minuti). Brzina infuzije može se prilagoditi ako se jave reakcije povezane s infuzijom. Ako se kod prve infuzije ne pojave nuspojave povezane s infuzijom, trajanje sljedeće primjene može se skratiti na 30 minuta (± 10 minuta).
- S mikrobiološkog stajališta, kada se razrijedi, lijek se mora primijeniti odmah. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli iznositi više od 24

sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata mogu uključivati do 6 sati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C). Ako se bočice i/ili infuzijske vrećice čuvaju u hladnjaku, prije primjene mora se pričekati da postignu sobnu temperaturu.

- Na kraju infuzije, infuzijska cijev se ispere 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida u skladu s rutinskim operativnim postupkom u bolnici.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.
- Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u kartonu bolesnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.