

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól lásd a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos infúzióhoz való koncentrátum 10 mg szerplulimabot tartalmaz milliliterenként. 100 mg szerplulimabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A szerplulimab humanizált antitestet (IgG4/kappa izotípus, stabilizáló szekvencia-módosítással a kapocsrégióban) a kínaihörcsög-ovarium sejtjeiben rekombináns DNS-technológiával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag

0,98 mmol (22,5 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Színtelen vagy enyhén sárgás, tiszta vagy enyhén opálos oldat, pH értéke 5,2-5,8, ozmolalitása körülbelül 280-340 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A HETRONIFLY a karboplatinral és etopoziddal együtt a kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrákban (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatos betegségek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A javasolt dózis 4,5 mg/kg szerplulimab 3 hetente, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig.

Az adagolás késleltetése vagy leállítása (lásd a 4.4 pontot is).

A HETRONIFLY adagjának növelése vagy csökkentése nem ajánlott. Az adag felfüggesztésére vagy leállítására lehet szükség az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján. Elfogadható az adag 12 hetes felfüggesztése tolerálhatóság miatt (lásd a 4.4 pont).

A szerplulimab felfüggeszthető vagy leállítható az 1. táblázatban leírt mellékhatások kezelése érdekében.

1. táblázat Javasolt kezelésmódosítások

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	Kezelésmódosítás[#]
Immunrendszeri eredetű tüdőbetegség	2. fokozatú	Fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások elmúlnak vagy 1. fokozatúra javulnak
	3. vagy 4. fokozatú vagy ismétlődő 2. fokozatú	Véglegesen leállítani
Vastagbélgyulladás	2. vagy 3. fokozatú	Fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások elmúlnak vagy 1. fokozatúra javulnak
	4. fokozatú vagy ismétlődő 3. fokozatú	Véglegesen leállítani
Hepatitis	2. fokozatú, az ULN 3-5-szörösére emelkedett GOT- vagy GPT-szinttel, vagy az ULN 1,5-3-szorosára emelkedett össz bilirubinszinttel	Fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások elmúlnak vagy 1. fokozatúra javulnak
	3. vagy 4. fokozatú, az ULN több mint 5-szörösére emelkedett GOT- vagy GPT-szinttel, vagy az ULN több mint 3-szorosára emelkedett össz bilirubinszinttel	Véglegesen leállítani
Nephritis és veseműködési zavar	2. fokozatú szérum kreatininszint-emelkedés	Fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások elmúlnak vagy 1. fokozatúra javulnak
	3. vagy 4. fokozatú szérum kreatininszint-emelkedés	Véglegesen leállítani
Endocrinopathiák	Tüneti 2. vagy 3. fokozatú hypothyreosis, 2. vagy 3. fokozatú hyperthyreosis, 2. vagy 3. fokozatú hypophysitis, 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség, 3. fokozatú hyperglykaemia vagy 1-es típusú cukorbetegség	Fel kell függeszteni, amíg a tünetek rendeződnek és véget ér a kortikoszteroid kezelés. A kezelést folytatni kell hormonpótló terápia jelenlétében, amíg nincsenek tünetek
	4. fokozatú hypothyreosis 4. fokozatú hyperthyreosis 4. fokozatú hypophysitis 3. vagy 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség 4. fokozatú hyperglykaemia	Véglegesen leállítani
Bőrt érintő mellékhatások	3. fokozatú	Fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások elmúlnak vagy 1. fokozatúra javulnak
	4. fokozatú Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)	Véglegesen leállítani

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	Kezelésmódosítás [#]
Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások	a szérum amiláz- vagy lipázsztíkjának 3. vagy 4. fokozatú emelkedése 2. vagy 3. fokozatú hasnyálmirigy-gyulladás 2. fokozatú szívizomgyulladás* 2. vagy 3. fokozatú, először jelentkező egyéb immunmediált mellékhatások 3. fokozatú csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia) vagy fehérvérsejtszám	Fel kell függeszteni, amíg a mellékhatások elmúlnak vagy 1. fokozatúra javulnak
	4. fokozatú hasnyálmirigy-gyulladás vagy ismétlődő, bármilyen fokozatú hasnyálmirigy-gyulladás 3. vagy 4. fokozatú szívizomgyulladás 3. vagy 4. fokozatú encephalitis 4. fokozatú, először jelentkező egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások 4. fokozatú vagy ismétlődő 3. fokozatú csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia) vagy fehérvérsejtszám	Véglegesen leállítani
Infúzióval kapcsolatos mellékhatások	2. fokozatú	Csökkentse az infúzió sebességét a felére, vagy állítsa le. A kezelés folytatható, ha az eseményt megoldották
	3. vagy 4. fokozatú	Véglegesen leállítani

Megjegyzés: A toxicitási fokozatok összhangban vannak a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) (Közös terminológiai kritériumok nemkívánatos eseményekhez 5.0) dokumentumával.

GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; ULN: a normálérték felső határa.

[#]: A szerplulimabot véglegesen le kell állítani bármely 3. fokozatú, ismétlődő, immunrendszeri eredetű mellékhatás és bármely 4. fokozatú, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, a hormonpótló szerekkel szabályozott endocrinopathiák kivételével (lásd 4.4 és 4.8 pont).

*: A szerplulimabbal végzett ismételt kezelés biztonságossága immunrendszeri eredetű szívizomgyulladásban átesett betegeknél nem egyértelmű.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem kell módosítani az adagot idős betegek (≥ 65 év) esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem kell módosítani az adagot enyhe (CRCL=60-89 ml/perc) vagy közepesen súlyos (CRCL=30-59 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat és az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás a súlyos vesekárosodásban (CRCL=15-29 ml/min) szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem kell módosítani az adagot enyhe (bilirubin ≤ ULN és GOT > ULN vagy bilirubin az ULN 1 - 1,5-szerese és bármilyen GOT-szint) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat közepesen súlyos (bilirubin az ULN 1,5 – 3-szorosa és bármilyen GOT-szint) májkárosodásban szenvedő betegek és súlyos (bilirubin az ULN több mint 3-szorosa és bármilyen

GOT-szint) májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A szerplulimabnak gyermekeknél és serdülőknél kissejtes tüdőrák javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A HETRONIFLY intravénásan alkalmazandó.

A kezdeti infúziós sebességet 100 ml/óra kell beállítani. Ha az első infúziót a beteg jól tolerálja, minden további infúzió lerövidíthető 30 percre (± 10 perc).

Amikor kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, először a HETRONIFLY készítményt kell alkalmazni, amit a kemoterápia követ ugyanazon a napon. Használjon külön infúziós tasakot minden infúzióhoz.

A HETRONIFLY nem adható be intravénás lökés vagy bolus injekció formájában.

A HETRONIFLY szükséges teljes adagját 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani (lásd a 6.6 pontot).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások

Immunrendszeri eredetű mellékhatásokat, ideértve a súlyos és halálos eseteket is, tapasztaltak szerplulimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A kezelés alatt bekövetkezett legtöbb immunrendszeri eredetű mellékhatás visszafordítható és kezelhető volt a kezelés felfüggesztésével, kortikoszteroidok adásával és/vagy támogató kezeléssel (lásd 4.2 pont). Az immunrendszeri eredetű mellékhatások az utolsó adag után 3,6 hónappal is jelentkeztek. Az egynél több szervrendszert érintő, az immunrendszeri eredetű mellékhatások egyidejűleg jelentkezhetnek.

A feltételezett immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén megfelelő értékelést kell végezni az etiológia megerősítésére vagy más okok kizárására. A mellékhatás súlyosságától függően fel kell függeszteni a kezelést, és kortikoszteroidot kell adni. A legtöbb 2. fokozatú, és néhány speciális 3. vagy 4. fokozatú immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén az adagolást fel kell függeszteni a felépülésig, vagy az 1. fokozatúra javulásig. A szerplulimabot véglegesen le kell állítani bármely 4. fokozatú, és néhány speciális 3. fokozatú immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén. A 3. és 4. fokozatú, és néhány speciális 2. fokozatú immunrendszeri eredetű mellékhatás (pl. immunrendszeri eredetű tüdőgyulladás, immunrendszeri eredetű szívizomgyulladás) esetén kortikoszteroidot (1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy azzal egyenértékű) kell adni, és más tüneti kezeléseket kell alkalmazni a klinikai tüneteknek megfelelően a felépülésig, vagy az 1. fokozatúra javulásig. ≤ 1 . fokozatra történő

javulás esetén el kell kezdeni a kortikoszteroidok adagjának fokozatos csökkentését, amit legalább 1 hónapig folytatni kell. A gyors csökkentés a mellékhatás rosszabbodásához vagy kiújulásához vezethet. Nem-kortikoszteroid immunszuppresszív terápiát (pl. infliximab) kell alkalmazni, ha a kortikoszteroid alkalmazása ellenére rosszabbodás észlelhető, vagy ha nincs javulás.

Immunrendszeri eredetű tüdőbetegség

Immunrendszeri eredetű tüdőgyulladást, ideértve a halálos eseteket is, jelentettek HETRONIFLY készítményt kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell az immunrendszeri eredetű tüdőgyulladás jeleit és tüneteit, mint például radiográfiai változások (pl. fokális tejüvegszerű homály, foltoszerű infiltrátumok), nehézlégzés és hypoxia. A feltételezett immunrendszeri eredetű tüdőgyulladást röntgenfelvétellel kell igazolni, és ki kell zárni az egyéb okokat. A kezelés módosítására vonatkozóan lásd a 4.2 pontot.

Immunrendszeri eredetű vastagbélgyulladás

Immunrendszeri eredetű vastagbélgyulladást, ideértve a halálos eseteket is, jelentettek szerplulimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell az immunrendszeri eredetű vastagbélgyulladás jeleit és tüneteit, mint például hasfájás, hasmenés, nyálka vagy vér a székletben. Ki kell zárni a fertőzést és más, a betegséggel kapcsolatos etiológiákat. A kezelés módosítására vonatkozóan lásd a 4.2 pontot. Figyelembe kell venni a gasztrointesztinális perforáció lehetséges veszélyét, melyet szükség esetén röntgenfelvétellel és/vagy endoszkópiával kell igazolni.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

Immunrendszeri eredetű hepatitist, ideértve a halálos eseteket is, jelentettek szerplulimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél rendszeresen (havonta) figyelni kell a májfunkció változásait, valamint az immunrendszeri eredetű hepatitis klinikai jeleit és tüneteit, mint például a transzamináz és az összbilirubinszint emelkedését. Ki kell zárni a fertőzést és a betegséggel kapcsolatos etiológiákat. A májfunkciós vizsgálat gyakoriságát növelni kell, ha az immunrendszeri eredetű hepatitis bekövetkezik. A kezelés módosítására vonatkozóan lásd a 4.2 pontot.

Immunrendszeri eredetű nephritis és vesekárosodás

Immunrendszeri eredetű nephritist és vesekárosodást jelentettek a szerplulimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél rendszeresen (havonta) figyelni kell a vesefunkció változásait, valamint az immunrendszeri eredetű nephritis és veseelégtelenség klinikai jeleit és tüneteit. A vesefunkciós vizsgálat gyakoriságát növelni kell, ha az immunrendszeri eredetű nephritis bekövetkezik. A legtöbb betegnél a szérum kreatininszintje tünetmentesen emelkedik. Ki kell zárni a betegséggel kapcsolatos etiológiákat. A kezelés módosítására vonatkozóan lásd a 4.2 pontot.

Immunrendszeri eredetű endocrinopathiák

Pajzsmirigybetegségek

Pajzsmirigybetegségeket, ideértve a hyperthyreosist, hypothyreosist és a pajzsmirigygyulladást, jelentettek szerplulimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a pajzsmirigyfunkció változásait, valamint a pajzsmirigybetegség klinikai jeleit és tüneteit. A 2. vagy 3. fokozatú tünetekkel járó hypothyreosis esetén a szerplulimabot fel kell függeszteni, és szükség esetén el kell kezdeni a pajzsmirigyhormon pótlását. 2. vagy 3. fokozatú tünetekkel járó hyperthyreosis esetén a szerplulimabot fel kell függeszteni, és szükség esetén el kell kezdeni pajzsmirigygátló gyógyszer adagolását. Feltételezett akut pajzsmirigygyulladás esetén a szerplulimabot fel kell függeszteni, és el kell kezdeni a hormonterápiát. A kezelés folytatható, amikor a hypothyreosis vagy a hyperthyreosis tüneteit kontrollálják, és javul a pajzsmirigyfunkció. Életveszélyes hyperthyreosis vagy hypothyreosis esetén a szerplulimab adagolását véglegesen le kell állítani. A pajzsmirigyfunkciót folyamatosan ellenőrizni kell a megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében (lásd a 4.2 pontot).

Az agyalapi mirigy betegségei

A szerplulimabot kapó betegeknél hypophysitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a hypophysitis jeleit és tüneteit, és ki kell zárni az egyéb okokat. 2. vagy 3. fokozatú tünetekkel járó hypophysitis esetén a szerplulimabot fel kell függeszteni, és szükség esetén el kell kezdeni a hormonpótló kezelést. Feltételezett akut hypophysitis esetén el kell kezdeni a kortikoszteroidok adását. Életveszélyes, 4. fokozatú hypophysitis esetén a szerplulimab adagolását véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Mellékvesekéreg-elégtelenség

A szerplulimabot kapó betegeknél mellékvesekéreg-elégtelenséget jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a mellékvesekéreg-elégtelenség jeleit és tüneteit, és ki kell zárni az egyéb okokat. 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a szerplulimabot fel kell függeszteni, és szükség esetén el kell kezdeni a hormonpótlást. Életveszélyes 3. vagy 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a szerplulimab adagolását véglegesen le kell állítani. A mellékvese-funkciót és a hormonszinteket folyamatosan ellenőrizni kell a megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében (lásd 4.2 pont).

Hyperglykaemia

A szerplulimabot kapó betegeknél hyperglykaemiát vagy 1. típusú cukorbetegséget jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a vércukorszintet, valamint a kapcsolódó klinikai jeleket és tüneteket. Szükség esetén el kell kezdeni az inzulinpótló kezelést. 1. típusú cukorbetegség esetén, rossz vércukorszint szabályozásnál a szerplulimabot fel kell függeszteni, és el kell kezdeni az inzulinpótló kezelést, amíg a tünetek javulnak. Életveszélyes 4. fokozatú 1. típusú cukorbetegség esetén a szerplulimab adagolását véglegesen le kell állítani. A vércukorszintet folyamatosan ellenőrizni kell a megfelelő inzulinpótlás biztosítása érdekében (lásd 4.2 pont).

Immunrendszeri eredetű bőrreakciók

A szerplulimabot kapó betegeknél immunrendszeri eredetű bőrt érintő mellékhatásokat jelentettek (lásd 4.8 pont). 1. vagy 2. fokozatú kiütések esetén a szerplulimab folytatható, és tüneti kezelés vagy helyi kortikoszteroidos kezelés alkalmazható. 3. fokozatú kiütések esetén a szerplulimabot fel kell függeszteni, és tüneti kezelést vagy helyi kortikoszteroidos kezelést kell alkalmazni. 4. fokozatú kiütések, Stevens-Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN) esetén a szerplulimabot véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Immunrendszeri eredetű hasnyálmirigy-gyulladás

Immunrendszeri eredetű hasnyálmirigy-gyulladást, ideértve a szérum amiláz és lipáz enzimszintjének emelkedését, valamint a halálos eseteket, jelentettek szerplulimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a szérum amiláz és lipáz enzimszintjének változásait (a kezelés elején, rendszeresen a kezelés alatt, és a klinikai értékelés alapján szükség szerint), valamint a hasnyálmirigy-gyulladás klinikai jeleit és tüneteit. A szerplulimabot fel kell függeszteni 3. vagy 4. fokozatú szérum amiláz és lipáz enzimszint emelkedés esetén, valamint 2. vagy 3. fokozatú hasnyálmirigy-gyulladás esetén. A 4. fokozatú hasnyálmirigy-gyulladás vagy ismétlődő, bármilyen fokozatú hasnyálmirigy-gyulladás esetén a szerplulimabot véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Immunrendszeri eredetű szívizomgyulladás

Immunrendszeri eredetű szívizomgyulladást, ideértve a halálos eseteket is, jelentettek szerplulimabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a szívizomgyulladás klinikai jeleit és tüneteit. A feltételezett immunmediált szívizomgyulladást szívizom-enzim vizsgálatokkal kell igazolni, és ki kell zárni az egyéb okokat. 2. fokozatú szívizomgyulladás esetén a szerplulimabot fel kell függeszteni, és kortikoszteroidos kezelést kell alkalmazni. A szerplulimab-kezelés újrakezdésének biztonságossága immunrendszeri eredetű szívizomgyulladásra átesett betegeknél nem egyértelmű. Multidiszciplináris konzultáció javasolt a szerplulimab újrakezdése előtt korábban 2-es fokozatú szívizomgyulladásra átesett betegek esetén, és a döntésnek különféle klinikai tényezőkhöz kell alapulnia, beleértve a szív gyógyulásának mértékét, a kezelésre adott onkológiai reakciót, a

rendelkezésre álló alternatív onkológiai kezeléseket és a prognózist. 3. vagy 4. fokozatú szívizomgyulladás esetén a szerplulimab adagolását véglegesen le kell állítani, és el kell kezdeni a kortikoszteroid terápiát. A szívizomgyulladás diagnosztizálása után a szerplulimabot fel kell függeszteni, vagy véglegesen le kell állítani. A szívizom-enzimeket és a szívfunkciót szorosan monitorozni kell bármely fokozatú szívizomgyulladás esetén (lásd 4.2 pont).

Immunrendszeri eredetű uveitis

Ha az uveitis és más immunmediált mellékhatások egyszerre jelentkeznek, mint például a Vogt-Koyanagi-Harada-szindróma, szisztémás kortikoszteroidokat kell adni a maradandó vakság megelőzésére.

Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások

A szerplulimab hatásmechanizmusából adódóan előfordulhatnak más, lehetséges immunrendszeri eredetű mellékhatások. Más halálos és életveszélyes immunmediált mellékhatásokat is megfigyeltek szerplulimabbal kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban, különböző dózisoknál és tumor típusoknál: thrombocytopenia, akut koronária-szindróma, myocardialis infarctus, valamint immunmediált agyvelőgyulladás (lásd 4.8 pont).

Egyéb feltételezett immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén megfelelő értékelést kell végezni az etiológia megerősítésére vagy más okok kizárására. A mellékhatások súlyossága alapján a szerplulimabot fel kell függeszteni a 2. vagy 3. fokozatú, első alkalommal bekövetkező, immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén. Ismétlődő 3. fokozatú immunrendszeri eredetű mellékhatások (az endocrinopathiák kivételével), és 4. fokozatú immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén a szerplulimabot véglegesen le kell állítani. El kell kezdeni a kortikoszteroidok adását, a klinikai előírások szerint (lásd 4.2 pont).

Infúzióval kapcsolatos mellékhatások

A szerplulimabot kapó betegeknél infúzióval kapcsolatos reakciókat jelentettek. A betegeknél figyelni kell az infúzióval kapcsolatos reakciók klinikai jeleit és tüneteit. Az adagolás szoros megfigyelés mellett folytatható azoknál a betegeknél, akiknél 1. fokozatú infúzióval kapcsolatos reakciók jelentkeznek. Az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy a kezelést meg kell szakítani olyan betegeknél, akiknél 2. fokozatú infúzióval kapcsolatos reakciók jelentkeznek. Lázcsillapító és antihisztaminok alkalmazása megfontolandó. A szerplulimab-kezelés szoros megfigyelés mellett folytatható azoknál a betegeknél, akiknél a 2. fokozatú infúzióval kapcsolatos reakciók kontrolláltak. 3. fokozatú vagy súlyosabb infúzióval kapcsolatos reakciók esetén az infúziót azonnal le kell állítani, a kezelést véglegesen fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Az alábbi betegségekben szenvedő betegek nem vehettek részt a klinikai vizsgálatokban: az anamnézis szerint aktív, vagy korábban dokumentált autoimmun betegségek, aktív tuberkulózis, hepatitis B- vagy C-, vagy HIV-fertőzésben szenvedő betegek, vagy olyan betegek, akik a szerplulimab adagolás előtt 28 napon belül élő, gyengített vakcinát kaptak, olyan aktív fertőzésben szenvedő betegek, akiknek a fertőzés szisztémás kezelésére van szükségük az első adag beadását megelőző 14 napon belül, az anamnézisben tüdőgyulladás vagy intersticiális tüdőbetegség szerepel, aktív agyi áttétes betegek, az anamnézisben szereplő jelentős szív- és érrendszeri betegség (pl. miokardiális infarktus fél éven belül), az anamnézisben egy másik monoklonális antitesttel szembeni túlérzékenység szerepel, szisztémás immunszuppresszív gyógyszerek szedése a szerplulimab adását megelőző 2 héten belül.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 0,98 mmol (vagy 22,5 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,1%-ának felnőtteknél.

Betegkártya

A kezelést felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a szerplulimab-kezelés kockázatait. A beteg minden recept mellé megkapja a betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás vizsgálatokat. Mivel a monoklonális antitesteket nem a citokróm P450 (CYP) enzimek vagy más gyógyszer-metabolizáló enzimek metabolizálják, az ilyen enzimeknek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek általi gátlása vagy indukciója várhatóan nem befolyásolja a HETRONIFLY farmakokinetikáját.

Kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok vagy az immunszuppresszánsok használatát a szerplulimab alkalmazásának elkezdése előtt, mivel befolyásolhatják a farmakodinamikai aktivitást és hatékonyságot. Azonban szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszánsok alkalmazhatók az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére a szerplulimab-kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont).

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, és legalább 6 hónapig az utolsó szerplulimab adag után.

Terhesség

Nincs adat a szerplulimab terhes nőknél történő alkalmazásáról. Állatkísérletek kimutatták, hogy a PD-1 út gátlása embriofoetális toxicitást okoz (lásd az 5.3 pontot). Ismert, hogy a humán IgG átjut a placenta gáton, a szerplulimab pedig egy IgG4, ezért átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. A szerplulimab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szerplulimab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG-k kiválasztódnak az anyatejbe a szülést követő első néhány napban, és rövid idő alatt alacsony koncentrációra csökkennek, ezért a szoptatott csecsemőt érintő kockázat nem zárható ki ez alatt a rövid időszak alatt. Ezt követően a szerplulimab a szoptatás alatt is alkalmazható, ha az klinikailag szükséges.

Termékenység

Nem végeztek tanulmányokat a termékenység értékelésére, ezért nem ismert a szerplulimab hatása a férfi nemzőképességre és női termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szerplulimab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lehetséges mellékhatások miatt, mint például fáradtság (lásd a 4.8 pontot), a betegeket figyelmeztetni kell, hogy óvatosan járjanak el gépjárművezetés vagy gépek kezelése közben, amíg meg nem győződnek arról, hogy a szerplulimab nem okoz káros hatást.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kemoterápiával kombinált szerplulimab biztonságossága 389 ES-SCLC-s beteg adatain alapul. A leggyakoribb mellékhatások a neutropenia (82,8%), leukopenia (74,0%), anaemia (72,8%), thrombocytopenia (56,0%), alopecia (54,2%), hányinger (36,2%), hyperlipidaemia (32,1%), csökkent étvágy (28,3%), hypoproteinaemia (25,4%), és hyponatraemia (25,4%) voltak.

A leggyakoribb 3. fokozatú vagy súlyosabb mellékhatások a neutropenia (65,3%), leukopenia (33,7%), thrombocytopenia (23,1%), anaemia (19,8%), hyponatraemia (10,0%) és lymphopenia (5,1%) voltak.

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a thrombocytopenia (9,3%), neutropenia (7,7%), leukopenia (6,7%), tüdőgyulladás (3,3%), és hyperglykaemia vagy cukorbetegség (2,3%) voltak.

A leggyakoribb immunrendszeri eredetű mellékhatások a hypothyreosis (13,1%), hyperthyreosis (10,8%), immunrendszeri eredetű bőrt érintő mellékhatások (7,5%), rendellenes májfunkció (4,1%), immunrendszeri eredetű tüdőbetegség (3,1%), anaemia (2,8%), rossz közérzet (2,1%), hyperglykaemia vagy cukorbetegség (1,8%), immunrendszeri eredetű vastagbélgyulladás (1,8%), és csökkent vérlemezkeszám (1,5%) voltak.

A szerplulimabot a mellékhatások miatt a betegek 5,4%-ánál kellett leállítani.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatban és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerint soroltuk fel (lásd a 2. táblázatot). Eltérő megjegyzés hiányában, a mellékhatások gyakorisága az ASTRUM-005 vizsgálatban azonosított összes nemkívánatos eseményen alapult, amelyben 389 beteg kapott kemoterápiával kombinált szerplulimabot, 22 hét medián időtartamig. A pivotális klinikai vizsgálat betegeinek fő jellemzőire vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

A meghatározott gyakoriságok a következők voltak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint soroljuk fel.

2. táblázat A HETRONIFLY^{*} készítménnyel kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások az ASTRUM-005 vizsgálatban

	Szerplulimab karboplatinval és etopoziddal együtt
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	tüdőgyulladás ^a
Gyakori	húgyúti fertőzés ^b , légúti fertőzés ^c
Nem gyakori	szeptikus sokk, bőrfertőzés, fertőző enteritis, ajakfertőzés, herpes meningoencephalitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia, lymphopenia
Gyakori	rendellenes véralvadási teszt ^d , granulocytopenia
Nem gyakori	nyirokcsomó-gyulladás

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	infúzióval kapcsolatos reakció ^e
Nem gyakori	anafilaxiás reakció
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypothyreosis ^f , hyperthyreosis, hyperglykaemia vagy cukorbetegség ^g
Gyakori	rendellenes pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredmény ^h , pajzsmirigygyulladás ⁱ
Nem gyakori	mellékvesekéreg-elégtelenség ^j , egyéb pajzsmirigy betegségek ^k , Cushing-kór ^l , hypophysitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hyperlipidaemia, csökkent étvágy, hypoproteinaemia, magas húgysavszint a vérben, az elektrolit-egyensúly zavara ^m
Gyakori	súlycsökkenés, hypoglykaemia
Nem gyakori	rendellenes lipoprotein
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	paraesztézia, fejfájás, szédülés, perifériás neuropátia ⁿ
Nem gyakori	immunmediált agyvelőgyulladás ^o , vertigo, neurotoxicitás, motoros diszfunkció
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori	homályos látás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nagyon gyakori	aritmia ^p
Gyakori	sinus tachycardia, ingerületvezetési rendellenességek ^q , sinus bradycardia, szívelégtelenség ^r , N-terminális prohormon agyi natriuretikus peptid emelkedés
Nem gyakori	kardiomiopátia ^s , myocardialis ischaemia, pericardialis folyadékgyülem, megnövekedett szívizom nekrozis marker, szívizomgyulladás
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	hypertensio, érgyulladás ^t
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	köhögés
Gyakori	tüdőgyulladás ^u , nehézlégzés, mellkasi fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hányinger, székrekedés, hasfájás, hasmenés, hányás
Gyakori	dysphagia, puffadás, gyomor-bélrendszeri rendellenesség ^v , szájnyalkahártyagyulladás, emésztési zavar
Nem gyakori	szájszárazság, bélhurut ^w , gyomorhurut, immunmediált hasnyálmirigygyulladás, ínyvérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon gyakori	megnövekedett glutamát-piruvát-transzamináz, megnövekedett glutamát-oxalacetát-transzamináz, megnövekedett gamma-glutamil-transzferáz
Gyakori	hyperbilirubinaemia, májkárosodás ^x

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	kiütés ^y , alopecia
Gyakori	viszketés, bőrgyulladás ^z , hiperhidrózis
Nem gyakori	pigmentzavarok, pikkelysömör, száraz bőr
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	mozgásszervi fájdalom ^{aa}
Gyakori	ízületi fájdalom, végtagfájdalom, mozgásszervi diszkomfort ^{bb}
Nem gyakori	autoimmun myositis, arthritis
Nem ismert	myositis ^{cc}
Vese - és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	megnövekedett vér-karbamid-szint, fehérje jelenléte a vizeletben, hematuria, vesekárosodás ^{dd} , megnövekedett vér-kreatininszint, glikozúria, fehérvérsejt pozitív a vizeletben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	láz, gyengeség
Gyakori	fáradtság, rossz közérzet, ödéma ^{ee}
Nem gyakori	hidegrázás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	megnövekedett alkalikusfoszfataz-szint a vérben
Gyakori	megnövekedett vér-myoglobinszint, megnövekedett vér kreatin-foszfokináz-szint, megnövekedett troponinszint

* A 2. táblázatban feltüntetett mellékhatás gyakoriságok nem tulajdoníthatók teljesen csak a HETRONIFLY készítménynek, hanem kialakulásukhoz hozzájárulhat az alapbetegség, vagy a kombinációban használt más gyógyszerkészítmény.

A következő kifejezések olyan kapcsolódó események csoportját jelölik, melyek egészségügyi állapotot írnak le, nem pedig egyetlen eseményt:

- Ide tartozik a tüdőgyulladás, gombás tüdőgyulladás.
- Ide tartozik a húgyúti fertőzés, tünetmentes bakteriuria.
- Ide tartozik a felső légúti fertőzés, pharyngotonsillitis, mandulagyulladás.
- Ide tartozik az aktivált parciális tromboplasztinidő meghosszabbodása, az aktivált parciális tromboplasztinidő, az aktivált parciális tromboplasztinidő lerövidülése, a nemzetközi normalizált arány csökkenése, a protrombinszint emelkedése.
- Ide tartozik a gyógyszer-túlérzékenység, az infúzióval kapcsolatos reakciók.
- Ide tartozik a hypothyreosis, a vér pajzsmirigystimuláló hormon szintjének emelkedése, a szabad tiroxinszint csökkenése, központi hypothyreosis, a csökkent trijód-tironin-szint.
- Ide tartozik a hyperglykaemia, cukorbetegség, diabéteszes ketoacidózis, megnövekedett vér ketontest, csökkent glükóztolerancia, ketoacidózis.
- Ide tartozik a vér pajzsmirigystimuláló hormon szintjének csökkenése, a megnövekedett trijód-tironin-szint, pozitív anti-thyroidea antitest, emelkedett tiroglobulin, emelkedett tiroxin.
- Ide tartozik a pajzsmirigy betegség, pajzsmirigygyulladás.
- Ide tartozik a mellékvesekéreg-elégtelenség, csökkent kortizol.
- Ide tartozik az euthyroid betegség szindróma, rendellenes pajzsmirigy ultrahang.
- Ide tartozik a megnövekedett kortizol, a Cushing-kór.
- Ide tartozik a hyponatraemia, hypocalcaemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypophosphataemia, hypochloraemia, hyperphosphataemia, hyperkalaemia, hypermagnesaemia, hypercalcaemia.
- Ide tartozik a perifériás neuropátia, perifériás szenzomotoros neuropátia, immunmediált neuropátia ^{**}.

- o. Ide tartozik az immunmediált agyvelőgyulladás, autoimmun agyvelőgyulladás.
 - p. Ide tartozik a szupraventrikuláris extrasystole, szupraventrikuláris tachycardia, aritmia, kamrai extrasystole, szupraventrikuláris aritmia, pitvarfibrilláció, pitvari tachycardia, bradyarrhythmia, korai repolarizációs szindróma, kamrai aritmia, megnyúlt QT-szakasz az elektrokardiogramon, repolarizációs rendellenesség az elektrokardiogramon, rendellenes T hullám az elektrokardiogramon.
 - q. Ide tartozik az elsőfokú atrioventricularis blokk, jobb oldali Tawara-szár blokk, pitvari vezetési idő megnyúlása, bal oldali Tawara-szár blokk, intraventrikuláris vezetési zavar.
 - r. Ide tartozik a szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, bal kamrai elégtelenség.
 - s. Ide tartozik a kardiomiopátia, metabolikus kardiomiopátia.
 - t. Ide tartozik a visszérgyulladás, felszíni visszérgyulladás.
 - u. Ide tartozik az immunmediált tüdőbetegség, tüdőgyulladás, interstitialis tüdőbetegség.
 - v. Ide tartozik a gyomor-bélrendszeri vérzés, gyomor-bélrendszeri betegség, kisebb gyomor-bélrendszeri vérzés.
 - w. Ide tartozik a bélhurut, az immunmediált enterocolitis **.
 - x. Ide tartozik a rendellenes májfunkció, a gyógyszer okozta májkárosodás, májkárosodás, immunmediált hepatitis, immunmediált májbetegség **, májelégtelenség **.
 - y. Ide tartozik a kiütés, maculopapuláris kiütések, ekcéma, gyógyszeres kiütések, bőrpír, bőrtotoxicitás.
 - z. Ide tartozik az autoimmun bőrgyulladás, bőrgyulladás, allergiás bőrgyulladás, bullosus dermatitis, seborrhoás bőrgyulladás.
 - aa. Ide tartozik a hátfájás, izomfájdalom, csont- és izomrendszeri eredetű mellkasi fájdalom, gerincfájdalom, nyakfájás.
 - bb. Ide tartozik az izomgyengeség, mozgásszervi diszkomfort.
 - cc. Ide tartozik a myositis **, immunmediált myositis **.
 - dd. Ide tartozik az akut vesekárosodás, veseelégtelenség, vesekárosodás.
 - ee. Ide tartozik az arcödéma, perifériás ödéma, perifériás duzzanat, duzzanat, arcduzzanat.
- ** Forgalomhozatal utáni esemény.

A kiválasztott mellékhatások leírása

A szerplulimab alkalmazása immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal járhat. A következő immunrendszeri eredetű mellékhatásokra vonatkozó adatok 1172 betegről származnak, akik csak szerplulimab terápiát kaptak (n=263), vagy más gyógyszerkészítményekkel együtt kapták (n=909) nyolc dózisban (0,3, 1, 3, 10 mg/ttkg 2 hetente, 4,5 mg/ttkg 3 hetente, 200 mg 2 hetente, 300 mg 3 hetente vagy 400 mg 4 hetente), nyolc klinikai vizsgálatban. Az ilyen mellékhatások kezelésére vonatkozó iránymutatások leírása a 4.2 és a 4.4 pontban található.

Immunrendszeri eredetű tüdőbetegség

Immunrendszeri eredetű tüdőbetegség a betegek 3,5%-ánál fordult elő, ideértve a 3., 4. vagy 5. fokozatot is, melyek előfordulása sorrendben 0,9%, 0,1% és 0,3% volt. A kialakulás idejének mediánja 3,25 hónap volt (tartomány: 0,03-34,53 hónap). Az időtartam mediánja 1,91 hónap volt (tartomány: 0,26-13,34 hónap). A betegek 1,6%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. Az immunrendszeri eredetű tüdőbetegség a betegek 1,0%-ánál vezetett a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű vastagbélgyulladás

Immunrendszeri eredetű vastagbélgyulladás a betegek 2,4%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,6%-ánál, és az 5. fokozatot, mely a betegek 0,1%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 3,01 hónap volt (tartomány: 0,03-20,11 hónap). Az időtartam mediánja 0,43 hónap volt (tartomány: 0,03-4,40 hónap). A betegek 0,5%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. Az immunrendszeri eredetű vastagbélgyulladás a betegek 0,3%-ánál vezetett a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A hepatitis a betegek 0,7%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,3%-ánál, a 4. fokozatot, mely a betegek 0,2%-ánál és az 5. fokozatot, mely a betegek 0,2%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 2,48 hónap volt (tartomány: 0,43-6,60 hónap). Az időtartam mediánja 0,95 hónap volt (tartomány: 0,53-1,51 hónap). A betegek 0,2%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. A hepatitis a betegek 0,3%-ánál vezetett a kezelés leállításához. A rendellenes májfunkció a betegek 4,5%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 1,0%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 1,51 hónap volt (tartomány: 0,07-29,73 hónap). Az időtartam mediánja 1,41 hónap volt (tartomány: 0,26-17,54 hónap). A betegek 0,3%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. A rendellenes májfunkció a betegek 0,3%-ánál vezetett a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű nephritis és vesekárosodás

Immunrendszeri eredetű nephritis és vesekárosodás a betegek 2,4%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,3%-ánál, és a 4. fokozatot, mely a betegek 0,1%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 2,78 hónap volt (tartomány: 0,23-17,28 hónap). Az időtartam mediánja 1,12 hónap volt (tartomány: 0,13-5,32 hónap). A betegek 0,2%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. Az immunrendszeri eredetű nephritis és vesekárosodás a betegek 0,2%-ánál vezetett a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű endocrinopathiák

Hypothyreosis

A hypothyreosis a betegek 11,2%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,1%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 3,84 hónap volt (tartomány: 0,62-34,10 hónap). Az időtartam mediánja 2,76 hónap volt (tartomány: 0,53-7,49 hónap). A betegek 5,9%-a kapott magas dózisú pajzsmirigy hormonpótló kezelést. A hypothyreosis miatt egyetlen betegnél sem kellett leállítani a szerplulimab-kezelést.

Hyperthyreosis

A hyperthyreosis a betegek 6,3%-ánál fordult elő, és nem volt 3. fokozatú vagy súlyosabb hyperthyreosis. A kialakulás idejének mediánja 1,79 hónap volt (tartomány: 0,69-31,18 hónap). Az időtartam mediánja 1,41 hónap volt (tartomány: 0,07-4,21 hónap). A hyperthyreosis miatt egyetlen betegnél sem kellett leállítani a szerplulimab-kezelést.

Pajzsmirigygyulladás

A pajzsmirigygyulladás a betegek 0,7%-ánál fordult elő, és nem volt 3. fokozatú vagy súlyosabb pajzsmirigygyulladás. A kialakulás idejének mediánja 5,65 hónap volt (tartomány: 1,94-13,50 hónap). Az időtartam mediánja 5,93 hónap volt (tartomány: 0,56-11,30 hónap). A betegek 0,2%-a kapott magas dózisú pajzsmirigy hormonpótló kezelést. A pajzsmirigygyulladás miatt egyetlen betegnél sem kellett leállítani a szerplulimab-kezelést.

Mellékvese-rendellenességek

A mellékvese-rendellenesség a betegek 0,3%-ánál fordult elő, melyek mindegyike 2. fokozatú volt. A kialakulás idejének mediánja 5,78 hónap volt (tartomány: 5,75-6,93 hónap). A mellékvese-rendellenesség miatt egyetlen betegnél sem kellett leállítani a szerplulimab-kezelést.

Az agyalapi mirigy betegségei

Az agyalapi mirigy betegségei a betegek 0,9%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,2%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 6,97 hónap volt (tartomány: 1,41-20,53 hónap). Az időtartam mediánja 2,43 hónap volt. A betegek 0,3%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. Az agyalapi mirigy betegségei a betegek 0,2%-ánál vezettek a kezelés leállításához.

Cukorbetegség/hyperglykaemia

A cukorbetegség/hyperglykaemia a betegek 1,0%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,5%-ánál, és a 4. fokozatot, mely a betegek 0,1%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 4,09 hónap volt (tartomány: 0,69-11,10 hónap). Az időtartam mediánja 2,96 hónap volt. A betegek 0,6%-a kapott magas dózisú inzulinpótló kezelést. A cukorbetegség/hyperglykaemia a betegek 0,1%-ánál vezetett a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű bőrt érintő mellékhatások

Az immunrendszeri eredetű bőrt érintő mellékhatások a betegek 8,7%-ánál fordultak elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,8%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 2,10 hónap volt (tartomány: 0,03-30,52 hónap). Az átlagos időtartam 0,82 hónap volt (tartomány: 0,07-12,39 hónap). A betegek 1,4%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. Az immunrendszeri eredetű bőrt érintő mellékhatások a betegek 0,4%-ánál vezettek a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű hasnyálmirigy-gyulladás

Az immunrendszeri eredetű hasnyálmirigy-gyulladás a betegek 1,1%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,3%-ánál, a 4. fokozatot, mely a betegek 0,2%-ánál és az 5. fokozatot, mely a betegek 0,1%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 2,30 hónap volt (tartomány: 0,23-12,42 hónap). Az időtartam mediánja 0,76 hónap volt (tartomány: 0,16-10,12 hónap). A betegek 0,2%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. Az immunrendszeri eredetű hasnyálmirigy-gyulladás a betegek 0,2%-ánál vezetett a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű szívizomgyulladás

Immunrendszeri eredetű szívizomgyulladás a betegek 0,6%-ánál fordult elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,2%-ánál, és az 5. fokozatot, mely a betegek 0,1%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 1,87 hónap volt (tartomány: 0,26-25,36 hónap). Az időtartam mediánja 0,89 hónap volt (tartomány: 0,72-4,57 hónap). A betegek 0,3%-a kapott magas dózisú kortikoszteroid-kezelést. Az immunrendszeri eredetű szívizomgyulladás a betegek 0,2%-ánál vezetett a kezelés leállításához.

Immunrendszeri eredetű uveitis

Az immunrendszeri eredetű uveitis a betegek 0,1%-ánál fordult elő, és mindegyik 1. fokozatú volt. A kialakulás idejének mediánja 6,90 hónap volt. Az immunrendszeri eredetű uveitis időtartama 1,35 hónap volt. A beteg számára az esemény megoldódott.

Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások

A szerplulimabot kapó betegeknél jelentett egyéb, klinikailag jelentős, immunrendszeri eredetű mellékhatások a következők voltak. Néhány ilyen mellékhatással kapcsolatban súlyos vagy halálos eseteket jelentettek.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia.

Idegrendszeri betegségek és tünetek: szédülés, immunmediált agyvelőgyulladás, perifériás neuropátia.

Szembetegségek és szemészeti tünetek: homályos látás.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: akut koronária szindróma, miokardiális infarktus, akut szívelégtelenség, kardiotoxicitás, megnövekedett troponinszint.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek: nehézlégzés, krónikus obstruktív tüdőbetegség, légzési elégtelenség.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: szájfekély, hányás, proctitis.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: gyengeség, fáradtság, láz.

Egyéb: pánikbetegség, fülzúgás, akut cholangitis, szepszis, csökkent kortizol, megnövekedett alkalikusfoszfataz-szint a vérben, az elektrolit-egyensúly zavara.

Infúzióval kapcsolatos mellékhatások

Infúzióval kapcsolatos mellékhatások a betegek 1,4%-ánál fordultak elő, ideértve a 3. fokozatot, mely a betegek 0,2%-ánál, és a 4. fokozatot, mely a betegek 0,1%-ánál fordult elő. A kialakulás idejének mediánja 1,02 hónap volt (tartomány: 0,03-9,86 hónap). Az időtartam mediánja 0,07 hónap volt (tartomány: 0,03-0,53 hónap). Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások miatt egyetlen betegnél sem kellett leállítani a szerplulimab kezelést.

Laboratóriumi eltérések

Azon betegek aránya, akiknél a kiindulási értéktől való eltérés elérte a 3. fokozatú laboratóriumi eltérést, a következő volt: 0,6% csökkent vérlemezkeszám, 0,4% csökkent neutrofilszám, 0,3% megnövekedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben, 0,2% csökkent fehérvérsejtszám, 0,1% megnövekedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben, és 0,1% megnövekedett koleszterinszint a vérben.

Idősek

Az idős (≥ 65 éves) és a fiatalabb betegek között nem jelentettek különbséget a biztonságosságra vonatkozóan. A ≥ 75 év feletti betegekre vonatkozó adatok túl korlátozottak ahhoz, hogy következtetéseket vonhassunk le erre a populációra nézve.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a betegeknél szorosan meg kell figyelni a mellékhatások jeleit és tüneteit, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes készítmények, monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok, PD-1/PD-L1 (programozott sejthalál-1/sejthalál ligand 1) gátlók.
ATC kód: L01FF12.

Hatásmechanizmus

A szerplulimab (HLX10) humanizált monoklonális IgG4 antitest, mely a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik és blokkolja annak a PD-L1 és PD-L2 ligandumokkal való kölcsönhatását. A PD-1 receptor a T-sejtaktivitás negatív szabályozója, melyről kimutatták, hogy részt vesz a T-sejtes immunválasz szabályozásában. A PD-1 összekapcsolódása a PD-L1 és PD-L2 ligandumokkal, melyek antigénprezentáló sejtekben expresszálnak, és a tumorok vagy a tumor mikrokörnyezetében lévő egyéb sejtek expresszálnak, a T-sejt-proliferáció és a citokin-szekréció gátlását eredményezi. A

szerplulimab a PD-1 PD-L1 és PD-L2 ligandumokhoz való kötődésének blokkolásával fokozza a T-sejt-válaszokat, ideértve a daganat-ellenes válaszokat is.

A perifériás T-sejtek PD-1 receptor elfoglalását és az interleukin-2 (IL-2) *in vitro* felszabadulási képességét tanulmányozták az 1. fázisú vizsgálatban, amelyben 29, előrehaladott szolid daganatos kínai beteg vett részt, akiknek egyszeri és többszöri szerplulimab dózist (0,3 mg/ttkg, 1 mg/ttkg, 3 mg/ttkg, 10 mg/ttkg) fecskendeztek be. Az eredmény kimutatta, hogy a szerplulimab stabilan fenn tudja tartani a receptor elfoglalás telítettségét és a tartós funkcionális blokkolást 0,3 mg/ttkg - 10 mg/ttkg dózistól, 2 hetes időközzel adagolva.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szerplulimab hatásosságát kemoterápiával kombinálva (karboplatin és etopozid) az ES-SCLC elsővonalbeli kezelésében az ASTRUM-005 vizsgálatban (NCT04063163), egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, több régiós klinikai vizsgálatban értékelték. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági végpontok a progressziómentes túlélés (PFS), az objektív terápiás válaszarány (ORR) és a terápiás válasz időtartama (DOR) voltak, melyet a Független Radiológiai Felülvizsgálati Bizottság (IRRC) és a klinikai monitor értékelt a RECIST 1.1 alapján. Az elsődleges végpont elemzését a klinikai vizsgálat kezdete után 25 és 33 hónappal végezték el. A vizsgálat kezelési protokolljait felfedték az elsődleges elemzést követően.

A vizsgálatban felnőtt (18 éves vagy idősebb) ES-SCLC betegek vettek részt (a Veterans Administration Lung Study Group [VALG] stádiumrendszere szerint), akiket nem kezeltek szisztémás terápiával, és ECOG teljesítmény-státusz pontszámuk 0 vagy 1 volt. Azokat a betegeket kizárták, akiknél aktív vagy nem kezelt központi idegrendszeri áttét; aktív autoimmun betegség állt fenn; akiknek szisztémás immunuszuppresszív gyógyszerkészítményt adtak az első dózist megelőző 14 napon belül.

Összesen 585 beteget vontak be és randomizálással (2:1) besoroltak a 3. táblázatban leírt kezelési protokollok valamelyikébe. A randomizálást a PD-L1 expressziós szintje (negatív: tumorarány pontszámok [TPS] < 1%, pozitív: TPS ≥ 1%, vagy nem értékelhető/nem elérhető, PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kittel mérve), az agyi metasztázis (igen versus nem), és az életkor (≥ 65 év versus < 65 év) alapján rétegezték.

3. táblázat Intravénás kezelési protokollok

Kezelési protokoll	Bevezetés (négy 21-napos ciklus)	Fenntartás (21-napos ciklusok)
A	Szerplulimab (4,5 mg/ttkg) ^a + karboplatin (AUC=5, 750 mg-ig) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Szerplulimab (4,5 mg/ttkg) ^a
B	Placebo + karboplatin (AUC=5, 750 mg-ig) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. A szerplulimabot a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig adták.

b. A karboplatint és etopozidot 4 ciklus befejezéséig, vagy a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan toxicitásig adták, attól függően, hogy melyik következett be előbb.

c. Az etopozidot minden ciklus 1., 2. és 3. napján adták be.

A kiindulási jellemzők hasonlóak voltak a két kezelési csoport között. A kezelésbe bevont betegek 68,5%-a volt ázsiai (401 beteg) és 31,5% volt nem ázsiai (184 beteg), akik közül mindenki fehér volt. Az életkor mediánja 62 év volt (tartomány: 28-83), a betegek 39,3%-a volt 65 év feletti, és 1,9%-uk volt 75 év feletti. A betegek 82,2%-a volt férfi. A kiindulási ECOG teljesítmény-állapot pontszám 0 (17,6%) vagy 1 (82,4%) volt. A betegek 16,9%-a volt PD-L1 pozitív (TPS ≥ 1%). A betegek 13,3%-ának az anamnézisében szerepeltek agyi áttétek.

Az időközi elemzés 2021. október 22-i záródátuma idején, amikor az előre meghatározott OS események (teljes túlélés) 66%-át észlelték (hozzávetőlegesen meghatározva 226, ténylegesen 246 OS

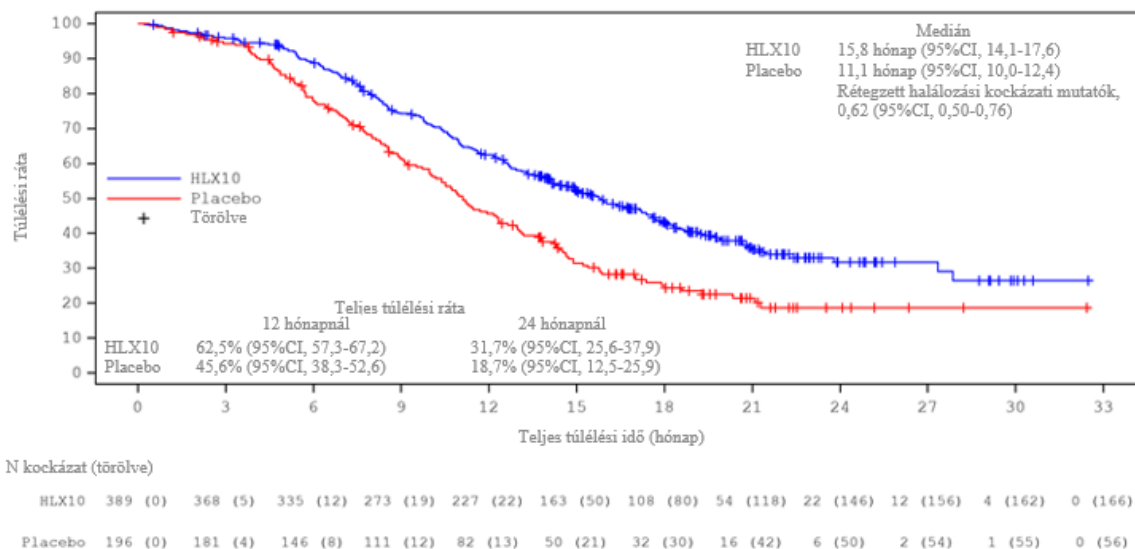
esemény), a betegek túlélésének medián nyomonkövetési ideje 12,3 hónap volt. Az időközi elemzés OS, PFS és ORR eredményeit a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat Hatásossági adatok az elsődleges elemzéskor (adatlezárás dátuma: 2021. október 22.)

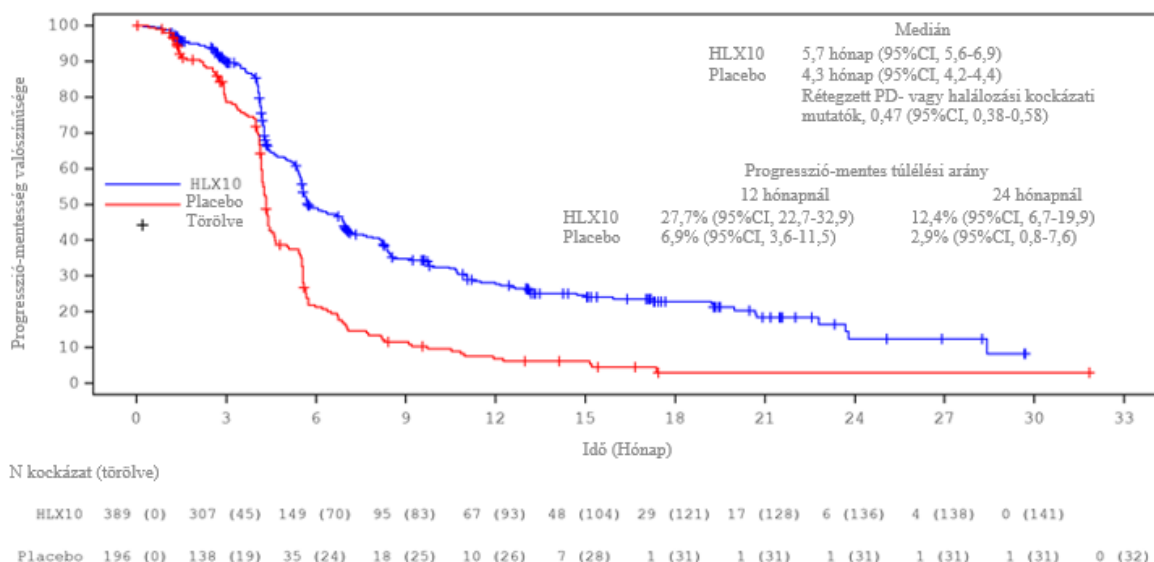
		A kar (szerplulimab + karboplatin + etopozid)	B kar (Placebo + karboplatin + etopozid)
Betegek száma		389	196
Elsődleges végpont			
OS	Az eseményekkel érintett betegek száma, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Medián OS (hónap)	15,4	10,9
	Relatív hazard (95%-os CI)	0,63 (0,49-0,82)	
	p-érték	< 0,001	
Másodlagos végpont			
PFS -IRRC RECIST 1.1 szerint	Medián PFS (hónap)	5,7	4,3
	Relatív hazard (95%-os CI)	0,48 (0,38-0,59)	
Megerősített ORR	(%)	67,4%	58,7%
Medián DOR	Hónapok (95%-os CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

A protokollok felfedését követően frissített elemzést végeztek hosszabb nyomonkövetési idővel (medián: 19,7 hónap), a lezárás ideje 2022. június 13. volt, amikor az előre meghatározott OS események 100%-át észlelték (hozzávetőlegesen meghatározva 342, ténylegesen 363 OS esemény volt). A túlélés időtartamának mediánja a szerplulimab csoportban 15,8 hónap volt, a placebo csoportban pedig 11,1 hónap. A rétegzett relatív hazard (95%-os CI) 0,62 volt (0,50; 0,76). A PFS mediánja a RECIST 1.1 alapján végzett IRRC értékelés szerint 5,7 hónap és 4,3 hónap volt, a rétegzett relatív hazard (95%-os CI) 0,47 volt (0,38; 0,58). A végleges elemzés hatásossági eredményei összhangban voltak az elsődleges elemzéssel. A Kaplan-Meier görbék a végső elemzés OS-ére és PFS-ére az 1. és 2. ábrán láthatók.

1. ábra: Kaplan-Meier görbe a teljes túlélésre a teljes populációban (ITT) a frissített elemzéskor (adatlezárás ideje: 2022. június 13.)



2. ábra: Kaplan-Meier görbe a progressziómentes túlélésre (RECIST 1.1) az IRRC szerint a teljes populációban a frissített elemzéskor (ITT) (adatlezárás ideje: 2022. június 13.)



Immunogenitás

A szerplulimab immunogenitását 389 betegnél vizsgálták, akiket háromhetente 4,5 mg/tkg szerplulimabbal kezeltek az ASTRUM-005 vizsgálatban. Hét beteg (1,8%) volt ADA-pozitív valamelyik vizit alkalmával, közülük 6 beteg (1,5%) volt a kezelés során kialakult ADA-pozitív, legalább egy kiindulás utáni ADA-pozitívként definiálva.

A HLX10-001 dózisznövelő és dóziskiterjesztési vizsgálatban az ADA-t 66 betegből 13-nál figyelték meg (19,7%).

Semlegesítő antitesteket egyik kulcsfontosságú vizsgálatban sem figyelték meg. Nem figyelték meg arra utaló bizonyítékot, hogy az ADA hatással lenne a farmakokinetikára, a hatásosságra vagy a biztonságosságra. Az adatok azonban még mindig korlátozottak.

Idősek

Az ASTRUM-005 vizsgálatban, a teljes populációban a szerplulimab csoport 389 betegből 154 (39,5%) volt 65 évesnél idősebb. Az idős és a fiatalabb betegek között nem észleltek általános különbséget a hatásosságra vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a szerplulimab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az összes tüdőrákos alcsoportban (kissejtes és nem kissejtes tüdőrák) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szerplulimab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai (popPK) elemzéssel vizsgálták, 1144 tüdőrákban szenvedő (ES-SCLC-t is beleértve) és más szolid daganattípusban szenvedő beteg bevonásával, 8 vizsgálat keretében. A betegek szerplulimabot kaptak intravénásan monoterápiaként vagy kombinált terápiaként, kéthetente 0,3 – 10 mg/ttkg dózistartományban, háromhetente 4,5 mg/ttkg, kéthetente 200 mg, háromhetente 300 mg és háromhetente 400 mg dózisban. A PK-t kétkompartmentes modellel, időfüggő clearance-szel (CL) írták le. Az interindividuális variabilitás (variációs együttható, CV) a kezdeti CL-ben és a központi eloszlási térfogatban (V_c) 25,8% és 15,4% volt. Az ASTRUM-005 vizsgálatban az egyensúlyi állapotban megfigyelt átlagos (CV) mélyponti koncentráció 62,5 µg/mL (36,3%) volt.

Felszívódás

A szerplulimabot intravénás infúzióban adagolják, ezért biológiailag azonnal és teljesen hasznosítható. Más adagolási utakat nem vizsgáltak.

Eloszlás

A popPK elemzés alapján a szerplulimab eloszlási térfogata körülbelül 5,73 liter.

Biotranszformáció

A szerplulimab metabolikus útját nem jellemezték. A szerplulimab várhatóan kis peptidekké és aminosavakká katabolizálódik általános fehérjedegradációs folyamatok során.

Elimináció

A popPK elemzés alapján a szerplulimab clearance (CL) az első dózis után 0,225 l/nap. A clearance idővel legfeljebb 30,5%-kal csökken (CV 26,3%) 106 nap alatt, hogy elérje a maximális hatás felét. A felezési idő egyensúlyi állapotban körülbelül 24,3 nap.

Linearitás/nonlinearitás

A szerplulimab lineáris farmakokinetikát mutatott a kéthetente adott 0,3 – 10 mg/ttkg dózistartományban (beleértve a kéthetente adott 200 mg, a háromhetente adott 300 mg és a négyhetente adott 400 mg egységes dózisokat), az egyszeri és többszöri adagolás után is.

Különleges betegcsoportok

Nem végeztek speciális vizsgálatokat különleges betegcsoportokban. A popPK elemzés nem mutatott különbséget a szerplulimab teljes szisztémás clearance értékében az életkor (23-83 év), a rassz (n=247

fehér és n=895 ázsiai) és ECOG teljesítmény-státusz pontszám (0 vagy 1) alapján. A szerplulimab clearance értéke a testsúly növekedésével nőtt.

Vesekárosodás

A kreatinin vagy a kreatinin-clearance (CRCL) (Cockcroft-Gault) nem volt hatással a szerplulimab-clearance-re a popPK elemzés alapján, enyhe (CRCL=60-89 ml/perc; n=448), közepesen súlyos (CRCL=30-59 ml/perc; n=102), és súlyos (CRCL=15-29 ml/perc; n=1) vesekárosodásban szenvedő, és normál vesefunkcióval (CRCL $\geq$ 90 ml/perc, n=591) rendelkező betegeknel. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az adagolásra vonatkozó ajánláshoz súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A GPT, GOT vagy az összbilirubin nem volt hatással a szerplulimab-clearance-re a popPK elemzés alapján, enyhe (bilirubin $\leq$ ULN és GOT $>$ ULN vagy bilirubin az ULN 1 – 1,5-szerese és bármilyen GOT-szint; n=176) és közepesen súlyos (bilirubin az ULN 1,5 – 3-szorosa és bármilyen GOT-szint; n=2) májkárosodásban szenvedő és normál májfunkcióval (bilirubin $\leq$ ULN és GOT $\leq$ ULN; n=956) rendelkező betegeknel. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az adagolásra vonatkozó ajánláshoz közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén. A szerplulimabot nem vizsgálták súlyos (bilirubin az ULN több mint 3-szorosa és bármilyen GOT-szint) májkárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatot cynomolgus majmokon végezték, legfeljebb 31 hétig; 100 mg/ttkg adagnál a farmakológiával összefüggő perivaszkuláris mononukleáris sejt infiltráció magas előfordulását figyelték meg az agyi érfonatanban (plexus choroideus). A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (NOAEL) a 31 hetes toxicitási vizsgálatban 50 mg/ttkg/hét volt, mely 36-szoros expozíciót eredményezett (AUC_{0-t}-vel számolva) az embereknek kéthetente beadott 3 mg/ttkg dózis által eredményezett expozícióhoz képest.

Reprodukciós toxicitás

Nem végeztek vizsgálatokat a reprodukciós toxicitás értékelésére.

A PD-1/PD-L1 útról úgy vélik, hogy szerepet játszik a magzattal szembeni tolerancia fenntartásában a terhesség alatt. A terhesség egérmodelljeiben kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel blokkolása megzavarja a magzattal szembeni toleranciát, és növeli a magzati veszteséget.

Két anti-PD-L1 monoklonális antitestet értékelték cynomolgus majmokban reprodukciós és fejlődési toxicitás szempontjából, és kimutatták, hogy vemhes majmoknak adva koraszülést, magzati veszteséget és korai újszülötthalált okoznak.

Ezért a szerplulimab terhesség alatti adagolásának potenciális kockázatai közé tartozik a vetélések vagy halvaszületések megnövekedett aránya. A fenti hatásmechanizmus alapján a szerplulimab magzati expozíciója növelheti az immunmediált rendellenességek kialakulásának kockázatát, vagy módosíthatja a normális immunválaszt és immunrendszeri eredetű rendellenességeket okozhat, melyekről PD-1 knockout egereknél számoltak be.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Nem végeztek vizsgálatokat a szerplulimab genotoxicitási és karcinogenitási potenciáljának értékelésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav-monohidrát
nátrium-citrát (E331)
nátrium-klorid
mannit (E421)
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsoroltakat. A HETRONIFLY nem adható be egyidejűleg más gyógyszerkészítményekkel ugyanazon az intravénás szereléken keresztül.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból a készítményt a hígítás után azonnal fel kell használni. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználásig eltelt tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C – 8 °C között. A 24 órás tárolási időből legfeljebb 6 órán keresztül szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) is tárolható. Ha hűtőszekrényben tárolják, az injekciós üveget és/vagy az intravénás infúziós zacskókat alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátum 10 ml-es I típusú, átlátszó, klórbutil gumidugóval és alumínium-műanyag kombinált kupakkal lezárt injekciós üvegben, ami 100 mg szerplulimabot tartalmaz.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Előkészítés és adagolás

- Az infúzió előkészítése során a készítményt aseptikusan kell kezelni.
- Ne rázza fel az injekciós üveget.
- Hagyja felmelegedni az injekciós üveget szobahőmérsékletre (25 °C-ra vagy az alá).

- A készítményt beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket és elszíneződést. A koncentrátum színtelen vagy enyhén sárgás, tiszta vagy enyhén opálos oldat. Ha látható részecskéket észlel, dobja ki az injekciós üveget.
- Ellenőrizze a készítmény dózist, és számolja ki a HETRONIFLY szükséges térfogatát.
- Szívjon fel a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatból annyit, amennyi megfelel a beadott készítmény térfogatának a beadásra szánt intravénás zsákból, steril fecskendő segítségével, és dobja ki.
- Fecskendő segítségével szívja fel a HETRONIFLY szükséges térfogatát az injekciós üvegből, és fecskendezze bele a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatba, elkészítve a hígított oldatot, melynek végső koncentrációja 1,0 - 8,0 mg/ml között van. Óvatosan megfordítva keverje össze a hígított oldatot.
- Adja be intravénásan az infúziós oldatot steril, nem-pirogén, alacsony fehérjekötésű 0,2 - 5,0 µm-es beépített vagy behelyezett szűrőt használva.
- Állítsa be a kezdeti infúziós sebességet 100 ml/óra (az ajánlott sebesség 25 csepp percenként). Ez az infúziós sebesség módosítható, ha az infúzióval kapcsolatos reakció lép fel (lásd 4.2 pont). Ha nincs infúzióval kapcsolatos mellékhatás az első infúzió után, a további adagolás időtartama lerövidíthető 30 percre (± 10 perc).
- Mikrobiológiai szempontból a készítményt a hígítás után azonnal fel kell használni. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználásig eltelt tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C – 8 °C között. A 24 órás tárolási időből legfeljebb 6 órán keresztül szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) is tárolható. Ha hűtőszekrényben tárolják, az injekciós üveget és/vagy az intravénás infúziós zacskókat alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni (lásd 6.3 pont).
- Az infúzió végén az infúziós csövet át kell öblíteni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal, a kórház szokásos operatív eljárásának megfelelően.
- Ne adagoljon egyszerre más gyógyszerkészítményeket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
- A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1870/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 03 február 2025

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK
ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK**

A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
(D épület) 1. tömb
No. 1289 Yishan Road
Xuhui District, Shanghai
Kína

A gyártási tételek végfelszabadításért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv (RMP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések**

A MAH-nak biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a HETRONIFLY készítményt forgalomba hozzák, minden beteg/ápoló, aki HETRONIFLY-t használ, rendelkezzen a betegek oktatási anyagával.

- **Az oktatóanyag csomag tartalma:**
 - Alkalmazási előírás/betegtájékoztató (önkéntesen biztosítják)
 - Betegkártya
- **Az oktatóanyagban szereplő kockázatok:**
 - Immunmediált mellékhatások
 - Súlyos infúziós reakciók

Az oktatóanyag tartalmazza az immunrendszeri eredetű mellékhatások és az infúzióval kapcsolatos reakció jeleire és tüneteire vonatkozó információkat, valamint útmutatást ad a betegek megfigyelésének fontosságáról és ezen események klinikai kezeléséhez. Az anyagot csomagként juttatják el az érintett egészségügyi szakemberekhez, a betegek pedig az egészségügyi szakembereken keresztül kapják meg anyagaikat.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
szerplulimab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 10 mg szerplulimabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, nátrium-klorid, mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg/10 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Ne rázza fel.

Egyszeri használatra.

6. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spanyolország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1870/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

HETRONIFLY 10 mg/ml steril koncentrátum
szerplulimab
iv. alkalmazásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁS KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz szerplulimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy megtartsa a betegkártyát a kezelés alatt.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Hetronifly és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hetronifly alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Hetronifly-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hetronifly-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Hetronifly és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hetronifly egy daganatellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga a szerplulimab. Ez egy monoklonális antitest, olyan típusú fehérje, melyet arra szántak, hogy felismerjen és kapcsolódjon a szervezetben egy specifikus célponthoz, az úgynevezett programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz, amely a T- és B-sejtek felszínén található (ezek az immunrendszer, a test természetes védekezésének részét képező fehérvérsejt típusok). Amikor a PD-1-et aktiválják a rákos sejtek, kikapcsolja a T-sejtek aktivitását. A PD-1 blokkolásával a Hetronifly megakadályozza a T-sejtek kikapcsolását, mely segít az immunrendszernek a daganatos betegség elleni harcban.

A Hetronifly-t felnőttek kezelésére használják, akik egy bizonyos típusú, az úgynevezett kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrákban szenvednek (ES-SCLC). Akkor használják, ha a rák:

- szétterjedt a tüdőben (vagy a test más részeire) és
- korábban nem kezelték.

Ha bármilyen kérdése van a Hetronifly hatásának módjával kapcsolatban, vagy arról, miért írták fel Önnél ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Hetronifly készítményt kemoterápiával együtt fogják adni. Fontos, hogy elolvassa azon kemoterápiás gyógyszerek betegtájékoztatóját is, melyet kapni fog. Ha további kérdései vannak ezekről a gyógyszerekről, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Hetronifly alkalmazása előtt

Nem kaphat Hetronifly-t:

Ha allergiás a szerplulimabra vagy a gyógyszer bármely egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos abban, hogy allergiás-e, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Hetronifly beadása előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hetronifly beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségben szenved:

- autoimmun betegség (olyan betegség, amikor az immunrendszer a saját sejtjeit támadja)
- májbetegségek
- vesekárosodás
- tüdőbetegségek és légzési problémák
- szervátültetésen esett át
- allergiás reakcióval reagált más daganatellenes gyógyszerekre, melyek ugyanilyen módon hatnak (monoklonális antitest terápiák)

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával a Hetronifly beadása előtt.

Amikor beadják Önnek a Hetronifly-t, előfordulhatnak bizonyos súlyos mellékhatások (lásd 4. pont).

Ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll, azonnal hívja vagy keresse fel kezelőorvosát. Kezelőorvosa adhat más gyógyszereket, hogy megakadályozza a súlyosabb komplikációkat és segítsen enyhíteni tüneteit. Kezelőorvosa elhalaszthatja a következő dózis Hetronifly beadását, vagy leállíthatja a Hetronifly-kezelést.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- tüdőgyulladás: tünetei lehetnek az újonnan kialakuló vagy rosszabbodó köhögés, légszomj vagy mellkasi fájdalom
- a máj és az epevezetékek gyulladása: tünetei lehetnek a hányinger vagy hányás, étvágytalanság, fájdalom a gyomor jobb oldalán, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, álmoság, sötét vizelet vagy a normálisnál könnyebben kialakuló vérzés vagy véraláfutás
- bélgyulladás: tünetei lehetnek a hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés, vagy fekete, kátrányos vagy ragacsos széklet vérral vagy nyálkával, erős gyomorfájdalom vagy gyomorérzékenység
- vesegyulladás: tünete lehet a vizelet mennyiségének csökkenése
- bőrgyulladás: tünetei lehetnek a kiütés, viszketés, bőrhólyagosodás vagy fekélyek a szájon vagy más nedves felületeken
- mirigygyulladás (különösen pajzsmirigy, mellékvese, agyalapi mirigy és hasnyálmirigy): tünetei lehetnek a gyors szívverés, extrém fáradtság, testtömeg-gyarapodás vagy fogyás, szédülés vagy ájulás, hajhullás, hideg érzés, székrekedés, nem múló fejfájás vagy szokatlan fejfájás, hasi fájdalom, hányinger és hányás
- 1. típusú cukorbetegség: tünetei lehetnek a magas vércukorszint, a szokásosnál nagyobb éhség vagy szomjúság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, gyors és mély légzés, zavartság, vagy édes szag a leheletében, édes vagy fém íz a szájon, vagy a vizelet vagy az izzadság eltérő szaga
- infúzióval kapcsolatos reakciók: tünetei lehetnek a hidegrázás vagy remegés, viszketés vagy bőrkkiütés, kipirulás, légszomj vagy sípoló légzés, szédülés vagy láz
- szívizomgyulladás: tünetei lehetnek a mellkasi fájdalom, légszomj vagy szabálytalan szívverés
- izomgyulladás vagy izomproblémák: tünetei lehetnek izomfájdalom, izomgyengeség vagy gyorsan kialakuló fáradtság
- az agy gyulladása (enkefalitisz): tünetei lehetnek a görcsrohamok, fejfájás, láz, hidegrázás, hányás, zavartság és memóriazavarok
- szemgyulladás, mely magában foglalhatja a látás megváltozását is
- alacsony vérlemezkeszám: tünetei lehetnek a vérzés (orr- vagy ínyvérzés) és/vagy bevérvések

Gyermekek és serdülők

A Hetronifly alkalmazása nem javasolt 18 éven aluli betegek számára. Ennek oka, hogy nincs információ arról, hogyan működik ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Hetronifly

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Mondja el orvosának, ha egyéb olyan gyógyszert szed, mely gyengíti az immunrendszerét, például a kortizon-származékok, mint a prednizolon. Ezek a gyógyszerek megzavarhatják a Hetronifly hatását. Azonban, ha Önt Hetronifly készítménnyel kezelik, kezelőorvosa adhat Önnek kortizon-származékokat a Hetronifly lehetséges mellékhatásainak enyhítésére. A kortizon-származékok adhatók Önnek, mielőtt megkapja a Hetronifly-t kemoterápiával kombinálva, a hányinger, hányás és a kemoterápia más mellékhatásainak megelőzésére és/vagy kezelésére.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Nem alkalmazhatja a Hetronifly-t, ha Ön terhes, kivéve, ha kezelőorvosa kimondottan ezt javasolja. A Hetronifly károsíthatja a születendő gyermekét.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szerplulimab átjut-e az anyatejbe. Önnek és kezelőorvosának kell eldönteniük, hogy szoptathat-e a szerplulimab beadása után.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hetronifly fáradtságot és egyéb mellékhatásokat okozhat. Ne vezessen és ne használjon gépeket, miután megkapta a Hetronifly-t, hacsak nem biztos abban, hogy jól érzi magát.

A Hetronifly nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 22,5 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,1%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan adják be a Hetronifly-t?

A Hetronifly-t egy kórházban vagy klinikán, tapasztalt orvos felügyelete mellett adják be Önnek.

A javasolt adag 4,5 mg/testtömegkilogramm 3 hetente.

Kezelőorvosa a Hetronifly-t infúzióban (cseppenként) fogja beadni a vénájába. Az első infúziót körülbelül 1 óra alatt adják be. A további infúziókat 30 perc alatt fogják beadni.

Ha az előírtnál több Hetronifly-t alkalmazott

Nincsenek adatok a szerplulimab túlادagolására vonatkozóan. Ezt a gyógyszert tapasztalt szakember adja be Önnek. A túlادagolás kockázata alacsony. Túlادagolás esetén Önnél szorosan megfigyelik a mellékhatások jeleit és tüneteit. Orvosa elkezd a megfelelő kezelést.

Ha elmulaszt egy Hetronifly beadási időpontot

Nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki egy adagot sem ebből a gyógyszerből. Ha elmulaszt egy időpontot, azonnal hívja kezelőorvosát, hogy új időpontot egyeztessen.

Ha abbahagyja a Hetronifly-kezelést

A kezelés leállítása megszüntetheti a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba a Hetronifly-kezelést, amíg nem beszélte meg ezt kezelőorvosával.

Ha további kérdései vannak a kezeléssel, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Legyen tisztában a gyulladás fontos tüneteivel.

A Hetronifly az immunrendszerére hat, és gyulladást okozhat a test egyes részein. Ez súlyosan károsíthatja szervezetét. Bizonyos gyulladásos állapotok életveszélyesek lehetnek, és szükség lehet kezelésre vagy a Hetronifly leállítására (lásd a 2. pontot).

Súlyos mellékhatások

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi súlyos tünetek bármelyikét észleli. Súlyos, esetleg halálos állapot jelei lehetnek. Az azonnali orvosi kezelés segíthet megakadályozni, hogy ezek a problémák súlyosbodjanak.

- tüdőgyulladás (gyakori): tünetei lehetnek az újonnan kialakuló vagy rosszabbodó köhögés, légszomj vagy mellkasi fájdalom
- a máj és az epevezetékek gyulladása (gyakori): tünetei lehetnek a hányinger vagy hányás, étvágytalanság, fájdalom a gyomor jobb oldalán, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, álmoság, sötét vizelet vagy a normálisnál könnyebben kialakuló vérzés vagy véraláfutás
- bélgyulladás (nem gyakori): tünetei lehetnek a hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés, vagy fekete, kátrányos vagy ragacos széklet vérrel vagy nyálkával, erős gyomorfájdalom vagy gyomorérzékenység
- hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori): tünetei lehetnek a hasi fájdalom, hányinger és hányás
- szívizomgyulladás (nem gyakori): tünetei lehetnek a mellkasi fájdalom, légszomj vagy szabálytalan szívverés

Egyéb mellékhatások

Beszéljen orvosával, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli, melyeket a klinikai vizsgálatokban jelentettek a Hetronifly készítményt kemoterápiával együtt kapó betegeknél.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- a fehérvérsejtek (leukociták, neutrofilek, limfociták), a vörösvértestek (anémia) vagy a vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia)
- csökkent pajzsmirigy működés (fáradtságot vagy testtömeg-gyarapodást okozhat) vagy pajzsmirigy túlműködés
- magas glükózsztintet mutató vérvizsgálatok (hiperglikémia vagy cukorbetegség)
- magas húgysavszintet (hiperurikémia) vagy lipidszintet (hiperlipidémia) mutató vérvizsgálatok
- rendellenes elektrolitszintet mutató vérvizsgálatok (kálium, nátrium, kalcium, magnézium, foszfát vagy klorid)
- alacsony fehérjesszintet mutató vérvizsgálatok (hipoproteinémia)
- étvágycsökkenés
- alvási nehézségek
- szívritmuszavar
- köhögés
- hányinger
- székrekedés

- hasfájás
- hasmenés
- hányás
- megnövekedett májenzimszintek a vérben (glutamát-piruvát-transzamináz, glutamát-oxálacetát-transzamináz, gamma-glutamil-transzferáz)
- kiütés
- hajhullás
- izom- és csontfájdalom
- láz
- gyengeség
- a vér megnövekedett alkalikusfoszfataz-szintje

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- húgyúti fertőzés
- felső légúti fertőzés
- rendellenes véralvadási teszt
- infúzióval kapcsolatos reakció
- pajzsmirigygyulladás, rendellenes pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredmény
- testtömegcsökkenés
- alacsony vércukorszint
- a perifériás idegrendszer sérülése, mely zsibbadást, szédülést, fejfájást, érzékelési zavart (paresztézia) okoz
- szabályos szívritmus, amelyben a szív a normálisnál gyorsabban ver, lassú szívverés, vezetési zavarok, szívelégtelenség, bizonyos anyagok megnövekedett szintje az agyban (natriuretikus peptid), ami a szívelégtelenség jele lehet
- magas vérnyomás, érgyulladás
- szájnyálkahártya-gyulladás, emésztési zavar, nyelési nehézség, hasi puffadás, gyomor-bélrendszeri zavarok
- a vér megnövekedett bilirubinszintje (a hemoglobin bomlásterméke)
- viszketés, bőrgyulladás, túlzott izzadás
- ízületi fájdalom (artralgia), kar- vagy lábfájdalom, mozgásszervi kellemetlen érzés
- glükóz a vizeletben, fehérje a vizeletben, vörösvértestekre vagy fehérvérsejtekre pozitív vizelet, vesekárosodás
- megnövekedett karbamid- vagy kreatininszint a vérben
- fáradtságérzet, rossz közérzet, duzzanat
- megnövekedett szívizom nekrozis marker- (troponin), mioglobin- vagy kreatin-foszfokináz-szint a vérben

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos fertőzés, bőrfertőzés, bélfertőzés, ajakfertőzés, az agy és az agyburkok fertőzése, amelyet herpes simplex vírus okoz
- nyirokcsomó gyulladás
- anafilaxiás reakció
- a mellékvesék által termelt hormonok kiválasztásának csökkenése, egyéb pajzsmirigy-rendellenességek, mellékvese-túlműködés, az agyalapi mirigy gyulladása
- rendellenes lipoprotein a vérben
- az agy gyulladása, neurotoxicitás, mozgási betegség, motoros diszfunkció
- homályos látás
- szívizombetegség, a véráramlás csökkenése a szívizomban (miokardiális iszkémia), szöveti szívizom iszkémia, folyadékgyülem a szívburokban, szívizom nekrozis marker megnövekedett szintje
- szájszárazság, gyomorgyulladás, fogínyvérzés
- megvastagodott, néha hámló, bőrkínövés, a bőrszín megváltozás, száraz bőr
- autoimmun izomgyulladás (autoimmun myositis), ízületi gyulladás
- hidegrázás

Egyéb mellékhatásokat is jelentettek, nem ismert gyakorisággal (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az izmok gyulladása (myositis)

Mellékhatások jelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hetronifly-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A készítményt a hígítás után azonnal fel kell használni. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani.

Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a hígított oldatról kimutatták, hogy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) 24 órán át stabil, mely során legfeljebb 6 órát szobahőmérsékleten (25 °C-on vagy az alatt) tárolható.

Ne használja a készítményt, ha látható részecskéket észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. A gondozását végző egészségügyi szakember megsemmisíti a már nem használt gyógyszereket. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hetronifly?

Hatóanyaga a szerplulimab.

A koncentrátum 10 mg szerplulimabot tartalmaz milliliterenként. 100 mg szerplulimabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

Az egyéb összetevők: citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, nátrium-klorid (lásd 2. pont: A Hetronifly nátriumot tartalmaz), mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen a Hetronifly külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hetronifly koncentrátum intravénás infúzióhoz, ami gumidugóval lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba. Az injekciós üveg 10 mg/ml szerplulimabot tartalmaz. A koncentrátum színtelen vagy enyhén sárgás, tiszta vagy enyhén opálos folyadék. Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

A következő információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az infúzió előkészítése és beadása

Az infúzió előkészítése során a készítményt aseptikusan kell kezelni.

- Ne rázza fel az injekciós üveget.
- Hagyja felmelegedni az injekciós üveget szobahőmérsékletre (25 °C-ra vagy az alá).
- A készítményt beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket és elszíneződést. A koncentrátum színtelen vagy enyhén sárgás, tiszta vagy enyhén opálos oldat. Ha látható részecskéket észlel, dobja ki az injekciós üveget.
- Ellenőrizze a készítmény dózisát, és számolja ki a Hetronifly szükséges térfogatát.
- Szívjon fel a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatból annyit, amennyi megfelel a beadott készítmény térfogatának a beadásra szánt intravénás zsákból, steril fecskendő segítségével, és dobja ki.
- Fecskendő segítségével szívja fel a Hetronifly szükséges térfogatát az injekciós üvegből, és fecskendezze bele a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatba, elkészítve a hígított oldatot, melynek végső koncentrációja 1,0 - 8,0 mg/ml között van. Óvatosan megfordítva keverje össze a hígított oldatot.
- Adja be intravénásan az infúziós oldatot steril, nem-pirogén, alacsony fehérjekötésű 0,2 - 5,0 µm-es beépített vagy behelyezett szűrőt használva.
- Állítsa be a kezdeti infúziós sebességet 100 ml/óra (az ajánlott sebesség 25 csepp percenként). Ez az infúziós sebesség módosítható, ha az infúzióval kapcsolatos reakció lép fel. Ha nincs infúzióval kapcsolatos mellékhatás az első infúzió után, a további adagolás időtartama lerövidíthető 30 percre (± 10 perc).
- Mikrobiológiai szempontból a készítményt a hígítás után azonnal fel kell használni. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználásig eltelt tárolási idő és a felhasználás előtti tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C – 8 °C között. A 24 órás tárolási időből legfeljebb 6 órán keresztül szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) is tárolható. Ha hűtőszekrényben tárolják, az injekciós üveget és/vagy az intravénás infúziós zacskókat alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.
- Az infúzió végén az infúziós csövet át kell öblíteni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal, a kórház szokásos operatív eljárásának megfelelően.

- Ne adagoljon egyszerre más gyógyszerkészítményeket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
- A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.