

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

HETRONIFLY 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg af serplulimabi.

Eitt hettuglas með 10 ml af þykkni inniheldur 100 mg af serplulimabi.

Serplulimab er mannaaðlagð mótefni (IgG4/kappa mótefnaflokkur með stöðuga breytingu á röð á hjörusvæði) framleitt í eggjastokkafrumum kínerskra hamstra með raðbrigða DNA tækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 0,98 mmól (22,5 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Litlaus eða örlítið gulleit, tær eða örlítið ópallýsandi lausn, pH 5,2-5,8, osmólalstyrkur um 280-340 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

HETRONIFLY í samsettri meðferð með carboplatini og etoposidi er ætlað sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameinslækningum skal hefja meðferðina og hafa umsjón með henni.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 4,5 mg/kg af serplulimabi á 3 vikna fresti þar til sjúkdómurinn ágerist eða eitúráhrif verða óásættanleg.

*Seinkun á skammti eða stöðvun meðferðar (sjá einnig kafla 4.4)*

Ekki er ráðlagt að auka eða minnka skammt HETRONIFLY. Hugsanlega getur verið nauðsynlegt að fresta skammti eða hætta meðferð samkvæmt einstaklingsbundnu öryggi og þoli. Frestun skammta í allt að 12 vikur vegna óþols er ásættanleg (sjá kafla 4.4).

Gera skal hlé á meðferð eða hætta meðferð með serplulimabi til að ráða bót á aukaverkunum sem lýst er í töflu 1.

**Tafla 1. Ráðlagðar breytingar á meðferð**

| <b>Ónæmistengdar aukaverkanir</b>  | <b>Alvarleiki</b>                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Breyting á meðferð<sup>#</sup></b>                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ónæmistengdur lungnasjúkdómur      | 2. stig                                                                                                                                                                                                                                                         | Gera á hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka eða ná 1. stigi                                                                                                                                       |
|                                    | 3. eða 4. stig eða endurtekið 2. stig                                                                                                                                                                                                                           | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                            |
| Ristilbólga                        | 2. eða 3. stig                                                                                                                                                                                                                                                  | Gera á hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka eða ná 1. stigi                                                                                                                                       |
|                                    | 4. stig eða endurtekið 3. stig                                                                                                                                                                                                                                  | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                            |
| Lifrabólga                         | 2. stig með ASAT eða ALAT > 3 til 5 falt ULN eða heildargallrauði > 1,5 til 3 falt ULN                                                                                                                                                                          | Gera á hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka eða ná 1. stigi                                                                                                                                       |
|                                    | 3. eða 4. stig með ASAT eða ALAT > 5 falt ULN, eða heildargallrauði > 3 falt ULN                                                                                                                                                                                | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                            |
| Nýrnabólga og skert nýrnastarfsemi | 2. stigs hækkun á kreatíníni í sermi                                                                                                                                                                                                                            | Gera á hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka eða ná 1. stigi                                                                                                                                       |
|                                    | 3. eða 4. stigs hækkun á kreatíníni í sermi                                                                                                                                                                                                                     | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                            |
| Innkirtlakvillar                   | Með einkennum<br>2. eða 3. stigs vanvirkni skjaldkirtils,<br>2. eða 3. stigs ofvirkni skjaldkirtils,<br>2. eða 3. stigs heiladingulsbólga,<br>2. stigs nýrnahettubilun,<br>3. stigs blóðsykurshækkun eða sykursýki af tegund 1                                  | Gera á hlé á meðferð þar til einkennum ganga til baka og meðferð með barksterum er lokið.<br>Meðferð skal haldið áfram þegar um hormónauppbótarmeðferð er að ræða, svo lengi sem engin einkenni eru til staðar |
|                                    | 4. stigs vanvirkni skjaldkirtils<br>4. stigs ofvirkni í skjaldkirtli<br>4. stigs heiladingulsbólga<br>3. eða 4. stigs nýrnahettubilun<br>4. stigs blóðsykurshækkun                                                                                              | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                            |
| Aukaverkanir í húð                 | 3. stig                                                                                                                                                                                                                                                         | Gera á hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka eða ná 1. stigi                                                                                                                                       |
|                                    | 4. stigs Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos                                                                                                                                                                                                         | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                            |
| Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir   | 3. eða 4. stigs hækkun á amýlasa eða lípasa í sermi<br>2. eða 3. stigs brisbólga<br>2. stigs hjartavöðvabólga*<br>2. eða 3. stigs aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komu fram í fyrsta sinn.<br>3. stigs fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) eða hvítra blóðkorna | Gera á hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka eða ná 1. stigi                                                                                                                                       |
|                                    | 4. stigs brisbólga eða endurtekin brisbólga af hvaða stigi sem er<br>3. eða 4. stigs hjartavöðvabólga<br>3. eða 4. stigs heilabólga.                                                                                                                            | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                            |

| Ónæmistengdar aukaverkanir       | Alvarleiki                                                                                                                                                   | Breyting á meðferð <sup>#</sup>                                                                                                |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Aðrar 4. stigs ónæmistengdar aukaverkanir komu fram í fyrsta sinn<br>4. stigs eða endurtekin 3. stigs fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) eða hvítra blóðkorna |                                                                                                                                |
| Innrennslistengd ofnæmisviðbrögð | 2. stig                                                                                                                                                      | Minnka á innrennslishraðann um helming eða gera hlé á meðferð. Hefja má meðferð að nýju þegar viðbrögðin hafa gengið til baka. |
|                                  | 3. eða 4. stig                                                                                                                                               | Hætta á meðferð fyrir fullt og allt                                                                                            |

Athugið: Stig eiturrhifa eru í samræmi við NCI CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0).

ALAT: alanín amínótransferasi; ASAT: aspartat amínótransferasi; ULN: eðlileg efri mörk.

<sup>#</sup>: Hætta verður meðferð með serplulimabi fyrir fullt og allt vegna allra 3. stigs ónæmistengdra aukaverkana sem koma aftur fram og vegna allra 4. stigs ónæmistengdra aukaverkana, nema innkirtlakvilla sem stjórnað er með hormónauppbót (sjá kafla 4.4 og 4.8).

\*: Öryggi við endurteknar meðferð með serplulimabi hjá sjúklingum sem fengu ónæmistengda hjartavöðvabólgu hefur ekki verið rannsakað.

### Sérstakir hópar

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) (sjá kafla 5.1 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt skerta (kreatínínúthreinsun (CRCL)=60-89 ml/mín.) eða meðalskerta nýrnastarfsemi (CRCL=30-59 ml/mín.). Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir og ekki er hægt að ráðleggja skammta fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (CRCL=15-29 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (gallrauði  $\leq$  ULN og ASAT  $>$  ULN eða gallrauði  $> 1$  til  $1,5 \times$  ULN og hvaða ASAT sem er) . Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (gallrauði  $> 1,5$  til  $3 \times$  ULN og hvaða ASAT sem er) og engar upplýsingar liggja fyrir um verulega skerta lifrastarfsemi (gallrauði  $> 3 \times$  ULN og hvaða ASAT sem er). Ekki er hægt að ráðleggja skammta fyrir sjúklinga með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Notkun serplulimabs á ekki við hjá börnum við ábendingunni lungnakrabbamein af smáfrumugerð.

### Lyfjagjöf

HETRONIFLY er ætlað til notkunar í bláæð.

Upphaflegur innrennslishraði á að vera allt að 100 ml á klukkustund. Ef sjúklingur þolir fyrsta innrennslið vel, má stytta öll síðari innrennsli í 30 mínútur ( $\pm 10$  mínútur).

Þegar HETRONIFLY er gefið ásamt krabbameinslyfjum skal gefa HETRONIFLY fyrst og síðan krabbameinslyf samdægurs. Nota á aðskilda innrennslispoka fyrir hvert innrennsli.

HETRONIFLY má ekki gefa með sprautu í æð eða inndælingu (push or bolus) í bláæð.

Þynna skal heildarskammtinn af HETRONIFLY sem þarf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu og meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Ónæmistengdar aukaverkanir

Ónæmistengdar aukaverkanir, þ.m.t. alvarleg og banvæn tilvik, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Flestar ónæmistengdar aukaverkanir sem komu fram meðan á meðferð stóð voru tímabundnar og ráðin var bót á þeim með því að fresta meðferð, gefa barkstera og/eða veita stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2). Ónæmistengdar aukaverkanir hafa einnig komið fram allt að 3,6 mánuðum eftir síðasta skammt. Ónæmistengdar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi geta komið fram samtímis.

Ef grunur leikur á ónæmistengdum aukaverkunum skal tryggja fullnægjandi mat til að staðfesta orsök eða útiloka aðrar orsakir. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar gæti þurft að fresta meðferð og gefa barkstera. Í flestum tilvikum 2. stigs aukaverkana og sumum tilteknum 3. eða 4. stigs ónæmistengdum aukaverkunum skal gera hlé á lyfjagjöf þar til einkenni ganga til baka eða ná 1. stigi. Hætta verður meðferð með serplulimabi fyrir fullt og allt vegna allra 4. stigs aukaverkana og sumra ákveðinna 3. stigs ónæmistengdra aukaverkana. Við 3., 4. stigs og sumum sérstökum 2. stigs ónæmistengdum aukaverkunum (t.d. ónæmistengdri lungnabólgu, ónæmistengdri hjartavöðvabólgu) skal gefa barkstera (1-2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildi þess) og veita aðra meðferð við einkennum í samræmi við klínísk einkenni þar til aukaverkanir ganga til baka eða ná 1. stigi. Þegar bati hefur náð stigi  $\leq 1$  skal draga smám saman úr meðferð með barksterum og halda því áfram í að minnsta kosti 1 mánuð. Ef dregið er of hratt úr sterameðferðinni, geta aukaverkanir versnað eða komið aftur fram. Bæta skal við ónæmisbælandi meðferð án barkstera (t.d. infliximabi) ef einkenni versna eða batna ekki þrátt fyrir notkun barkstera.

#### Ónæmistengdur lungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá ónæmistengdri millivefslungnabólgu, þ.m.t. banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fá HETRONIFLY (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ónæmistengdrar millivefslungnabólgu, svo sem breytingar á röntgenmyndum (t.d. staðbundið héluútlit (ground glass opacities), dreifðar íferðir), mæði og súrefnisskortur. Staðfesta skal grun um ónæmistengda millivefslungnabólgu með myndgreiningu og útiloka aðrar orsakir. Sjá kafla 4.2 fyrir breytingar á meðferð.

### Ónæmistengd ristilbólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri ristilbólgu, þ.m.t. banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ónæmistengdrar ristilbólgu, svo sem kviðverkjum, niðurgangi, slími eða blóði í hægðum. Útiloka skal sýkingar og aðrar sjúkdómstengdar orsakir. Sjá kafla 4.2 fyrir breytingar á meðferð. Taka skal tillit til hugsanlegrar hættu á rofi í meltingarvegi og staðfesta með röntgenmyndatöku og/eða magaspeglun ef þörf krefur.

### Ónæmistengd lifrabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri lifrabólgu, þ.m.t. banvænum tilvikum, hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með tilliti til breytinga á lifrarstarfsemi og klínískum teiknum og einkennum ónæmistengdrar lifrabólgu, svo sem hækkunar transamínasa og heildargallrauða (mánaðarlega). Útiloka skal sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir. Auka skal tíðni lifrarprófa ef ónæmistengd lifrabólga kemur fram. Sjá kafla 4.2 fyrir breytingar á meðferð.

### Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Greint hefur verið frá ónæmistengdri nýrnabólgu og vanstarfsemi nýrna hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi, klínískum einkennum ónæmistengdrar nýrnabólgu og vanstarfsemi nýrna (mánaðarlega). Auka skal tíðni prófana á nýrnastarfsemi ef ónæmistengd nýrnabólga kemur fram. Flestir sjúklingar eru með einkennalaus hækkun á kreatíníni í sermi. Útiloka skal sjúkdómstengdar orsakir. Sjá kafla 4.2 fyrir breytingar á meðferð.

### Ónæmistengdir innkirtlakvillar

#### *Skjaldkirtilssjúkdómar*

Greint hefur verið frá skjaldkirtilssjúkdómum, þ.m.t. ofvirkni skjaldkirtils, vanvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsbólgu hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til breytinga á starfsemi skjaldkirtils og klínískum teiknum og einkennum skjaldkirtilssjúkdóma. Við 2. eða 3. stigs vanvirkni skjaldkirtils með einkennum á að fresta gjöf serplulimabs og hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum eftir þörfum. Við 2. eða 3. stigs ofvirkni skjaldkirtils með einkennum skal gera hlé á meðferð með serplulimabi og hefja meðferð með skjaldhamlandi lyfjum eftir þörfum. Ef grunur leikur á bráðri bólgu í skjaldkirtli skal gera hlé á meðferð með serplulimabi og hefja hormónameðferð. Hefja má meðferð á ný þegar náðst hefur stjórn á einkennum van- eða ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsstarfsemi batnar. Ef um lífshættulega of- eða vanvirkni skjaldkirtils er að ræða verður að hætta notkun serplulimabs fyrir fullt og allt. Fylgjast skal stöðugt með starfsemi skjaldkirtils til að tryggja viðeigandi hormónauppbót (sjá kafla 4.2).

#### *Röskun í heiladingli*

Greint hefur verið frá heiladingulsbólgu hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna heiladingulsbólgu og útiloka aðrar orsakir. Við 2. eða 3. stigs heiladingulsbólgu með einkennum á að fresta gjöf serplulimabs og hefja hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Ef grunur leikur á bráðri heiladingulsbólgu skal hefja meðferð með barksterum. Ef um lífshættulega 4. stigs heiladingulsbólgu er að ræða verður að hætta meðferð með serplulimabi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

#### *Nýrnahettubilun*

Greint hefur verið frá nýrnahettubilun hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna og útiloka aðrar orsakir. Við 2. stigs nýrnahettubilun skal hætta notkun serplulimabs og hefja hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Ef um lífshættulega 3. eða 4. stigs nýrnahettubilun er að ræða verður að hætta notkun serplulimabs fyrir fullt og allt. Fylgjast skal stöðugt með starfsemi nýrnahetta og hormónagildi til að tryggja viðeigandi hormónauppbót (sjá kafla 4.2).

### Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá blóðsykurshækkun eða sykursýki af tegund 1 hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til blóðsykurs og tengdra klínískra teikna og einkenna. Hefja skal uppbótarmeðferð með insúlíni eftir þörfum. Við sykursýki af tegund 1 með slæma stjórn á blóðsykri skal gera hlé á meðferð með serplulimabi og hefja uppbótarmeðferð með insúlíni þar til einkennin hafa batnað. Við lífshættulega 4. stigs sykursýki af tegund 1 verður að hætta meðferð með serplulimabi fyrir fullt og allt. Fylgjast skal stöðugt með blóðsykursgildum til að tryggja viðeigandi insúlínuppbót (sjá kafla 4.2).

### Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Greint hefur verið frá ónæmistengdum aukaverkunum í húð hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Við 1. eða 2. stigs útbrot má halda meðferð með serplulimabi áfram og veita meðferð við einkennum, eða staðbundna meðferð með barksterum. Við 3. stigs útbrot skal gera hlé á meðferð með serplulimabi og veita meðferð við einkennum, eða staðbundna meðferð með barksterum. Við 4. stigs útbrot, Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos skal hætta meðferð með serplulimabi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

### Ónæmistengd brisbólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri brisbólgu, m.a. hækkun á gildum amýlasa og lípasa í sermi og banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til breytinga á lípasa og amýlasa í sermi (í upphafi meðferðar, reglulega meðan á meðferð stendur og eins og við á samkvæmt klínísku mati) og klínískum teiknum og einkennum brisbólgu. Gera skal hlé á meðferð með serplulimabi við 3. eða 4. stigs hækkun á amýlasa eða lípasa í sermi og 2. eða 3. stigs brisbólgu. Við 4. stigs brisbólgu eða endurtekna brisbólgu af hvaða stigi sem er skal hætta notkun serplulimabs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

### Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri hjartavöðvabólgu, þ.m.t. banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fá serplulimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna og einkenna hjartavöðvabólgu. Staðfesta skal grun um ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu með rannsóknum á hjartaensímum og útiloka aðrar orsakir. Við 2. stigs hjartavöðvabólgu á að fresta meðferð með serplulimabi og gefa barkstera. Öryggi þess að hefja meðferð með serplulimabi á ný hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ónæmistengda hjartavöðvabólgu er óþekkt. Mælt er með þverfaglegri umræðu áður en meðferð með serplulimabi er hafin að nýju hjá sjúklingum sem hafa fengið 2. stigs hjartavöðvabólgu og ákvörðunin á að byggjast á ýmsum klínískum þáttum m.a. hversu mikill bati er með tilliti til hjarta, svörun krabbameins við meðferðinni, aðgengi að öðrum krabbameinsmeðferðum og batahorfum. Við 3. eða 4. stigs hjartavöðvabólgu verður að hætta meðferð með serplulimabi fyrir fullt og allt og hefja meðferð með barksterum. Þegar hjartavöðvabólga hefur verið staðfest skal gera hlé á meðferð með serplulimabi eða hætta henni fyrir fullt og allt. Fylgjast skal náið með hjartavöðvaensímum og hjartastarfsemi með tilliti til hjartavöðvabólgu af hvaða stigi sem er (sjá kafla 4.2).

### Ónæmistengd æðahjúpsbólga

Ef æðahjúpsbólga og aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir koma fram á sama tíma, svo sem Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni, skal gefa altæka barkstera til að koma í veg fyrir varanlega blindu.

### Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Miðað við verkunarhátt serplulimabs geta aðrar hugsanlegar ónæmistengdar aukaverkanir komið fram. Aðrar banvænar og lífshættulegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með serplulimabi í klínískum rannsóknum í mismunandi skömmtum og við ýmsar æxlisgerðir: blóðflagnafæð, brátt kransæðaheilkenni, hjartadrep og ónæmismiðluð heilabólga (sjá kafla 4.8).

Ef grunur er um aðrar ónæmistengdar aukaverkanir á að framkvæma fullnægjandi mat til að staðfesta orsök og útiloka aðrar orsakir. Byggt á alvarleika aukaverkana á að að fresta gjöf serplulimabs vegna 2. eða 3. stigs ónæmistengdra aukaverkana sem koma fram í fyrsta skipti. Við endurteknar 3. stigs ónæmistengdar aukaverkanir (nema innkirtlakvilla) og 4. stigs ónæmistengdar aukaverkanir verður að hætta meðferð með serplulimabi fyrir fullt og allt. Hefja má meðferð með barksterum eftir því sem við á klínískt (sjá kafla 4.2).

#### Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá sjúklingum sem fá serplulimab. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða. Hjá sjúklingum með 1. stigs innrennslistengd viðbrögð má halda lyfjagjöf áfram undir nánu eftirliti. Draga skal úr innrennslishraða eða gera hlé á meðferð hjá sjúklingum með 2. stigs innrennslistengd viðbrögð. Íhuga má hitalækkandi lyf og andhistamín. Hefja má meðferð með serplulimabi á ný undir nánu eftirliti þegar náðst hefur stjórn á innrennslistengdum viðbrögðum af 2. stigi. Við innrennslistengd viðbrögð af  $\geq 3$ . stigi skal stöðva innrennsli tafarlaust, hætta meðferð til frambúðar og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2).

#### Sjúklingar útilokaðir frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirfarandi sjúkdóma voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: saga um virkan eða áður staðfestan sjálfsofnæmissjúkdóm, sjúklingar með virka berkla eða lifrabólgu B eða C eða HIV sýkingu eða sjúklingar sem fengu lifandi veiklað bóluferni innan 28 daga fyrir gjöf serplulimabs, sjúklingar með einhverja virka sýkingu, sem þarfnast altækrar sýkingareyðandi meðferðar innan 14 daga fyrir fyrsta skammtinn, saga um millivefslungnabólgu eða millivefslungnasjúkdóm, sjúklingar með virk meinvörp í heila, saga um verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartadrep innan hálfes árs), saga um ofnæmi fyrir öðru einstofna mótefni, sjúklingar sem hafa fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir meðferð með serplulimabi.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,98 mmól (eða 22,5 mg) af natríum í hverju 10 ml hettuglasi, sem jafngildir 1,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

#### Sjúklingakort

Læknir sem ávísar lyfinu verður að ræða áhættuna af meðferð með serplulimabi við sjúklinginn. Sjúklingnum verður afhent sjúklingakort með hverjum lyfseðli.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Þar sem einstofna mótefni umbrotna ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) ensíma eða annarra umbrotsensíma lyfja er ekki gert ráð fyrir að hömlun eða virkjun þessara ensíma fyrir tilstilli lyfja sem gefin eru samhliða hafi áhrif á lyfjahvörf HETRONIFLY.

Forðast skal altæka notkun barkstera eða ónæmisbælandi lyfja áður en meðferð með serplulimabi hefst vegna hugsanlegra áhrifa þeirra á lyfhrif og verkun. Hins vegar er hægt að nota altæka barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf við ónæmistengdum aukaverkunum eftir að meðferð með serplulimabi er hafin (sjá kafla 4.4).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt af serplulimabi.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun serplulimabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á að hömlun á PD-1 ferli valdi eiturvefnum á fósturvísi/fóstur (sjá kafla 5.3). Vitað er að IgG úr mönnum fer yfir fylgjuþröskuld og serplulimab er IgG4; þess vegna getur það borist frá móður til fósturs. Serplulimab er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort serplulimab skiljist út í brjóstamjólki. Vitað er að IgG úr mönnum skilst út í brjóstamjólki fyrstu dagana eftir fæðingu, þéttin minnkar síðan fljótlega, því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti þennan skamma tíma. Eftir það má nota serplulimab meðan á brjóstagjöf stendur ef klínísk þörf er á.

### Frjósemi

Rannsóknir til að meta frjósemi hafa ekki verið gerðar. Áhrif serplulimabs á frjósemi karla og kvenna eru því ekki þekkt.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Serplulimab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna hugsanlegra aukaverkana, svo sem þreytu (sjá kafla 4.8), skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla þar til þeir eru vissir um að serplulimab hafi ekki neikvæð áhrif á þá.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggi serplulimabs í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum er byggt á gögnum frá 389 sjúklingum með ES-SCLC. Algengustu aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð (82,8%), hvítfrumnafæð (74,0%), blóðleysi (72,8%), blóðflagnafæð (56,0%), hárlos (54,2%), ógleði (36,2%), blóðfituhækkun (32,1%), minnkuð matarlyst (28,3%), blóðpróteinslækkun (25,4%) og blóðnatríumlækkun (25,4%).

Algengustu  $\geq 3$ . stigs aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð (65,3%), hvítfrumnafæð (33,7%), blóðflagnafæð (23,1%), blóðleysi (19,8%), blóðnatríumlækkun (10,0%) og eítílfumnafæð (5,1%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru blóðflagnafæð (9,3%), daufkyrningafæð (7,7%), hvítfrumnafæð (6,7%), lungnabólga (3,3%) og blóðsykurshækkun eða sykursýki (2,3%).

Algengustu ónæmistengdu aukaverkanirnar voru vanvirkur skjaldkirtill (13,1%), ofvirkur skjaldkirtill (10,8%), ónæmistengdar aukaverkanir í húð (7,5%), óeðlileg lifrarstarfsemi (4,1%), ónæmistengdur lungnasjúkdómur (3,1%), blóðleysi (2,8%), lasleiki (2,1%), blóðsykurshækkun eða sykursýki (1,8%), ónæmistengd ristilbólga (1,8%) og fækkun blóðflagna (1,5%).

Meðferð með serplulimabi var hætt vegna aukaverkana hjá 5,4% sjúklinga.

## Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu eru taldar upp eftir líffærakerfum og tíðni (sjá töflu 2). Nema annað sé tekið fram er tíðni aukaverkana byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem komu fram í Astrum-005 rannsókninni hjá 389 sjúklingum sem fengu serplulimab ásamt krabbameinslyfjameðferð í 22 vikur (miðgildi). Sjá upplýsingar um helstu einkenni sjúklinga í klínísku lykilrannsóknunum í kafla 5.1.

Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 2. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með HETRONIFLY\* í ASTRUM-005**

|                                               | Serplulimab ásamt carboplatini og etoposidi                                                                                |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> |                                                                                                                            |
| Mjög algengar                                 | lungnabólga <sup>a</sup>                                                                                                   |
| Algengar                                      | þvagfærasýking <sup>b</sup> , öndunarfærasýking <sup>c</sup>                                                               |
| Sjaldgæfar                                    | sýklasóttarlost, húðsýking, garnabólga af völdum sýkingar, varasýking, heilahimnu- og heilabólga af völdum herpessýkingar  |
| <b>Blóð og eitlar</b>                         |                                                                                                                            |
| Mjög algengar                                 | daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, eítílfrumnafæð                                                   |
| Algengar                                      | óeðlileg blóðstorkupróf <sup>d</sup> , kyrningafæð                                                                         |
| Sjaldgæfar                                    | eítílbólga                                                                                                                 |
| <b>Ónæmiskerfi</b>                            |                                                                                                                            |
| Algengar                                      | Innrennslistengd viðbrögð <sup>e</sup>                                                                                     |
| Sjaldgæfar                                    | bráðaofnæmi                                                                                                                |
| <b>Innkirtlar</b>                             |                                                                                                                            |
| Mjög algengar                                 | vanvirkni skjaldkirtils <sup>f</sup> , ofvirkni skjaldkirtils, blóðsykurshækkun eða sykursýki <sup>g</sup>                 |
| Algengar                                      | óeðlilegt skjaldkirtilspróf <sup>h</sup> , skjaldkirtilsbólga <sup>i</sup>                                                 |
| Sjaldgæfar                                    | nýrnahettubílin <sup>j</sup> , önnur skjaldkirtilsröskun <sup>k</sup> , barksteraofverkun <sup>l</sup> , heiladingulsbólga |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                   |                                                                                                                            |
| Mjög algengar                                 | blóðfituhækkun, minnkuð matarlyst, blóðpróteinlækkun, þvagsýrudreyri, ójafnvægi blóðsalta <sup>m</sup>                     |
| Algengar                                      | þyngdartap, blóðsykursfall                                                                                                 |
| Sjaldgæfar                                    | óeðlileg lípóprótein                                                                                                       |
| <b>Geðræn vandamál</b>                        |                                                                                                                            |
| Mjög algengar                                 | svefnleysi                                                                                                                 |
| <b>Taugakerfi</b>                             |                                                                                                                            |
| Algengar                                      | náladofi, höfuðverkur, sundl, úttaugakvilli <sup>n</sup>                                                                   |
| Sjaldgæfar                                    | ónæmismiðluð heilabólga <sup>o</sup> , svimi, taugaeiturhrif, hreyfitruflun                                                |

|                                                          |                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Augu</b>                                              |                                                                                                                                                                |
| Sjaldgæfar                                               | þokusýn                                                                                                                                                        |
| <b>Hjarta</b>                                            |                                                                                                                                                                |
| Mjög algengar                                            | takttruflanir <sup>p</sup>                                                                                                                                     |
| Algengar                                                 | skútahraðtaktur, leiðnitruflanir <sup>q</sup> , skútahægsláttur, hjartabilun <sup>r</sup> , hækkun NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide) |
| Sjaldgæfar                                               | hjartavöðvakvilli <sup>s</sup> , blóðþurrð í hjarta, vökví í gollurshúsi, aukið merki um drep í hjartavöðva, hjartavöðvabólga                                  |
| <b>Æðar</b>                                              |                                                                                                                                                                |
| Algengar                                                 | háþrýstingur, æðabólga <sup>t</sup>                                                                                                                            |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>                 |                                                                                                                                                                |
| Mjög algengar                                            | hósti                                                                                                                                                          |
| Algengar                                                 | millivefslungnabólga <sup>u</sup> , mæði, brjóstverkur                                                                                                         |
| <b>Meltingarfæri</b>                                     |                                                                                                                                                                |
| Mjög algengar                                            | ógleði, hægðatregða, kviðverkir, niðurgangur, uppköst                                                                                                          |
| Algengar                                                 | erfiðleikar við að kyngja, uppþemba, röskun í meltingarvegi <sup>v</sup> , munnbólga, meltingartruflanir                                                       |
| Sjaldgæfar                                               | munnþurrkur, garnabólga <sup>w</sup> , magabólga, ónæmismiðluð brisbólga, tannholdsblæðing                                                                     |
| <b>Lifur og gall</b>                                     |                                                                                                                                                                |
| Mjög algengar                                            | hækkun alanínamínótransferasa, hækkun aspartatamínótransferasa, hækkun gamma-glútamýltransferasa                                                               |
| Algengar                                                 | gallrauðadreyri, lifrarskemmd <sup>x</sup>                                                                                                                     |
| <b>Húð og undirhúð</b>                                   |                                                                                                                                                                |
| Mjög algengar                                            | útbrot <sup>y</sup> , hárlos                                                                                                                                   |
| Algengar                                                 | kláði, húðbólga <sup>z</sup> , ofsvitnun                                                                                                                       |
| Sjaldgæfar                                               | litabreytingar, sóri, húðþurrkur                                                                                                                               |
| <b>Stoðkerfi og bandvefur</b>                            |                                                                                                                                                                |
| Mjög algengar                                            | stoðkerfisverkir <sup>aa</sup>                                                                                                                                 |
| Algengar                                                 | liðverkir, verkir í útlimum, óþægindi í stoðkerfi <sup>bb</sup> ,                                                                                              |
| Sjaldgæfar                                               | sjálfsofnæmisvöðvabólga, liðbólga                                                                                                                              |
| Tíðni ekki þekkt                                         | vöðvabólga <sup>cc</sup>                                                                                                                                       |
| <b>Nýru og þvægfæri</b>                                  |                                                                                                                                                                |
| Algengar                                                 | hækkun á þvægefni í blóði, prótein í þvagi, blóðmiga, nýrnaskemmd <sup>dd</sup> , hækkun á kreatíníni í blóði, sykursmiga, hvít blóðkorn í þvagi               |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> |                                                                                                                                                                |
| Mjög algengar                                            | hiti, þróttleysi                                                                                                                                               |
| Algengar                                                 | þreyta, lasleiki, bjúgur <sup>ee</sup>                                                                                                                         |
| Sjaldgæfar                                               | kuldahrollur                                                                                                                                                   |

| Rannsóknaniðurstöður |                                                                          |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Mjög algengar        | hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði                                    |
| Algengar             | hækkun vöðvarauða í blóði, hækkun kreatínínasa í blóði, hækkun troponíns |

\* Tíðni aukaverkana sem koma fram koma í töflu 2 er ekki hægt að rekja til HETRONIFLY eingöngu, undirliggjandi sjúkdómur eða önnur lyf sem eru notuð samhliða geta einnig átt hlut að máli.

Eftirfarandi hugtök tákna flokk tengdra tilvika sem lýsa sjúkdómsástandi frekar en stöku tilviki:

- a. Felur í sér lungnabólgu, sveppalungnabólgu.
- b. Felur í sér þvagfærasýkingu, einkennalaus bakteríumigu.
- c. Felur í sér sýkingu í efri hluta öndunarveg, kok- og eitlubólgu, eitlubólgu.
- d. Felur í sér lengingu á virkjuðum þromboplastíntíma, virkjaðan þromboplastíntíma, styttingu á virkjuðum þromboplastíntíma, lækkun á INR (international normalised ratio), hækkun á gildi prótrombíns.
- e. Felur í sér lyfjaofnæmi, innrennslistengd viðbrögð.
- f. Felur í sér vanvirkni skjaldkirtils, hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, lækkun óbundins týroxíns, miðlæga vanvirkni skjaldkirtils, lækkun á tríjóðtýróníni.
- g. Felur í sér blóðsykurshækkun, sykursýki, ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, hækkun ketóna í blóði, skert sykurból, ketónblóðsýringu.
- h. Felur í sér lækkun á skjaldkirtilsörvandi hormóni í blóði, hækkun á tríjóðtýróníni, jákvætt mótefni gegn skjaldkirtli, hækkun á týróglóbúlíni, hækkun á týroxíni.
- i. Felur í sér skjaldkirtilsröskun, skjaldkirtilsbólgu.
- j. Felur í sér nýrnahettubílu, minnkað kortísól.
- k. Felur í sér alvarlega sjúkdóma utan skjaldkirtils (euthyroid sick syndrome), frávik við ómskoðun á skjaldkirtli.
- l. Felur í sér kortísólhækkun, barksteraofverkun.
- m. Felur í sér blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðklóríðlækkun, blóðfosfathækkun, blóðkalíumhækkun, blóðmagnesiúmhækkun, blóðkalsíumhækkun.
- n. Felur í sér útlægan taugakvilla, útlægan skynhreyfitaugakvilli, ónæmismiðlaðan taugakvilla \*\*.
- o. Felur í sér ónæmismiðlaða heilabólgu, sjálfsofnæmisheilabólgu.
- p. Felur í sér aukaslög ofan slegla, ofanslegilshraðtakt, takttruflanir, aukaslög frá sleglum, takttruflanir ofan slegils, gáttatif, gáttahraðtakt, hægláttartruflanir, snemmkomið endurskautunarheilkenni, sleglatakttruflanir, lengingu QT bils á hjartalínuriti, óeðlilega endurskautun í hjartalínuriti, óeðlileg T-bylgja á hjartalínuriti
- q. Felur í sér fyrstu gráðu gáttasleglarofs, hægra greinrof, lengingu á leiðnitíma gátta, vinstra greinrof, innansleglaleiðslutruflun.
- r. Felur í sér hjartabilun, bráða hjartabilun, vinstri slegilsbilun.
- s. Felur í sér hjartavöðvakvilla, efnaskiptahjartavöðvakvilla.
- t. Felur í sér bláæðabólgu, yfirborðslæga bláæðabólgu.
- u. Felur í sér ónæmismiðlaðan lungnasjúkdóm, millivefslungnabólgu, millivefslungnasjúkdóm.
- v. Felur í sér blæðingu í meltingarvegi, röskun í meltingarvegi, blæðingu í neðri hluta meltingarveg.
- w. Felur í sér garnabólgu, ónæmismiðlaða garna- og ristilbólgu \*\*.
- x. Felur í sér óeðlilega lifrarsarfsemi, lifrarskemmd af völdum lyfja, lifrarskemmd, ónæmismiðlaða lifrarbólgu, ónæmismiðlaða lifrarröskun \*\*, lifrabilun \*\*.
- y. Felur í sér útbrot, dröfnuörðuútbrot, exem, lyfjaútbrot, roðapöt, eiturvekanir á húð.
- z. Felur í sér sjálfsofnæmishúðbólgu, húðbólgu, ofnæmishúðbólgu, blöðruhúðbólgu, flösuþref.
- aa. Felur í sér bakverk, vöðvaverk, stoðkerfisverk í brjósti, verki í mænu, hálsverk.
- bb. Felur í sér vöðvamáttleysi, óþægindi í stoðkerfi.
- cc. Felur í sér vöðvabólgu \*\*, ónæmismiðlaða vöðvabólgu \*\*.
- dd. Felur í sér bráðan nýrnaskaða, nýrnabilun, skerta nýrnarsarfsemi, nýraskemmd.
- ee. Felur í sér bjúg í andliti, bjúg á útlimum, þrota í útlimum, þrota, þrota í andliti.

\*\* Tilvik eftir markaðssetningu.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Serplulimab tengist ónæmistengdum aukaverkunum. Upplýsingar um eftirfarandi ónæmistengdar aukaverkanir eru byggðar á 1.172 sjúklingum sem fengu serplulimab einlyfjameðferð (n=263) eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum (n=909) í átta skömmtum (0,3, 1, 3, 10 mg/kg á 2 vikna fresti, 4,5 mg/kg á 3 vikna fresti, 200 mg á 2 vikna fresti, 300 mg á 3 vikna fresti eða 400 mg á 4 vikna fresti) í átta klínískum rannsóknum. Leiðbeiningum um meðhöndlun þessara aukaverkana er lýst í köflum 4.2 og 4.4.

### Ónæmistengdur lungnasjúkdómur

Ónæmistengdur lungnasjúkdómur kom fram hjá 3,5% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,9% sjúklinga, 4. stigs hjá 0,1% og 5. stigs hjá 0,3% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 3,25 mánuðir (bil: 0,03-34,53 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 1,91 mánuður (bil: 0,26-13,34 mánuðir). 1,6% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Ónæmistengdur lungnasjúkdómur leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 1,0% sjúklinga.

### Ónæmistengd ristilbólga

Ónæmistengd ristilbólga kom fram hjá 2,4% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,6% sjúklinga og 5. stigs hjá 0,1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 3,01 mánuðir (bil: 0,03-20,11 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 0,43 mánuðir (bil: 0,03-4,40 mánuðir). 0,5% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Ónæmistengd ristilbólga leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,3% sjúklinga.

### Ónæmistengd lifrabólga

Lifrabólga kom fram hjá 0,7% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,3% sjúklinga og 4. stigs hjá 0,2% sjúklinga og 5. stigs hjá 0,2% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 2,48 mánuðir (bil: 0,43-6,60 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 0,95 mánuðir (bil: 0,53-1,51 mánuður). 0,2% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Lifrabólga leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,3% sjúklinga. Óeðlileg lifrarstarfsemi kom fram hjá 4,5% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 1,0% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 1,51 mánuður (bil: 0,07-29,73 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 1,41 mánuður (bil: 0,26-17,54 mánuðir). 0,3% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Óeðlileg lifrarstarfsemi leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,3% sjúklinga.

### Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna kom fram hjá 2,4% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,3% sjúklinga og 4. stigs hjá 0,1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 2,78 mánuðir (bil: 0,23-17,28 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 1,12 mánuðir (bil: 0,13-5,32 mánuðir). 0,2% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,2% sjúklinga.

### Ónæmistengdir innkirtlakvillar

#### *Vanvirkni skjaldkirtils*

Vanvirkni skjaldkirtils kom fram hjá 11,2% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 3,84 mánuðir (bil: 0,62-34,10 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 2,76 mánuðir (bil: 0,53-7,49 mánuðir). 5,9% sjúklinga fengu uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum. Enginn sjúklingur hætti notkun serplulimabs vegna vanvirkni skjaldkirtils.

#### *Ofvirkni skjaldkirtils*

Ofvirkni skjaldkirtils kom fram hjá 6,3% sjúklinga og ekki var um  $\geq 3$ . stigs ofvirkni skjaldkirtils að ræða. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 1,79 mánuðir (bil: 0,69-31,18 mánuðir).

Miðgildi varanleika aukaverkunar var 1,41 mánuður (bil: 0,07-4,21 mánuður). Enginn sjúklingur hætti notkun serplulimabs vegna ofvirkni skjaldkirtils.

#### *Skjaldkirtilsbólga*

Skjaldkirtilsbólga kom fram hjá 0,7% sjúklinga og engin tilvik voru um skjaldkirtilsbólgu af  $\geq 3$ . stigi. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 5,65 mánuðir (bil: 1,94-13,50 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 5,93 mánuðir (bil: 0,56-11,30 mánuðir). 0,2% sjúklinga fengu uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormónum. Enginn sjúklingur hætti notkun serplulimabs vegna skjaldkirtilsbólgu.

#### *Nýrnahetturöskun*

Nýrnahetturöskun kom fram hjá 0,3% sjúklinga sem í öllum tilvikum var af 2. stigi. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 5,78 mánuðir (bil: 5,75-6,93 mánuðir). Enginn sjúklingur hætti notkun serplulimabs vegna nýrnahetturöskunar.

#### *Heiladingulsröskun*

Heiladingulsröskun kom fram hjá 0,9% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,2% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 6,97 mánuðir (bil: 1,41-20,53 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 2,43 mánuðir. 0,3% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Heiladingulsröskun leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,2% sjúklinga.

#### *Sykursýki/blóðsykurshækkun*

Sykursýki/blóðsykurshækkun kom fram hjá 1,0% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,5% sjúklinga og 4. stigs hjá 0,1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 4,09 mánuðir (bil: 0,69-11,10 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 2,96 mánuðir. 0,6% sjúklinga fengu uppbótarmeðferð með insúlíni. Sykursýki/blóðsykurshækkun leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,1% sjúklinga.

#### Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð komu fram hjá 8,7% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,8% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 2,10 mánuðir (bil: 0,03-30,52 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 0,82 mánuðir (bil: 0,07-12,39 mánuðir). 1,4% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Ónæmistengdar aukaverkanir í húð leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 0,4% sjúklinga.

#### Ónæmistengd brisbólga

Ónæmistengd brisbólga kom fram hjá 1,1% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,3% sjúklinga og 4. stigs hjá 0,2% sjúklinga og 5. stigs hjá 0,1 % sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 2,30 mánuðir (bil: 0,23-12,42 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 0,76 mánuðir (bil: 0,16-10,12 mánuðir). 0,2% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Ónæmistengd brisbólga leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,2% sjúklinga.

#### Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Ónæmistengd hjartavöðvabólga kom fram hjá 0,6% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,2% sjúklinga og 5. stigs hjá 0,1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 1,87 mánuðir (bil: 0,26-25,36 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 0,89 mánuðir (bil: 0,72-4,57 mánuðir). 0,3% sjúklinga fengu háskammtameðferð með barksterum. Ónæmistengd hjartavöðvabólga leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,2% sjúklinga.

#### Ónæmistengd æðahjúpsbólga

Ónæmistengd æðahjúpsbólga kom fram hjá 0,1% sjúklinga, sem var 1. stigs. Tíminn þar til aukaverkunin kom fram var 6,90 mánuðir. Tímalengd ónæmistengdrar æðahjúpsbólgu var 1,35 mánuðir. Aukaverkunin gekk til baka hjá sjúklingnum.

### Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Aðrar klínískt marktækar ónæmistengdar aukaverkanir, sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu serplulimab voru eftirfarandi. Greint var frá alvarlegum eða banvænum tilvikum vegna sumra þessara aukaverkana.

*Blóð og eitlar:* blóðleysi, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.

*Taugakerfi:* sundl, ónæmismiðluð heilabólga, úttaugakvilli.

*Augu:* þokusýn.

*Hjarta/æðar:* brátt kransæðaheilkenni, hjartadrep, bráð hjartabilun, eituráhrif á hjarta, aukning á trópóníni.

*Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:* mæði, langvinn lungnateppa, öndunarbílun.

*Meltingarferi:* sár í munni, uppköst, endaparmsbólga.

*Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:* þróttleysi, þreyta, hiti.

*Annað:* felmtursröskun, eyrnasuð, bráð gallrásarbólga, sýklasótt, minnkað kortisol, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, ójafnvægi blóðsalta.

### Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 1,4% sjúklinga, þ.m.t. 3. stigs hjá 0,2% sjúklinga og 4. stigs hjá 0,1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til aukaverkunin kom fram var 1,02 mánuðir (bil: 0,03-9,86 mánuðir). Miðgildi varanleika aukaverkunar var 0,07 mánuðir (bil: 0,03-0,53 mánuðir). Enginn sjúklingur hætti meðferð með serplulimabi vegna innrennslistengdra viðbragða.

### Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Hlutfall sjúklinga með breytingu frá upphafsgildi í  $\geq 3$ . stigs frávik á rannsóknaniðurstöðum var eftirfarandi: 0,6% vegna fækkunar blóðflagna, 0,4% vegna fækkunar daufkyrninga, 0,3% vegna hækkunar kreatínínasa í blóði, 0,2% vegna fækkunar hvíttra blóðkorna, 0,1% vegna hækkunar laktatdehýdrógenasa í blóði og 0,1% vegna hækkunar kólesteróls í blóði.

### Aldraðir

Ekki var greint frá heildarmun á öryggi hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) og yngri sjúklingum. Upplýsingar um sjúklinga  $\geq 75$  ára eru of takmarkaðar til að hægt sé að draga ályktanir hjá þessum hóp.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af lyfinu. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Við ofskömmtun á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð við einkennum tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, Pd-1/pdl-1 blokkar, ATC-flokkur: L01FF12.

#### Verkunarháttur

Serplulimab (HLX10) er mannaðlagð einstofna IgG4 mótefni sem binst PD-1 viðtakanum og hindrar samspil hans við bindlana PD-L1 og PD-L2. PD-1 viðtakinn er neikvæður stillir á virkni T-frumna sem sýnt hefur verið fram á að taki þátt í stjórnun ónæmissvörunar T-frumna. Aðkoma PD-1 við PD-L1 og PD-L2 bindlana, sem eru tjáðir í frumum sem sýna mótefnavaka og geta verið tjáðir af æxlum eða öðrum frumum í örumhverfi æxlisins, hamlar T-frumufjölgun og frumuboðaseytingu. Serplulimab eykur svörun T-frumna, þ.m.t. andæxlissvörun, með því að hindra PD-1 bindingu við PD-L1 og PD-L2 bindla.

PD-1 viðtakanýting útlægra T-frumna og losunargeta interleukin-2 (IL-2) *in vitro* var rannsökuð í 1. stigs rannsókn sem tók til 29 kínverskra sjúklinga með langt gengið fast æxli sem fengu inndælingu með stökum og endurteknum skömmtum (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) af serplulimabi. Niðurstaðan sýndi að serplulimab gat viðhaldið stöðugu mettunarástandi viðtaka og viðvarandi starfrænni hömlun við skammta á bilinu 0,3 mg/kg til 10 mg/kg á 2 vikna fresti.

#### Verkun og öryggi

Verkun serplulimabs í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum (carboplatini ásamt etoposidi) sem fyrstavalmeðferð við ES-SCLC var metin í ASTRUM-005 rannsókninni (NCT04063163), 3. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsvæða klínískri rannsókn. Aðalendapunktur verkunar var heildarlífur (OS). Aukaendapunktur verkunar voru lífun án versunar sjúkdóms (PFS), hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og lengd svörunar (DOR) samkvæmt mati IRRC (óháð umsagnarnefndar geislagreiningar) og rannsakanda byggt á RECIST 1.1. Greining á aðalendapunkti var gerð 25 og 33 mánuðum frá upphafi klínísku rannsóknarinnar. Meðferðaráætlun rannsóknarinnar var afblinduð eftir frumgreininguna.

Rannsóknin náði til fullorðinna sjúklinga (18 ára eða eldri) með ES-SCLC samkvæmt VALG (Veterans Administration Lung Study Group) sem höfðu ekki fengið altæka meðferð og voru með ECOG færnis skor 0 eða 1. Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi, virkan sjálfsofnæmissjúkdóm, höfðu fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan 14 daga fyrir fyrsta skammt.

Alls tóku 585 sjúklingar þátt og var þeim slembiraðað (2:1) til að fá eina af þeim meðferðum sem lýst er í töflu 3. Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu (neikvætt: æxlislutfall [TPS] < 1%, jákvætt: TPS ≥ 1%, eða ekki hægt að meta/ekki tiltækt, mælt með PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit), meinvörpum í heila (já eða nei) og aldri (≥ 65 ára eða < 65 ára).

**Tafla 3. Meðferð með gjöf í bláæð**

| Meðferð | Upphaf meðferðar<br>(Fjórar 21 dags lotur)                                                                                                 | Viðhaldsmeðferð<br>(21 dags lotur)   |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| A       | Serplulimab (4,5 mg/kg) <sup>a</sup> + carboplatin (AUC=5, allt að 750 mg) <sup>b</sup> + etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> | Serplulimab (4,5 mg/kg) <sup>a</sup> |
| B       | Lyfleysa + carboplatin (AUC=5, allt að 750 mg) <sup>b</sup> + etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>                             | Lyfleysa                             |

a. Serplulimab var gefið þar til sjúkdómurinn ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram.

b. Carboplatin og etoposid var gefið þar til 4 lotum var lokið, eða sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram, hvort sem kom á undan.

c. Etoposid var gefið á 1., 2. og 3. degi hverrar lotu.

Jafnvægi var á upphafseinkennum meðferðarhópanna. Af þeim sjúklingum sem tóku þátt voru 68,5% asískir (401 sjúklingur) og 31,5% voru ekki asískir (184 sjúklingar), sem allir voru hvítir. Miðgildi aldurs var 62 ár (bil: 28-83) með 39,3% sjúklinga  $\geq 65$  ára og 1,9% sjúklinga  $\geq 75$  ára. 82,2% sjúklinga voru karlar. Upphafsfærniskor ECOG var 0 (17,6%) eða 1 (82,4%). 16,9% sjúklinga voru PD-L1 jákvæðir (TPS  $\geq 1\%$ ). 13,3% sjúklinga höfðu sögu um meinvörp í heila.

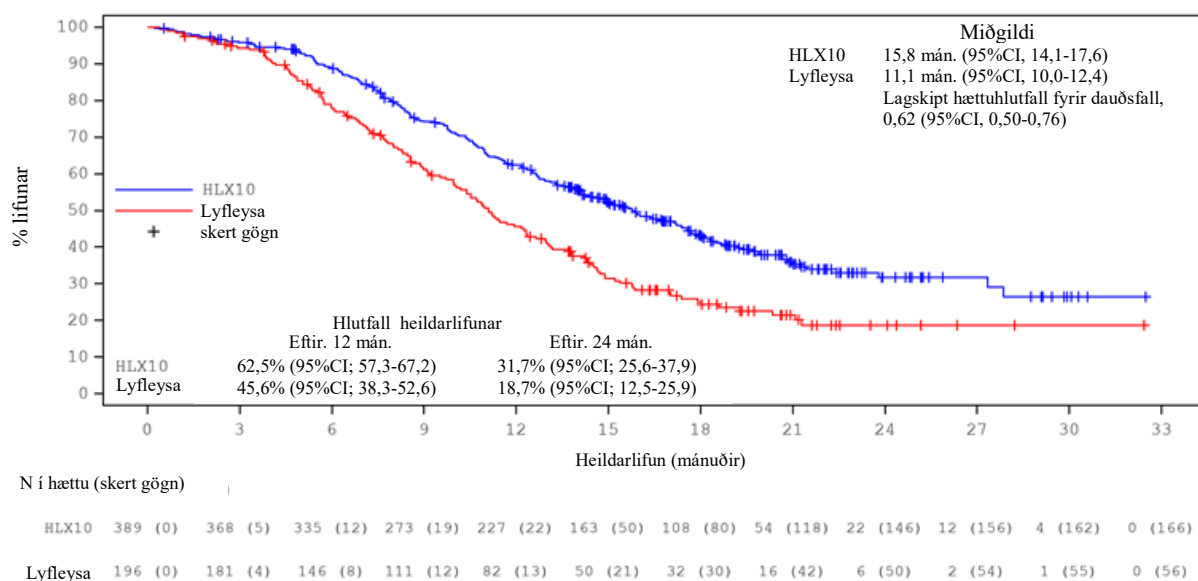
Við lok milligreiningar 22. október 2021 þegar 66% af fyrirframskilgreindum tilvikum heildarlifunar komu fram (skilgreind sem um það bil 226, raunveruleg tilvik heildarlifunar 246) var miðgildi eftirfylgni lifunar 12,3 mánuðir. Niðurstöður fyrir OS, PFS og ORR úr milligreiningunni eru teknar saman í töflu 4.

**Tafla 4. Upplýsingar um verkun í frumgreiningunni (lokadagur gagnasöfnunar: 22. október 2021)**

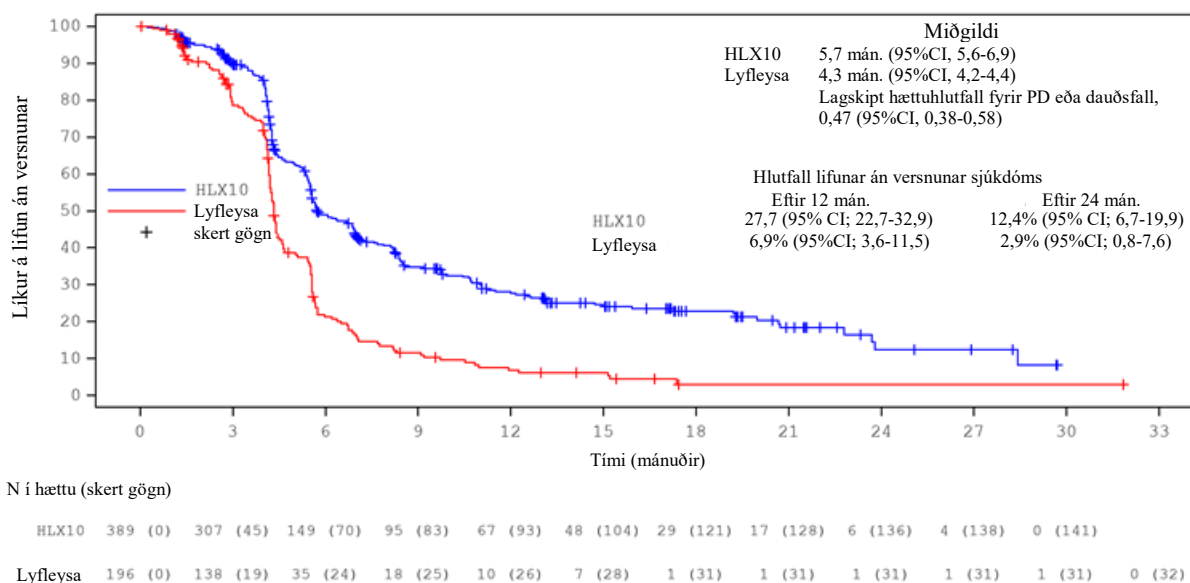
|                                |                                       | Hópur A<br>(serplulimab + carboplatin +<br>etoposid) | Hópur B<br>(lyfleysa + carboplatin +<br>etoposid) |
|--------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Fjöldi sjúklinga               |                                       | 389                                                  | 196                                               |
| Aðalendapunktur                |                                       |                                                      |                                                   |
| OS                             | Fjöldi sjúklinga með tilvik,<br>n (%) | 146 (37,5%)                                          | 100 (51,0%)                                       |
|                                | Miðgildi OS (mánuðir)                 | 15,4                                                 | 10,9                                              |
|                                | Hættuhlutfall (95% CI)                | 0,63 (0,49-0,82)                                     |                                                   |
|                                | p-gildi                               | < 0,001                                              |                                                   |
| Aukaendapunktur                |                                       |                                                      |                                                   |
| PFS<br>IRRC skv.<br>RECIST 1.1 | Miðgildi PFS (mánuðir)                | 5,7                                                  | 4,3                                               |
|                                | Hættuhlutfall (95% CI)                | 0,48 (0,38-0,59)                                     |                                                   |
| Staðfest<br>ORR                | (%)                                   | 67,4%                                                | 58,7%                                             |
| Miðgildi<br>DOR                | Mánuðir (95% CI)                      | 5,8 (5,2-7,5)                                        | 4,1 (3,0-4,2)                                     |

Uppfærð greining eftir afblindun með lengri eftirfylgni (miðgildi: 19,7 mánuðir) var gerð fyrir lokadagsetningu 13. júní 2022 þegar 100% af fyrirframskilgreindum tilvikum heildarlifunar komu fram (skilgreind sem um það bil 342, raunveruleg tilvik heildarlifunar 363). Miðgildi heildarlifunar var 15,8 mánuðir í serplulimab hópnum og 11,1 mánuður í lyfleysuhópnum. Lagskipt hættuhlutfall (95% CI) var 0,62 (0,50; 0,76). Miðgildi PFS samkvæmt IRRC byggt á RECIST 1.1 var 5,7 mánuðir í serplulimab hópnum og 4,3 mánuðir í lyfleysuhópnum, með lagskipt hættuhlutfall (95% CI) 0,47 (0,38; 0,58). Verkunarniðurstöður lokagreiningar voru í samræmi við frumgreininguna. Kaplan-Meier gröf fyrir OS og PFS lokagreiningu eru sýnd á myndum 1 og 2.

**Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) við uppfærða greiningu (lokadagur gagnasöfnunar: 13. júní 2022)**



**Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar (RECIST 1.1) samkvæmt IRRC hjá þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (ITT) við uppfærða greiningu (lokadagur gagnasöfnunar: 13. júní 2022)**



## Óæmissvörun

Óæmissvörun serplulimabs var metin hjá 389 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með serplulimabi í skammtinum 4,5 mg/kg á 3 vikna fresti í ASTRUM-005 rannsókninni. Sjö sjúklingar (1,8%) voru ADA jákvæðir í hverri heimsókn, af þeim voru 6 sjúklingar (1,5%) meðferðartengt ADA jákvæðir, skilgreint sem að minnsta kosti einn ADA jákvæður eftir upphafsgildi.

Í HLX10-001 rannsókninni um auka skammta og stækkun skammta, kom ADA fram hjá 13 af 66 sjúklingum (19,7%).

Hlutleysandi mótefni sáust í hvorugri lykilrannsóknunum. Engar vísbendingar sáust um áhrif ADA á lyfjahvörf, verkun eða öryggi. Hins vegar eru gögn enn takmörkuð.

## Aldraðir sjúklingar

Í ASTRUM-005 rannsókninni voru 153 af 389 sjúklingum í serplulimab hópnum hjá heildarþýðinu (39,3%)  $\geq 65$  ára. Enginn heildarmunur á verkun kom fram hjá öldruðum og yngri sjúklingum.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á serplulimabi hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini (af smáfrumugerð og lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf serplulimabs voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem náði til 1.144 sjúklinga með lungnakrabbamein (þ.m.t. ES-SCLC) og aðrar krabbameinsgerðir fastra æxla í 8 rannsóknum. Sjúklingarnir fengu serplulimab í bláæð sem einlyfjameðferð eða samsetta meðferð með skömmum á bilinu 0,3 til 10 mg/kg á 2 vikna fresti, 4,5 mg/kg á 3 vikna fresti, 200 mg á 2 vikna fresti, 300 mg á 3 vikna fresti og 400 mg á 4 vikna fresti. Lyfjahvörfum var lýst með tveggja hólfa líkani með tímaháðri úthreinsun. Breytileiki milli einstaklinga (frávíksstuðull, CV) á upphafsúthreinsun og miðlægu dreifingarrúmmáli (Vc) var 25,8% og 15,4%. Meðaltal (CV) lægsta styrks við jafnvægi í ASTRUM-005 rannsókninni var 62,5 µg/ml (36,3%).

## Frásog

Serplulimab er gefið með innrennsli í bláæð og aðgengi er því tafarlaust og algjört. Aðrar aðferðir við lyfjagjöf hafa ekki verið rannsakaðar.

## Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er dreifingarrúmmál serplulimabs um það bil 5,73 lítrar.

## Umbrot

Umbrotsferli serplulimabs hefur ekki verið skilgreint. Gert er ráð fyrir að serplulimab sundrist í lítil peptíð og aminosýrur samkvæmt almennum niðurbrotsferlum próteina.

## Brotthvarf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er úthreinsun serplulimabs eftir fyrsta skammtinn 0,225 l/dag. Úthreinsun minnkar með tímanum að hámarki um 30,5% (CV 26,3%) og það tekur 106 daga að ná helmingi hámarksáhrifa. Helmingunartími við jafnvægi er um það bil 24,3 dagar.

## Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf serplulimabs voru línuleg á skammtabilinu 0,3 til 10 mg/kg á 2 vikna fresti (þ.m.t. fastir 200 mg skammtar á 2 vikna fresti, 300 mg á 3 vikna fresti og 400 mg á 4 vikna fresti) eftir staka og endurtekna skammta.

## Sérstakir hópar

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar hjá ákveðnum hópum. Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti ekki til þess að munur væri á altækri heildarúthreinsun serplulimabs miðað við aldur (23-83 ára), kynþátt (n=247 hvítir og n=895 asískir) og ECOG færnis skor (0 eða 1). Úthreinsun serplulimabs jókst með aukinni líkamsþyngd.

### Skert nýrnastarfsemi

Kreatínín eða kreatínínúthreinsun (CRCL) (Cockcroft Gault) hafði engin áhrif á úthreinsun serplulimabs samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta (CRCL=60-89 ml/mín.; n=448), meðalskerta (CRCL=30-59 ml/mín.; n=102) og verulega skerta nýrnastarfsemi (CRCL=15-29 ml/mín.; n=1) og eðlilega nýrnastarfsemi (CRCL ≥ 90 ml/mín., n=591). Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi til að hægt sé að ráðleggja skammta (sjá kafla 4.2).

### Skert lifrarstarfsemi

ALAT, ASAT eða heildargallrauði hafði engin áhrif á úthreinsun serplulimabs samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta (gallrauði ≤ ULN og ASAT > ULN eða gallrauði > 1 til  $1,5 \times$  ULN og hvaða ASAT sem er; n=176) og meðalskerta lifrarstarfsemi (gallrauði >  $1,5$  til  $3 \times$  ULN og hvaða ASAT sem er; n=2) og eðlilega lifrarstarfsemi (gallrauði ≤ ULN og ASAT ≤ ULN; n=956). Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með meðalskerta lifrarstarfsemi til að hægt sé að ráðleggja skammta. Serplulimab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (gallrauði >  $3 \times$  ULN og hvaða ASAT sem er) (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum sem fengu skammta í allt að 31 viku var há tíðni lyfjafræðitengdra einkjarna frumuíferðar í æðuflækju í heila við 100 mg/kg. Mörk án skaðlegra áhrifa (NOAEL) í þessari rannsókn á eiturverkunum sem stóð í 31 viku voru 50 mg/kg/viku, sem var 36 föld útsetning (reiknuð samkvæmt AUC<sub>0-t</sub>) hjá mönnum við 3 mg/kg skammt á 2 vikna fresti.

### Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar.

PD-1/PD-L1 ferlið er talið eiga þátt í að viðhalda þoli gagnvart fóstroinu alla meðgönguna. Sýnt hefur verið fram á í meðgöngumúsalíkönunum að blokkun PD L1 boða truflar þol gagnvart fóstroinu og leiðir til aukins fósturmissis.

Tvö and- PD-L1 einstofna mótefni voru metin hjá cynomolgus öpum með tilliti til eiturverkana á æxlun og þroska og reyndust valda fyrirmálsfæðingu, fósturmissi og dauða fyrirmálsafkvæma þegar þau voru gefin fangfullum öpum.

Þess vegna felur hugsanleg áhætta við gjöf serplulimabs á meðgöngu m.a. í sér aukna tíðni fósturláta eða andvana fæðinga. Byggt á verkunarhætti getur útsetning fósturs fyrir serplulimabi aukið hættu á ónæmismiðluðum röskunum eða breytt eðlilegri ónæmissvörun og ónæmistengdum röskunum sem hafa verið tilkynntar hjá PD-1 genasviptum músunum.

### Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta eiturverkanir á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif serplulimabs.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat  
Natríumsítrat (E331)  
Natríumklóríð  
Mannítól (E421)  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar, nema þau sem nefnd eru í kafla 6.6. HETRONIFLY skal ekki gefa samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennisslöngu.

### 6.3 Geymslupól

#### Órofið hettuglas

3 ár.

#### Þynnt lausn

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir þynningu. Þynnta lausnin má ekki frjósa. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður áður en lyfið er notað á ábyrgð notanda og geymslutími á ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. geta falið í sér allt að 6 klst. við stofuhita ( $\leq 25^\circ\text{C}$ ). Ef geymt í kæli verða hettuglösín og/eða innrennislispokarnir að ná stofuhita fyrir notkun.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml af þykkni í 10 ml glæru hettuglasi úr gleri af gerð I með gúmmítappa úr klóróbútýli og ál-plasthettu, sem innihalda 100 mg af serplulimabi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

#### Undirbúningur og lyfjagjöf

- Tryggja skal smitgát við undirbúning innrennslis.
- Ekki hrista hettuglasið.
- Látið hettuglasið ná stofuhita (við eða undir 25°C).
- Skoðið lyfið með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur áður en það er gefið. Þykknið er litlaus eða gulleit, tær eða örlítið ópallýsandi lausn. Fargið hettuglasinu ef sýnilegar agnir sjást.
- Staðfestið skammt lyfsins og reiknið út nauðsynlegt magn af HETRONIFLY.

- Dragið upp það magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem samsvarar magni innrennslislyfsins úr innrennslispokanum með sæfðri sprautu og fargið.
- Notið sprautu til að draga upp nauðsynlegt magn af HETRONIFLY úr hettuglasinu og sprautið því í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til að útbúa þynnta lausn með endanlegum styrkleika á bilinu 1,0 til 8,0 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfja henni varlega.
- Gefið innrennslislausnina í bláæð með því að nota sæfða 0,2 til 5,0 µm innbyggða (in-line) eða viðbætta síu, án sótthitavalda og með litla próteinbindingu
- Stillið upphaflegan innrennslishraða í 100 ml á klukkustund (mælt er með 25 dropum á mínútu). Hægt er að breyta innrennslishraða ef innrennslitengd viðbrögð koma fram (sjá kafla 4.2). Ef engar innrennslitengdar aukaverkanir koma fram í fyrsta innrennslinu má stytta tímalengd síðari lyfjagjafar í 30 mínútur (± 10 mínútur).
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir þynningu. Þynnta lausnin má ekki frjósa. Ef hún er ekki notuð strax má geyma þynntu lausnina í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. geta falið í sér allt að 6 klst. við stofuhita ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ). Ef geymt í kæli verða hettuglösin og/eða innrennslispokarnir að ná stofuhita fyrir notkun (sjá kafla 6.3).
- Í lok innrennslis er innrennslisslangan skoluð með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) í samræmi við venjubundið verklag sjúkrahússins.
- Gefið ekki önnur lyf samhliða í gegnum sömu innrennslisslöngu.
- Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti nafn og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti í sjúkraskrána.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1870/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu: 03 febrúar 2025

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.  
(Building D) Block 1  
Nr. 1289 Yishan Road  
Xuhui District, Shanghai  
Kína

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem HETRONIFLY er markaðssett fái allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem nota HETRONIFLY fræðsluefni fyrir sjúklinga.

- **Samsetning fræðsluefnispakka:**

- Samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðill (verður aðgengilegt)
- Sjúklingakort

- **Áhætta sem fellur undir fræðsluefnið:**

- Ónæmistengdar aukaverkanir
- Veruleg innrennslisviðbrögð

Fræðsluefnið inniheldur upplýsingar um teikn og einkenni ónæmistengdra aukaverkana og innrennslitengdra viðbragða, sem og leiðbeiningar um mikilvægi eftirlits með sjúklingum og klíniska meðferð þessara tilvika. Efninu verður dreift til viðeigandi heilbrigðisstarfsmanna sem pakka og sjúklingar fá fræðsluefni hjá heilbrigðisstarfsmanni.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

HETRONIFLY 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
serplulimab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 10 mg af serplulimabi.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumklóríð, mannítól, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

100 mg/10 ml

1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Hristið ekki.

Eingöngu einnota.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/24/1870/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

HETRONIFLY 10 mg/ml sæft þykkni  
serplulimab  
i.v. notkun eftir þynningu

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDA EININGA**

100 mg/10 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### HETRONIFLY 10 mg/ml innrennslisþykki, lausn serplulimab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að hafa sjúklingakortið meðferðis meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Hetronifly og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hetronifly
3. Hvernig gefa á Hetronifly
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hetronifly
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Hetronifly og við hverju það er notað

Hetronifly er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið serplulimab. Það er einstofna mótefni, tegund próteins sem er hannað til að þekkja og festa sig við tiltekinn stað í líkamanum sem kallast PD-1 viðtaki sem er að finna á yfirborði T- og B-frumna (tegundir hvítra blóðkorna sem mynda hluta ónæmiskerfisins, náttúrulegar varnir líkamans). Þegar PD-1 er virkjað af krabbameinsfrumum getur það slökkt á virkni T-frumna. Með því að hindra PD-1 kemur Hetronifly í veg fyrir að það slökkni á T-frumunum sem hjálpar ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

Hetronifly er notað til að meðhöndla fullorðna með tegund lungnakrabbameins sem kallast útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (ES-SCLC). Það er notað þegar krabbameinið:

- hefur dreift sér innan lungnanna (eða til annarra líkamshluta) og
- hefur ekki verið meðhöndlað áður.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um verkun Hetronifly eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað handa þér.

Hetronifly verður gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð. Það er mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðla fyrir önnur krabbameinslyf sem þú gætir verið að fá. Leitaðu til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um þessi lyf.

### 2. Áður en byrjað er að nota Hetronifly

#### Ekki má nota Hetronifly

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir serplulimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins.

Ef þú ert ekki viss um hvort þú sért með ofnæmi skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Hetronifly.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þér er gefið Hetronifly ef þú:

- ert með sjálfsofnæmissjúkdóm (sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið ræðst á eigin frumur)
- ert með lifrarkvilla
- ert með nýrnaskemmdir
- ert með lungnasjúkdóm eða öndunarerfiðleika
- hefur gengist undir líffæraígræðslu
- hefur fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum krabbameinslyfjum sem verka á sama hátt (meðferð með einstofna mótefnum)

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við læknum áður en þér er gefið Hetronifly.

Þegar þér er gefið Hetronifly getur þú fengið alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 4).

Ef þú ert með einhvern af eftirfarandi kvillum skaltu tafarlaust hafa samband við læknum. Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf sem koma í veg fyrir alvarlegri fylgikvilla og til að draga úr einkennum. Læknirinn gæti seinkað næsta skammti af Hetronifly eða stöðvað meðferð með Hetronifly.

**Þú skalt tafarlaust ræða við læknum** ef einhver eftirfarandi einkenni koma fram:

- bólga í lungum: einkenni geta verið nýtilkominn eða versnandi hósti, mæði eða brjóstverkur
- bólga í lifur og gallrás: einkenni geta verið ógleði eða uppköst, minni svengdartilfinning, verkur hægra megin í kvið, gul húð eða augnhvíta, syfja, dökkt þvag eða blæðing eða marbletti koma auðveldar fram en venjulega
- bólga í þörmum: einkennin geta verið niðurgangur eða tíðari hægðir en venjulega eða svartar, tjörukenndar eða klístraðar með blóði eða slími, slæmir kviðverkir eða eymsli
- bólga í nýrum: meðal einkenna geta verið minnkað þvagmagn
- bólga í húð: einkenni geta m.a. verið útbrot, kláði, blöðrur eða sár í munni eða á öðru röku yfirborði
- bólgur kirtlar (einkum skjaldkirtill, nýrnahettur, heiladingull og bris): meðal einkenna geta verið hraður hjartsláttur, mikil þreyta, þyngdaraukning eða þyngdartap, sundl eða yfirlið, hárlos, kuldartilfinning, hægðatregða, höfuðverkur sem hverfur ekki eða óvenjulegir höfuðverkur, kviðverkir, ógleði og uppköst
- sykursýki af tegund 1: einkenni geta m.a. verið hár blóðsykur, meiri svengdartilfinning eða þorsti en venjulega, þvaglát oftast en venjulega, hröð og djúp öndun, ringlun eða sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita
- innrennslistengd viðbrögð: einkenni geta verið kuldahrollur eða skjálfti, kláði eða útbrot, andlitsroði, mæði eða blístrandi öndun, sundl eða hiti
- bólga í hjartavöðva: einkenni geta m.a. verið brjóstverkur, mæði eða óreglulegur hjartsláttur
- bólga eða vandamál í vöðvum: einkenni geta m.a. verið vöðvaverkir, vöðvamáttleysi eða skyndileg þreyta
- heilabólga: meðal einkenna geta verið flog, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, uppköst, ringlun og minnisvandamál
- bólga í augum, sem getur falið í sér breytingar á sjón
- fækkun blóðflagna: einkenni geta m.a. verið blæðing (úr nefi eða tannholdi) og/eða marblettir.

## Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Hetronifly hjá þeim sem eru yngri en 18 ára, vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um hversu vel það virkar hjá þessum aldurshópi.

## Notkun annarra lyfja samhliða Hetronifly

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Láttu lækinn vita ef þú tekur önnur lyf sem veikja ónæmiskerfið, sem dæmi má nefna kortisónafleiður eins og prednisón. Þessi lyf geta truflað verkun Hetronifly. Hins vegar, þegar þú færð meðferð með Hetronifly, gæti lækinn gefið þér kortisónafleiður til að draga úr hugsanlegum aukaverkunum Hetronifly. Þú gætir einnig fengið kortisónafleiður áður en þú færð Hetronifly ásamt krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir og/eða meðhöndla ógleði, uppköst og aðrar aukaverkanir af völdum krabbameinslyfjameðferðar.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

#### Meðganga

Þú mátt ekki nota Hetronifly ef þú ert þunguð nema lækinn mæli sérstaklega með því. Hetronifly getur skaðað ófætt barn þitt.

#### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort serplulimab berist í brjóstamjólk. Þú og lækinn ákveðið hvort þú eigir að hafa barn á brjósti eftir að hafa fengið serplulimab.

### **Akstur og notkun véla**

Hetronifly getur valdið þreytu og öðrum aukaverkunum. Þú skalt ekki aka eða nota vélar eftir gjöf Hetronifly nema þú sért viss um að þér líði vel.

### **Hetronifly inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 22,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 10 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 1,1% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

## **3. Hvernig gefa á Hetronifly**

Þér verður gefið Hetronifly á sjúkrahúsi eða læknaðstofu undir eftirliti reynds læknis.

Ráðlagður skammtur er 4,5 mg á hvert kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti.

Lækinn gefur þér Hetronifly með innrennsli (dreypi) í bláæð. Fyrsta innrennslið er gefið á einni klukkustund. Næstu innrennsli eru gefin á 30 mínútum.

### **Ef þú færð stærri skammt af Hetronifly en mælt er fyrir um**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun serplulimabs. Reyndur heilbrigðisstarfsmaður gefur lyfið. Líkurnar á ofskömmun eru litlar. Ef til ofskömmunar kemur verður fylgst náið með þér með tilliti til einkenna og aukaverkana. Lækinn mun hefja viðeigandi meðferð eftir einkennum.

### **Ef þú missir af tíma hjá lækni til að fá Hetronifly**

Það er mjög mikilvægt að þú missir ekki af skammti af lyfinu. Ef þú missir af tíma fyrir lyfjagjöf skaltu strax hafa samband við lækinn til að finna annan tíma.

### **Ef hætt er að nota Hetronifly**

Stöðvun meðferðar getur stöðvað áhrif lyfsins. Ekki hætta meðferð með Hetronifly nema ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum bólgu.

Hetronifly hefur áhrif á ónæmiskerfið og getur valdið bólgu í líkamanum. Þetta getur valdið alvarlegum skaða á líkamanum. Sumir bólgusjúkdómar geta verið lífshættulegir og þarfnast meðhöndlunar eða þess að notkun Hetronifly sé hætt (sjá kafla 2).

### Alvarlegar aukaverkanir

**Þú skalt tafarlaust ræða við lækinn** ef einhver eftirfarandi alvarleg einkenni koma fram. Þau geta verið merki um alvarlegt, hugsanlega banvænt, ástand. Að fá lækni meðferð strax getur hjálpað til við að koma í veg fyrir að þessi vandamál verði alvarlegri.

- bólga í lungum (*algengar*): einkenni geta verið nýtilkominn eða versnandi hósti, mæði eða brjóstverkur
- bólga í lifur og gallrás (*algengar*): einkenni geta verið ógleði eða uppköst, minni svengdartilfinning, verkur hægra megin í kvið, gul húð eða augnhvíta, syfja, dökkt þvag eða blæðing eða marbletti koma auðveldar fram en venjulega
- bólga í þörmum (*sjaldgæfar*): einkennin geta verið niðurgangur eða tíðari hægðir en venjulega eða svartar, tjörukenndar eða klístraðar með blóði eða slími, slæmir kviðverkir eða eymsli
- bólga í brisi (*sjaldgæfar*): meðal einkenna geta verið kviðverkir, ógleði og uppköst
- bólga í hjartavöðva (*sjaldgæfar*): einkenni geta m.a. verið brjóstverkur, mæði eða óreglulegur hjartsláttur

### Aðrar aukaverkanir

Þú skalt ræða við lækinn ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknnum hjá sjúklingum sem fá Hetronifly í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum:

### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking í lungum (lungnabólga)
- fækkun hvítra blóðkorna (hvítkorna, dauftykryninga, eitilfrumna), rauðra blóðkorna (blóðleysi) eða blóðflagna (blóðflagnafæð)
- minnkuð virkni skjaldkirtils (getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu) eða ofvirkur skjaldkirtill
- blóðprufur sýna há gildi glúkósa (blóðsykurshækkun eða sykursýki)
- blóðprufur sem sýna mikið magn þvagsýru (þvagsýrudreyra) eða lípíða (blóðfituhækkun)
- blóðprufur sem sýna óeðlilegt magn blóðsalta (kalíum, natríum, kalsíum, magnesíum, fosfats eða klóríðs)
- blóðprufur sem sýna lág gildi próteins (próteinlækkun í blóði)
- minnkuð matarlyst
- erfiðleikar með svefn
- óeðlilegur hjartsláttur
- hósti
- ógleði
- hægðatregða
- kviðverkir
- niðurgangur
- uppköst
- hækkun gildi lifrarentsímá í blóði (alanín amínótransferasi, aspartat amínótransferasi, gammaglutamýl transferasi)
- útbrot
- hárlos
- verkir í vöðvum og beinum
- hiti
- slappleiki
- aukið magn alkalísks fosfatasa í blóði

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- þvagfærasýking
- sýking í efri hluta öndunarvegjar
- óeðlilegt blóðstorkupróf
- innrennslistengd viðbrögð
- bólga í skjaldkirtli, óeðlilegt skjaldkirtilspróf
- þyngdartap
- lágur blóðsykur
- skemmdir á úttaugakerfi sem valda dofna, sundli, höfuðverk, truflun á skynjun (náladofi)
- reglulegur hjartsláttur þar sem hjartað slær hraðar en venjulega, hægur hjartsláttur, leiðslu truflanir, hjartabilun, aukið magn efna í heila (natríumræsihormón) sem getur verið merki um hjartabilun
- hár blóðþrýstingur, bólga í æðum
- bólga í munnslímhúð, meltingartruflanir, kyngingarerfðleikar, þaninn kviður, röskun í meltingarfærum
- hækkan gallrauða í blóði (niðurbrotsefni blóðrauða)
- kláði, bólga í húð, mikil svítamyndun
- liðverkir, verkur í hand- eða fótleggjum, óþægindi í stoðkerfi
- glúkósi í þvagi, prótein í þvagi, jákvæð rauð eða hvít blóðkorn í þvagi, nýrnaskemmd
- aukið magn þvagefnis eða kreatínins í blóði
- þreyta, almenn vanlíðan, þroti
- aukið magn hjartadrepsvísis (trópónín), mýóglóbíns eða kreatínínasa í blóði

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- veruleg sýking, húðsýking, sýking í þörmum, sýking í vörum, sýking í heila og heilahimnu af völdum herpes simplex veiru
- bólga í eitlum
- bráðaofnæmi
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum, önnur skjaldkirtilsröskun, ofvirkni í nýrnahettum, bólga í heiladingli sem er undir heilanum
- óeðlilegt fituprótein í blóði
- bólga í heila, taugaeiturhrif, ógleði, hreyfitruflun
- þokusýn
- sjúkdómur í hjartavöðva, minnkað blóðflæði til hjartavöðvans (blóðþurrð í hjartavöðva), blóðþurrð í vefjum hjartavöðva, vökvæðun í gollurshúsi, aukið gildi hjartadrepsvísis
- munnþurrkur, magabólga, blæðing frá tannholdi
- þykkun húðar, stundum með hreistri, breytingar á húðlit, þurr húð
- sjálfsofnæmisvöðvabólga (autoimmune myositis), liðbólga
- kuldahrollur

**Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)**

- sjálfsofnæmisvöðvabólga

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Hetronifly

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota skal lyfið strax eftir þynningu. Þynnta lausnin má ekki frjósa. Ef þynnta lausnin er ekki notuð strax hefur verið sýnt fram á að hún sé stöðug í 24 klst. í kæli (2°C til 8°C), sem getur falið í sér allt að 6 klst. við stofuhita (við eða undir 25°C).

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við sýnilegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hetronifly inniheldur

Virka innihaldsefnið er serplulimab.

Einn ml af þykkni inniheldur 10 mg af serplulimabi. Eitt hettuglas með 10 ml inniheldur 100 mg af serplulimabi.

Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumklóríð (sjá kafla 2: Hetronifly inniheldur natríum), mannitól, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Hetronifly og pakkningastærðir

Hetronifly er innrennislisþykkni, lausn til innrennislis í bláæð, sem er í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa. Hettuglasið inniheldur 10 mg/ml af serplulimabi. Þykknið er litlaus eða gulleitur, tær eða örlítið ópallýsandi vökvi. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

### Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spánn

### Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200, Pólland

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Grikkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

---

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur og gjöf innrennslisins

Tryggja skal smitgát við undirbúning innrennslis.

- Ekki hrista hettuglasið.
- Látið hettuglasið ná stofuhita (við eða undir 25°C).
- Skoðið lyfið með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur áður en það er gefið. Þykknið er litlaus eða gulleit, tær eða örlítið ópallýsandi lausn. Fargið hettuglasinu ef sýnilegar agnir sjást.
- Staðfestið skammt lyfsins og reiknið út nauðsynlegt magn af Hetronifly.
- Dragið upp það magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem samsvarar magni innrennslislyfsins úr innrennslispokanum með sæfðri sprautu og fargið.
- Notið sprautu til að draga upp nauðsynlegt magn af Hetronifly úr hettuglasinu og sprautið því í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til að útbúa þynnta lausn með endanlegum styrkleika á bilinu 1,0 til 8,0 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa henni varlega.
- Gefið innrennslislausnina í bláæð með því að nota sæfða 0,2 til 5,0 µm innbyggða eða viðbætta síu, án sótthitavalda og með litla próteinbindingu.
- Stillið upphaflegan innrennslishraða í 100 ml á klukkustund (mælt er með 25 dropum á mínútu). Breyta má innrennslishraða ef innrennslistengd viðbrögð koma fram (sjá kafla 4.2). Ef engar innrennslistengdar aukaverkanir koma fram í fyrsta innrennslinu má stytta tímalengd síðari lyfjagjafar í 30 mínútur (± 10 mínútur).
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir þynningu. Þynnta lausnin má ekki frjósa. Ef hún er ekki notuð strax má geyma þynntu lausnina í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. geta falið í sér allt að 6 klst. við stofuhita (≤ 25°C). Ef geymt í kæli verða hettuglösin og/eða innrennslispokarnir að ná stofuhita fyrir notkun (sjá kafla 6.3).
- Í lok innrennslis er innrennslisslangan skoluð með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) í samræmi við venjubundið verklag sjúkrahússins.
- Gefið ekki önnur lyf samhliða í gegnum sömu innrennslisslöngu.
- Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti nafn og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti í sjúkraskrána.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.