

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di serplulimab.

Una fiala da 10 ml di concentrato contiene 100 mg di serplulimab.

Serplulimab è un anticorpo umanizzato (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione della sequenza stabilizzante nella regione cerniera) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni fiala da 10 ml contiene 0,98 mmol (22,5 mg) di sodio e 2,0 mg di polisorbato 80 (E 433).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, pH 5.2-5.8, osmolalità di circa 280-340 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HETRONIFLY in combinazione con carboplatino ed etoposide è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento del cancro.

Posologia

La dose raccomandata è di 4,5 mg/kg di peso corporeo di serplulimab ogni 3 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Rinvio della somministrazione o interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4)

Non è raccomandato scalare o ridurre la dose di HETRONIFLY. La sospensione o l'interruzione della dose possono essere richieste in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali. La sospensione della dose fino a 12 settimane per motivi di tollerabilità è accettabile (vedere paragrafo 4.4).

La gestione raccomandata delle reazioni avverse immuno-mediate è descritta nella Tabella 1.

Tabella 1. Modifiche al trattamento raccomandate

Reazioni avverse	Gravità	Modifica del trattamento[#]
Malattia polmonare immuno-mediata	Grado 2	Sospendere fino al recupero o al miglioramento al grado 1 delle reazioni avverse
	Grado 3 o 4 o grado 2 ricorrente	Interrompere definitivamente
Colite immuno-mediata	Grado 2 o 3	Sospendere fino al recupero o al miglioramento al grado 1 delle reazioni avverse
	Grado 4 o grado 3 ricorrente	Interrompere definitivamente
Epatite immuno-mediata	Grado 2 con AST o ALT > da 3 a 5 volte ULN, o bilirubina totale > da 1,5 a 3 volte ULN [†]	Sospendere fino al recupero o al miglioramento al grado 1 delle reazioni avverse
	Grado 3 o 4 con AST o ALT > 5 volte ULN o bilirubina totale > 3 volte ULN	Interrompere definitivamente
Nefrite e disfunzione renale immuno-mediate	Aumento di grado 2 della creatinina sierica	Sospendere fino al recupero o al miglioramento al grado 1 delle reazioni avverse
	Aumento di grado 3 o 4 della creatinina sierica	Interrompere definitivamente
Endocrinopatie immuno-mediata	Ipotiroidismo sintomatico di grado 2 o 3, Ipertiroidismo sintomatico di grado 2 o 3, Ipofisite sintomatica di grado 2 o 3, Insufficienza surrenalica sintomatica di grado 2, Iperglicemia sintomatica di grado 3 o diabete mellito di tipo 1	Sospendere fino alla risoluzione dei sintomi e al completamento del trattamento con corticosteroidi. Il trattamento deve essere continuato in presenza di terapia ormonale sostitutiva fino a quando non sono presenti sintomi.
	Ipotiroidismo di grado 4 Ipertiroidismo di grado 4 Ipofisite di grado 4 Insufficienza surrenalica di grado 3 o 4 Iperglicemia di grado 4	Interrompere definitivamente
Reazioni avverse cutanee immuno-mediate	Grado 3	Sospendere fino al recupero o al miglioramento al grado 1 delle reazioni avverse
	Sindrome di Stevens Johnson (SJS) di grado 4 o necrolisi epidermica tossica (TEN)	Interrompere definitivamente

Reazioni avverse	Gravità	Modifica del trattamento [#]
Altre reazioni avverse immuno-mediate	Elevazione di grado 3 o 4 dell'amilasi o della lipasi sieriche Pancreatite di grado 2 o 3 Miocardite di grado 2* altre reazioni avverse immunomediate di grado 2 o 3 di prima insorgenza Diminuzione della conta piastrinica (trombocitopenia) di grado 3 o della conta dei globuli bianchi	Sospendere fino al recupero o al miglioramento delle reazioni avverse fino al grado 1
	Pancreatite di grado 4 o pancreatite ricorrente di qualsiasi grado Miocardite di grado 3 o 4 Encefalite di grado 3 o 4 Altre reazioni avverse immuno-mediate di grado 4 di prima insorgenza Diminuzione di grado 4 o ricorrente di grado 3 della conta piastrinica (trombocitopenia) o della conta dei globuli bianchi	Interrompere definitivamente
Reazioni correlate all'infusione	Grado 2	Dimezzare la velocità iniziale di infusione o interrompere. Il trattamento può essere ripreso quando l'evento è risolto
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente

Nota: i gradi di tossicità sono classificati in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events) del National Cancer Institute, versione 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Serplulimab deve essere interrotto definitivamente per qualsiasi reazione avversa di grado 3 immuno-mediata che si ripete e per qualsiasi reazione avversa immuno-mediata di grado 4, a eccezione delle endocrinopatie che sono controllate con ormoni sostitutivi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

[†]: ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; ULN: limite superiore della norma.

*: La sicurezza del ritrattamento con serplulimab nei pazienti che hanno sperimentato una miocardite immuno-mediata non è chiara.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (CRCL=60-89 ml/min) o moderata (CRCL=30-59 ml/min). Non ci sono dati sufficienti e non è possibile raccomandare un dosaggio per i pazienti con compromissione renale severa (CRCL=15-29 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina \leq ULN e AST $>$ ULN o bilirubina da > 1 a $1,5 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST). Non ci sono dati sufficienti in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina da $> 1,5$ a $3 \times$ ULN e qualsiasi AST) e non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica grave (bilirubina $> 3 \times$ ULN e qualsiasi AST). Non è possibile raccomandare un dosaggio nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso rilevante di serplulimab nella popolazione pediatrica nell'indicazione carcinoma polmonare a piccole cellule.

Modo di somministrazione

HETRONIFLY è per uso endovenoso.

La velocità di infusione iniziale deve essere impostata a 100 mL all'ora. Se la prima infusione è ben tollerata, tutte le infusioni successive possono essere ridotte a 30 minuti (\pm 10 minuti).

Quando viene somministrato in combinazione con chemioterapia, HETRONIFLY deve essere somministrato per primo seguito da chemioterapia nello stesso giorno. Utilizzare sacche per infusione separate per ogni infusione.

HETRONIFLY non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

La dose totale di HETRONIFLY richiesta deve essere diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla diluizione e sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse immuno-mediate

Reazioni avverse immuno-mediate, compresi casi gravi e fatali, si sono verificate in pazienti che ricevevano serplulimab (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte delle reazioni avverse immuno-mediate verificatesi durante il trattamento sono state reversibili e sono state gestite con l'interruzione del trattamento, la somministrazione di corticosteroidi e/o cure di supporto (vedere paragrafo 4.2). Le reazioni avverse immuno-mediate si sono verificate anche fino a 3,6 mesi dopo l'ultima dose. Possono verificarsi contemporaneamente reazioni avverse immuno-mediate che interessano più di un sistema corporeo.

Per le sospette reazioni avverse immuno-mediate, è necessario assicurare una valutazione adeguata per confermarne l'eziologia o escludere altre cause. In base alla gravità della reazione avversa, il trattamento deve essere sospeso e deve essere somministrato un corticosteroide. Per la maggior parte delle reazioni avverse di grado 2 e per alcune specifiche reazioni avverse di grado 3 o 4 immuno-mediate, la somministrazione deve essere sospesa fino al recupero o al miglioramento al grado 1. Serplulimab deve essere interrotto in modo permanente per qualsiasi reazione avversa di grado 4 e per alcune specifiche reazioni avverse di grado 3 immuno-mediate. Per le reazioni avverse di grado 3, 4 e per alcune specifiche reazioni avverse di grado 2 immuno-mediate (per esempio, polmonite immuno-mediata, miocardite immuno-mediata), devono essere somministrati corticosteroidi (1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalenti) e altri trattamenti sintomatici in base ai sintomi clinici fino alla guarigione o al miglioramento fino al grado 1. Una volta ottenuto il miglioramento al grado \leq 1, la graduale riduzione dei corticosteroidi deve essere iniziata e continuata per almeno 1 mese. Ridurre rapidamente

i corticosteroidi può comportare un peggioramento o una recidiva della reazione avversa. La terapia immunosoppressiva non a base di corticosteroidi (per esempio, infliximab) deve essere aggiunta in caso di peggioramento o assenza di miglioramento nonostante l'uso di corticosteroidi.

Malattia polmonare immuno-mediata

Nei pazienti che ricevono HETRONIFLY è stata segnalata polmonite immuno-mediata, anche con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite immuno-correlata quali alterazioni radiografiche (per es., opacità focali a vetro smerigliato, filtrati disomogenei), dispnea e ipossia. Le sospette polmoniti immuno-mediate devono essere confermate con valutazioni radiografiche e devono essere escluse altre cause. Per la modifica del trattamento, vedere il paragrafo 4.2.

Colite immuno-mediata

Nei pazienti che ricevono serplulimab è stata segnalata colite immuno-mediata, compresi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per verificare la presenza di segni e sintomi di colite immuno-mediata, come dolore addominale, diarrea, muco o sangue nelle feci. Si devono escludere infezioni e altre eziologie correlate alla malattia. Per la modifica del trattamento, vedere il paragrafo 4.2. Il rischio potenziale di perforazione gastrointestinale deve essere preso in considerazione e confermato da immagini radiografiche e/o endoscopiche, se necessario.

Epatite immuno-mediata

Nei pazienti che ricevono serplulimab è stata segnalata epatite immuno-mediata, compresi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati periodicamente (ogni mese) per verificare l'eventuale presenza di alterazioni della funzionalità epatica e di segni e sintomi clinici di epatite immuno-mediata, come l'innalzamento delle transaminasi e della bilirubina totale. Si devono escludere infezioni ed eziologie correlate alla patologia. La frequenza dei test di funzionalità epatica deve essere aumentata in caso di epatite immuno-mediata. Per la modifica del trattamento, vedere il paragrafo 4.2.

Nefrite immuno-mediata ed insufficienza renale

Nei pazienti che ricevono serplulimab sono state segnalate nefriti immuno-mediate ed insufficienzarenale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati periodicamente (ogni mese) per verificare l'eventuale presenza di alterazioni della funzionalità renale e di segni e sintomi clinici di nefrite immuno-mediata ed insufficienza renale. La frequenza dei test di funzionalità renale deve essere aumentata in caso di nefrite immuno-mediata. La maggior parte dei pazienti presenta aumenti asintomatici della creatinina sierica. Devono essere escluse le eziologie correlate alla patologia. Per la modifica del trattamento, vedere il paragrafo 4.2.

Endocrinopatie immuno-mediate

Patologie tiroidee

Nei pazienti che ricevono serplulimab sono stati segnalati disturbi della tiroide, tra cui ipertiroidismo, ipotiroidismo e tiroidite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per verificare l'eventuale presenza di alterazioni della funzione tiroidea e di segni e sintomi clinici di disturbi tiroidei. In caso di ipotiroidismo sintomatico di grado 2 o 3, serplulimab deve essere sospeso e deve essere iniziata una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei secondo necessità. In caso di ipertiroidismo sintomatico di grado 2 o 3, serplulimab deve essere sospeso e deve essere iniziata la somministrazione di un medicinale anti-tiroideo secondo necessità. Se si sospetta un'infezione acuta della tiroide, è necessario sospendere serplulimab e iniziare una terapia ormonale. Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi di ipotiroidismo o ipertiroidismo sono controllati e la funzione tiroidea è migliorata. In caso di ipertiroidismo o ipotiroidismo pericolosi per la vita, serplulimab deve essere interrotto in modo permanente. La funzione tiroidea deve essere monitorata costantemente per assicurare un'adeguata sostituzione ormonale (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi ipofisari

Nei pazienti che ricevono serplulimab è stata segnalata ipofisite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati alla ricerca di segni e sintomi di ipofisite e devono essere escluse altre cause. In caso di ipofisite sintomatica di grado 2 o 3, serplulimab deve essere sospeso e la sostituzione ormonale deve essere iniziata secondo necessità. Se si sospetta ipofisite acuta, si devono somministrare corticosteroidi. In caso di ipofisite di grado 4 pericolosa per la vita, serplulimab deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza surrenalica

Nei pazienti che ricevono serplulimab è stata segnalata insufficienza surrenalica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati alla ricerca di segni e sintomi di insufficienza surrenalica e devono essere escluse altre cause. In caso di insufficienza surrenalica di grado 2, serplulimab deve essere sospeso e la sostituzione ormonale deve essere iniziata secondo necessità. In caso di insufficienza surrenalica di grado 3 o 4 pericolosa per la vita, serplulimab deve essere interrotto in modo permanente. La funzione della ghiandola surrenale e i livelli ormonali devono essere monitorati costantemente per assicurare un'adeguata sostituzione ormonale (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

Nei pazienti che ricevono serplulimab sono stati segnalati iperglicemia o diabete mellito di tipo 1 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per verificare il livello di glucosio nel sangue e i relativi segni e sintomi clinici. La terapia insulinica sostitutiva deve essere iniziata secondo necessità. Per il diabete mellito di tipo 1 con scarso controllo della glicemia, serplulimab deve essere sospeso e deve essere iniziata una terapia sostitutiva con insulina fino al miglioramento dei sintomi. Per il diabete mellito di tipo 1 di grado 4 pericoloso per la vita, serplulimab deve essere interrotto in modo permanente. I livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati costantemente per assicurare un'adeguata terapia sostitutiva a base di insulina (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse cutanee immuno-mediate

Nei pazienti che ricevono serplulimab sono state segnalate reazioni avverse cutanee immuno-medicate (vedere paragrafo 4.8). In caso di eruzione cutanea di grado 1 o 2, si può continuare a utilizzare serplulimab e somministrare un trattamento sintomatico o un trattamento locale con corticosteroidi. In caso di eruzione cutanea di grado 3, serplulimab deve essere sospeso e devono essere somministrati un trattamento sintomatico o un trattamento locale con corticosteroidi. In caso di eruzione cutanea di grado 4, sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN), serplulimab deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Pancreatite immuno-mediata

Nei pazienti che ricevono serplulimab è stata segnalata pancreatite immuno-mediata, anche con aumenti dei livelli sierici di amilasi e lipasi e casi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per le variazioni di lipasi e amilasi sieriche (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e come indicato in base alla valutazione clinica) e per i segni e i sintomi clinici di pancreatite. Serplulimab deve essere sospeso in caso di aumento di grado 3 o 4 dei livelli sierici di amilasi o lipasi e di pancreatite di grado 2 o 3. In caso di pancreatite di grado 4 o di pancreatite ricorrente di qualsiasi grado, serplulimab deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Miocardite immuno-mediata

Nei pazienti che ricevono serplulimab è stata segnalata miocardite immuno-mediata, anche con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i segni clinici e i sintomi di miocardite. Il sospetto di miocardite immunomediata deve essere confermato con esami degli enzimi miocardici e devono essere escluse altre cause. In caso di miocardite di grado 2, serplulimab deve essere sospeso e deve essere somministrato un trattamento con corticosteroidi. La sicurezza della ripresa del trattamento con serplulimab in pazienti precedentemente colpiti da miocardite immuno-mediata non è chiara. Si raccomanda una discussione multidisciplinare prima di riavviare serplulimab

nei pazienti con precedente miocardite di grado 2 e la decisione deve basarsi su vari fattori clinici, tra cui il grado di recupero cardiaco, la risposta oncologica al trattamento, la disponibilità di trattamenti oncologici alternativi e la prognosi. In caso di miocardite di grado 3 o 4, serplulimab deve essere interrotto definitivamente e deve essere iniziata una terapia con corticosteroidi. Una volta stabilita la diagnosi di miocardite, serplulimab deve essere sospeso o interrotto definitivamente. Gli enzimi miocardici e la funzionalità cardiaca devono essere monitorati attentamente per verificare la presenza di miocarditi di qualsiasi grado (vedere paragrafo 4.2).

Uveite immuno-mediata

Se uveite e altre reazioni avverse immunomediate, come la sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, si verificano contemporaneamente, devono essere somministrati corticosteroidi sistemici per prevenire la cecità permanente.

Altre reazioni avverse immuno-mediate

Dato il meccanismo d'azione di serplulimab, possono verificarsi altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate. Altre reazioni avverse immunomediate fatali e pericolose per la vita sono state osservate in pazienti trattati con serplulimab in studi clinici impiegando vari dosaggi e in vari tipi di tumore: trombocitopenia, sindrome coronarica acuta, infarto miocardico ed encefalite immunomediata (vedere paragrafo 4.8).

Per altre sospette reazioni avverse immuno-mediate, è necessario eseguire una valutazione adeguata per confermare l'eziologia ed escludere altre cause. In base alla gravità delle reazioni avverse, serplulimab deve essere sospeso in caso di reazioni avverse di grado 2 o 3 immuno-mediate che si verificano per la prima volta. Per le reazioni avverse recidivanti di grado 3 immuno-correlate (eccetto endocrinopatie) e le reazioni avverse di grado 4 immuno-mediate, serplulimab deve essere interrotto in modo permanente. I corticosteroidi possono essere somministrati secondo le indicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni correlate all'infusione

In pazienti che hanno ricevuto serplulimab sono state segnalate reazioni correlate all'infusione. I pazienti devono essere monitorati per i segni clinici e i sintomi delle reazioni correlate all'infusione. I pazienti con reazioni di grado 1 correlate all'infusione possono continuare la somministrazione sotto stretto monitoraggio. La velocità di infusione deve essere ridotta o il trattamento deve essere interrotto nei pazienti con reazioni di grado 2 correlate all'infusione. Si può considerare il trattamento con antipiretici e antistaminici. Il trattamento con serplulimab può essere ripreso sotto stretto monitoraggio quando le reazioni di grado 2 correlate all'infusione sono controllate. Per le reazioni di grado ≥ 3 correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente, il trattamento deve essere definitivamente interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti esclusi dagli studi clinici

Sono stati esclusi dagli studi clinici i pazienti con le seguenti condizioni: anamnesi di malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata, pazienti con tubercolosi attiva o epatite B o C o infezione da HIV o pazienti che hanno ricevuto un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni antecedenti la somministrazione di serplulimab, pazienti con qualsiasi infezione attiva che richieda una terapia sistemica anti-infettiva nei 14 giorni antecedenti la prima dose, anamnesi di polmonite o malattia polmonare interstiziale, pazienti con metastasi cerebrali attive, anamnesi di malattia cardiovascolare significativa (per es. infarto miocardico entro un anno e mezzo), anamnesi di ipersensibilità a un altro anticorpo monoclonale, medicinali immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane antecedenti la somministrazione di serplulimab.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene 0,98 mmol (o 22,5 mg) di sodio per fiala da 10 ml, pari all'1,1% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 2,0 mg di polisorbato 80 per ogni fiala da 10 ml. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Per istruzioni sulla diluizione e la manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Scheda per il paziente

Il prescrittore deve discutere con il paziente i rischi della terapia con serplulimab. Il paziente riceverà la scheda per il paziente con ogni prescrizione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco. Poiché gli anticorpi monoclonali non sono metabolizzati dai citocromi P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci, non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte di medicinali co-somministrati influiscano sulla farmacocinetica di HETRONIFLY.

L'utilizzo di corticosteroidi o immunosoppressori sistemici prima dell'inizio della terapia con serplulimab deve essere evitato per via della loro possibile interferenza con la sua attività farmacodinamica e la sua efficacia. Tuttavia, i corticosteroidi o altri immunosoppressori sistemici possono essere utilizzati per trattare le reazioni avverse immuno-mediate dopo l'inizio della terapia con serplulimab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di serplulimab.

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di serplulimab nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato che l'inibizione della via PD-1 provoca tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'IgG umana attraversa la barriera placentale e serplulimab è un'IgG4; pertanto, serplulimab può essere potenzialmente trasferito dalla madre al feto in via di sviluppo. L'uso di serplulimab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento al seno

Non è noto se serplulimab sia escreto nel latte umano. È noto che le IgG umane vengono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo la nascita, per poi passare presto a concentrazioni minori successivamente; di conseguenza, non si può escludere un rischio per il neonato allattato al seno durante questo breve periodo. In seguito, serplulimab potrebbe essere utilizzato durante l'allattamento al seno se clinicamente necessario.

Fertilità

Non sono stati eseguiti studi per valutare la fertilità. Pertanto, l'effetto del serplulimab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Serplulimab esercita un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In considerazione delle potenziali reazioni avverse come affaticamento (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari fino a quando sono ragionevolmente sicuri che serplulimab non interferisca negativamente su queste loro capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di serplulimab in combinazione con chemioterapia si basa su dati relativi a 389 pazienti con ES-SCLC. Le reazioni avverse più comuni sono state neutropenia (82,8%), leucopenia (74,0%), anemia (72,8%), trombocitopenia (56,0%), alopecia (54,2%), nausea (36,2%), iperlipidemia (32,1%), diminuzione dell'appetito (28,3%), ipoproteinemia (25,4%) e iponatriemia (25,4%).

Le reazioni avverse di grado ≥ 3 più comuni sono state neutropenia (65,3%), leucopenia (33,7%), trombocitopenia (23,1%), anemia (19,8%), iponatriemia (10,0%) e linfopenia (5,1%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state trombocitopenia (9,3%), neutropenia (7,7%), leucopenia (6,7%), polmonite (3,3%) e iperglicemia o diabete mellito di tipo 1 (2,3%).

Le reazioni avverse immuno-mediate più comuni sono state ipotiroidismo (13,1%), ipertiroidismo (10,8%), reazioni avverse cutanee immuno-mediate (7,5%), anomalie della funzionalità epatica (4,1%), malattie polmonari immuno-mediate (3,1%), anemia (2,8%), malessere (2,1%), iperglicemia o diabete mellito di tipo 1 (1,8%), colite immuno-mediata (1,8%) e diminuzione della conta piastrinica (1,5%).

Serplulimab è stato interrotto a causa di reazioni avverse nel 5,4% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici e post-immissione in commercio sono elencate per classe di organi e frequenza (vedere Tabella 2). Se non diversamente indicato, le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze di eventi avversi per tutte le cause identificate nello studio clinico ASTRUM-005, in cui 389 pazienti sono stati esposti alla combinazione di serplulimab con chemioterapia per una durata mediana di 22 settimane. Per informazioni sulle caratteristiche principali dei pazienti allo studio clinico pivotale, vedere il paragrafo 5.1.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse in pazienti trattati con HETRONIFLY* in ASTRUM-005

Serplulimab con carboplatino ed etoposide	
Infezioni e infestazioni	
Molto comune	polmonite ^a
Comune	infezione delle vie urinarie ^b , infezione delle vie respiratorie ^c
Non comune	shock settico, infezione cutanea, enterite infettiva, infezione delle labbra, meningoencefalite erpetica
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	
Molto comune	neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia
Comune	test anormale di funzionalità della coagulazione ^d , granulocitopenia

Non comune	linfadenite
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	reazione correlata a infusione ^e
Non comune	reazione anafilattica
Disturbi endocrini	
Molto comune	ipotiroidismo ^f , ipertiroidismo, iperglicemia o diabete mellito di tipo 1 ^g
Comune	test anomalo di funzionalità tiroidea ^h , tiroidite ⁱ
Non comune	insufficienza surrenalica ^j , altri disturbi della tiroide ^k , iperadrenocorticismo ^l , ipofisite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	iperlipidemia, appetito ridotto, ipoproteinemia, iperuricemia, squilibrio elettrolitico ^m
Comune	peso diminuito, ipoglicemia
Non comune	lipoproteina anormale
Disturbi psichiatrici	
Molto comune	insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	parestesia, cefalea, vertigini, neuropatia periferica ⁿ
Non comune	encefalite immunomediata ^o , capogiro, neurotossicità, disfunzione motoria
Disturbi oculari	
Non comune	visione offuscata
Disturbi cardiaci	
Molto comune	aritmia ^p
Comune	tachicardia sinusale, difetti di conduzione ^q , bradicardia sinusale, insufficienza cardiaca ^r , peptide natriuretico cerebrale proormonale aumentato
Non comune	cardiomiopatia ^s , ischemia miocardica, versamento pericardico, marker di necrosi miocardica aumentato, miocardite
Disturbi vascolari	
Comune	ipertensione, vasculite ^t
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	
Molto comune	tosse
Comune	polmonite ^u , dispnea, dolore toracico
Disturbi gastrointestinali	
Molto comune	nausea, stipsi, dolore addominale, diarrea, vomito
Comune	disfagia, flatulenza, disturbo gastrointestinale ^v , stomatite, dispepsia
Non comune	bocca secca, enterite ^w , gastrite, pancreatite immunomediata, sanguinamento gengivale
Disturbi epatobiliari	
Molto comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata
Comune	iperbilirubinemia, lesione del fegato ^x
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	eruzione cutanea ^y , alopecia

Comune	prurito, dermatite ^z , iperidrosi
Non comune	disturbo della pigmentazione, psoriasi, pelle secca
Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo	
Molto comune	dolore muscoloscheletrico ^{aa}
Comune	artralgia, dolore alle estremità, fastidio muscoloscheletrico ^{bb}
Non comune	miosite autoimmune, artrite
Non nota	miosite ^{cc}
Disturbi renali e urinari	
Comune	urea ematica aumentata, proteine urinarie presenti, ematuria, danno renale ^{dd} , creatinina ematica aumentata, glicosuria, globuli bianchi nelle urine positivi
Disturbi generici e condizioni del sito di somministrazione	
Molto comune	piressia, astenia
Comune	stanchezza, malessere, edema ^{ee}
Non comune	brividi
Indagini	
Molto comune	fosfatasi alcalina ematica aumentata
Comune	mioglobina ematica aumentata, creatina fosfochinasi ematica aumentata, troponina aumentata

* Le frequenze delle reazioni avverse presentate nella Tabella 2 possono non essere completamente attribuibili a HETRONIFLY da solo, ma possono contenere contributi dalla malattia sottostante o da altri medicinali utilizzati in associazione.

I termini seguenti rappresentano un gruppo di eventi correlati che descrivono una condizione medica piuttosto che un singolo evento:

- a. Include polmonite, polmonite fungina.
- b. Include infezione del tratto urinario, batteriuria asintomatica.
- c. Include infezione delle vie respiratorie superiori, faringotonsillite, tonsillite.
- d. Include tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, tempo di tromboplastina parziale attivata, tempo di tromboplastina parziale attivata ridotto, rapporto internazionale normalizzato diminuito, livello di protrombina aumentato.
- e. Include ipersensibilità al farmaco, reazione correlata all'infusione.
- f. Include ipotiroidismo, ormone tireostimolante nel sangue aumentato, tiroxina libera diminuita, ipotiroidismo centrale, triiodotironina diminuita.
- g. Include iperglicemia, diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica, aumento dei corpi chetonici nel sangue, tolleranza al glucosio compromessa, chetoacidosi.
- h. Include ormone tireostimolante nel sangue diminuito, triiodotironina aumentata, anticorpi anti-tiroide positivi, tireoglobulina aumentata, tiroxina aumentata.
- i. Include disturbi della tiroide, tiroidite.
- j. Include insufficienza surrenalica, diminuzione del cortisolo.
- k. Include la sindrome del malato eutiroideo, l'ecografia anomala della tiroide.
- l. Include aumento del cortisolo, iperadrenocorticism.
- m. Include iponatriemia, ipocalcemia, ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipofosfatemia, ipocloremia, iperfosfatemia, iperkaliemia, ipermagnesiemia, ipercalcemia.
- n. Include neuropatia periferica, neuropatia sensomotoria periferica, neuropatia immunomediata **.
- o. Include encefalite immunomediata, encefalite autoimmune.
- p. Include extrasistoli sopraventricolari, tachicardia sopraventricolare, aritmia, extrasistoli ventricolari, aritmia sopraventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia atriale, bradiaritmia, sindrome da ripolarizzazione precoce, aritmia ventricolare, elettrocardiogramma con QT

prolungato, elettrocardiogramma con anomalia della ripolarizzazione, elettrocardiogramma con onda T anomala.

- q. Include blocco atrioventricolare di primo grado, blocco di branca destro, prolungamento del tempo di conduzione atriale, blocco di branca sinistro, difetto di conduzione intraventricolare.
- r. Include insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza ventricolare sinistra.
- s. Include cardiomiopatia, cardiomiopatia metabolica.
- t. Include flebite, flebite superficiale.
- u. Include malattia polmonare immunomediata, polmonite, malattia polmonare interstiziale.
- v. Include emorragia gastrointestinale, disturbo gastrointestinale, emorragia gastrointestinale inferiore.
- w. Include enterite, enterocolite immunomediata **.
- x. Include anomalia della funzione epatica, lesioni epatiche indotte da farmaci, lesioni epatiche, epatite immunomediata, disturbo epatico immunomediato **, insufficienza epatica **.
- y. Include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, eczema, eruzione da farmaco, eritema, tossicità cutanea.
- z. Include dermatite autoimmune, dermatite, dermatite allergica, dermatite bollosa, dermatite seborroica.
- aa. Include mal di schiena, mialgia, dolore muscolo-scheletrico al petto, dolore alla colonna vertebrale, dolore al collo.
- bb. Include debolezza muscolare, disturbi muscolo-scheletrici.
- cc. Include miosite **, miosite immunomediata **.
- dd. Include lesioni renali acute, insufficienza renale, compromissione renale, lesioni renali.
- ee. Include edema del viso, edema periferico, gonfiore periferico, gonfiore, gonfiore del viso.

** Evento post-immissione in commercio.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Serplulimab è associato a reazioni avverse immuno- mediate. I dati relativi alle seguenti reazioni avverse immuno- mediate si basano su 1172 pazienti che hanno ricevuto serplulimab in monoterapia (n=263) o in combinazione con altri medicinali (n=909) a otto dosi (0,3, 1, 3, 10 mg/kg ogni 2 settimane, 4,5 mg/kg ogni 3 settimane, 200 mg ogni 2 settimane, 300 mg ogni 3 settimane o 400 mg ogni 4 settimane) in otto studi clinici. Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte ai paragrafi 4.2 e 4.4.

Malattia polmonare immuno- mediata

La malattia polmonare immuno- mediata si è verificata nel 3,5% dei pazienti, di grado 3, 4 o 5 rispettivamente nello 0,9%, 0,1% e 0,3% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 3,25 mesi (range: 0,03-34,53 mesi). La durata mediana è stata di 1,91 mesi (range: 0,26-13,34 mesi). L'1,6% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. La malattia polmonare immuno- mediata ha portato all'interruzione del trattamento nell'1,0% dei pazienti.

Colite immuno- mediata

La colite immuno- mediata si è verificata nel 2,4% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,6% dei pazienti e di grado 5 nello 0,1% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 3,01 mesi (range: 0,03-20,11 mesi). La durata mediana è stata di 0,43 mesi (range: 0,03-4,40 mesi). Lo 0,5% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. La colite immuno- mediata ha portato all'interruzione del trattamento nello 0,3% dei pazienti.

Epatite immuno- mediata

Epatite si è verificata nello 0,7% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,3% dei pazienti, di grado 4 nello 0,2% dei pazienti e di grado 5 nello 0,2% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 2,48 mesi (range: 0,43-6,60 mesi). La durata mediana è stata di 0,95 mesi (range: 0,53-1,51 mesi). Lo 0,2% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. L'epatite ha portato all'interruzione del trattamento nello 0,3% dei pazienti. Anomalie della funzionalità epatica si sono

verificate nel 4,5% dei pazienti, compreso il grado 3 nell'1,0% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 1,51 mesi (range: 0,07-29,73 mesi). La durata mediana è stata di 1,41 mesi (range: 0,26-17,54 mesi). Lo 0,3% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. Le anomalie della funzionalità epatica hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,3% dei pazienti.

Nefrite immuno- mediata ed insufficienza renale

Nefrite immuno- mediata ed insufficienza renale si sono verificate nel 2,4% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,3% dei pazienti e di grado 4 nello 0,1% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 2,78 mesi (range: 0,23-17,28 mesi). La durata mediana è stata di 1,12 mesi (range: 0,13-5,32 mesi). Lo 0,2% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. La nefrite immuno- mediata e l'insufficienza renale hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,2% dei pazienti.

Endocrinopatie immuno- mediate

Ipotiroidismo

Ipotiroidismo si è verificato nell'11,2% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,1% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 3,84 mesi (range: 0,62-34,10 mesi). La durata mediana è stata di 2,76 mesi (range: 0,53-7,49 mesi). Il 5,9% dei pazienti ha ricevuto una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. Nessun paziente ha interrotto serplumab a causa di ipotiroidismo.

Iperitiroidismo

Iperitiroidismo si è manifestato nel 6,3% dei pazienti e non si sono verificati casi di iperitiroidismo di grado ≥ 3 . Il tempo mediano di insorgenza è stato di 1,79 mesi (range: 0,69-31,18 mesi). La durata mediana è stata di 1,41 mesi (range: 0,07-4,21 mesi). Nessun paziente ha interrotto serplumab a causa di iperitiroidismo.

Tiroidite

Tiroidite si è verificata nello 0,7% dei pazienti e non ci sono stati casi di tiroidite di grado ≥ 3 . Il tempo mediano di insorgenza è stato di 5,65 mesi (range: 1,94-13,50 mesi). La durata mediana è stata di 5,93 mesi (range: 0,56-11,30 mesi). Lo 0,2% dei pazienti ha ricevuto una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. Nessun paziente ha interrotto serplumab a causa della tiroidite.

Disturbi della ghiandola surrenale

I disturbi della ghiandola surrenale si sono verificati nello 0,3% dei pazienti, tutti di grado 2. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 5,78 mesi (range: 5,75-6,93 mesi). Nessun paziente ha interrotto il serplumab a causa di disturbi alle ghiandole surrenali.

Disturbi ipofisari

Disturbi ipofisari si sono verificati nello 0,9% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,2% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 6,97 mesi (range: 1,41-20,53 mesi). La durata mediana è stata di 2,43 mesi. Lo 0,3% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. I disturbi ipofisari hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,2% dei pazienti.

Diabete mellito di tipo 1/iperglicemia

Diabete mellito di tipo 1/iperglicemia si sono verificati nell'1,0% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,5% dei pazienti e di grado 4 nello 0,1% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 4,09 mesi (range: 0,69-11,10 mesi). La durata mediana è stata di 2,96 mesi. Lo 0,6% dei pazienti ha ricevuto una terapia insulinica sostitutiva. Diabete mellito di tipo 1/iperglicemia hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,1% dei pazienti.

Reazioni avverse cutanee immuno-mediate

Reazioni avverse cutanee immuno-mediate si sono verificate nell'8,7% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,8% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 2,10 mesi (range: 0,03-30,52 mesi).

La durata mediana è stata di 0,82 mesi (range: 0,07-12,39 mesi). L'1,4% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. Le reazioni avverse cutanee immuno-mediate hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,4% dei pazienti.

Pancreatite immuno-mediata

Pancreatite immuno-mediata si è verificata nell'1,1% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,3% dei pazienti, di grado 4 nello 0,2% dei pazienti e di grado 5 nello 0,1% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 2,30 mesi (range: 0,23-12,42 mesi). La durata mediana è stata di 0,76 mesi (range: 0,16-10,12 mesi). Lo 0,2% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. La pancreatite immuno-mediata ha portato all'interruzione dello 0,2% dei pazienti.

Miocardite immuno- mediata

Miocardite immuno-mediata si è verificata nello 0,6% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,2% dei pazienti e di grado 5 nello 0,1% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 1,87 mesi (range: 0,26-25,36 mesi). La durata mediana è stata di 0,89 mesi (range: 0,72-4,57 mesi). Lo 0,3% dei pazienti ha ricevuto un trattamento corticosteroidico ad alta dose. Miocardite immuno-mediata ha portato all'interruzione del trattamento nello 0,2% dei pazienti.

Uveite immuno- mediata

Uveite immuno-mediata si è verificata nello 0,1% dei pazienti, con un grado 1. Il tempo di insorgenza è stato di 6,90 mesi. La durata dell'uveite immuno-mediata è stata di 1,35 mesi. L'evento si è risolto per il paziente.

Altre reazioni avverse immuno-mediate

Le altre reazioni avverse clinicamente significative immuno-mediate riportate nei pazienti che hanno ricevuto serplulimab sono state le seguenti. Per alcune di queste reazioni avverse sono stati segnalati casi gravi o fatali.

Sangue e sistema linfatico: anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

Sistema nervoso: capogiro, encefalite immunomediata, neuropatia periferica.

Disturbi agli occhi: visione offuscata.

Cardiaci/vascolari: sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca acuta, cardiotossicità, troponina aumentata.

Respiratori, toracici e mediastinici: dispnea, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza respiratoria.

Gastrointestinale: ulcerazione della bocca, vomito, proctite.

Disturbi generali e condizioni relative al sito di somministrazione: astenia, affaticamento, ipertensione.

Altri: disturbo di panico, acufeni, colangite acuta, sepsi, cortisolo diminuito, fosfatasi alcalina ematica aumentata, squilibrio elettrolitico.

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate a infusione si sono verificate nell'1,4% dei pazienti, anche di grado 3 nello 0,2% dei pazienti e di grado 4 nello 0,1% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 1,02 mesi (range: 0,03-9,86 mesi). La durata mediana è stata di 0,07 mesi (range: 0,03-0,53 mesi). Nessun paziente ha interrotto serplulimab a causa di reazioni correlate all'infusione.

Anomalie di laboratorio

Le percentuali di pazienti che hanno registrato un cambiamento dal basale al manifestarsi di un'anomalia di laboratorio di grado ≥ 3 sono state le seguenti: 0,6% per la diminuzione della conta piastrinica, 0,4% per la diminuzione della conta dei neutrofili, 0,3% per l'aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, 0,2% per la diminuzione della conta dei globuli bianchi, 0,1% per l'aumento della lattato deidrogenasi nel sangue e 0,1% per l'aumento del colesterolo nel sangue.

Anziani

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) e quelli più giovani. I dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni in questa popolazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere strettamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere immediatamente avviato un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco. Inibitori di PD-1/PD-L1 (proteina di morte cellulare programmata 1/ligando di morte cellulare programmata-1)
Codice ATC: L01FF12.

Meccanismo d'azione

Serplulimab (HLX10) è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato che si lega al recettore di morte cellulare programmata-1 (PD-1) e ne blocca l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. L'interazione di PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Serplulimab potenzia le risposte delle cellule T, comprese quelle dirette contro il tumore, attraverso il blocco del legame tra PD-1 ed i ligandi PD-L1 e PD-L2.

L'occupazione del recettore PD-1 delle cellule T periferiche e la capacità di rilascio di interleuchina-2 (IL-2) *in vitro* sono state studiate in uno studio clinico di fase 1 che ha coinvolto 29 pazienti cinesi con tumore solido avanzato a cui sono state iniettate dosi singole e multiple di serplulimab (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Il risultato ha mostrato che serplulimab poteva mantenere stabilmente lo stato di saturazione dell'occupazione del recettore e il blocco funzionale sostenuto con dosaggio da 0,3 mg/kg a 10 mg/kg ogni 2 settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di serplulimab in combinazione con chemioterapia (carboplatino più etoposide) per il trattamento di prima linea del ES-SCLC è stata valutata nello studio clinico ASTRUM-005 (NCT04063163), uno studio clinico di fase 3 multiregionale, randomizzato, in doppio cieco. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta (DOR), valutati dal comitato indipendente di revisione radiologica (IRRC) e dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST 1.1. L'analisi per l'endpoint primario è stata eseguita a 25 e 33 mesi dall'inizio dello studio clinico. Il cieco per i regimi di trattamento dello studio è stato rotto dopo l'analisi primaria.

Lo studio clinico ha incluso pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con ES-SCLC (secondo il sistema di stadiazione del Veterans Administration Lung Study Group [VALG]) che non erano stati trattati con terapia sistemica e che avevano un punteggio di stato delle performance ECOG pari a 0 o 1. I pazienti sono stati esclusi se presentavano metastasi del sistema nervoso centrale attive o non trattate, malattia autoimmune attiva, se avevano ricevuto medicinali immunosoppressori sistemici nei 14 giorni antecedenti la prima dose.

Un totale di 585 pazienti è stato arruolato e randomizzato (2:1) a ricevere uno dei regimi di trattamento descritti nella Tabella 3. La randomizzazione è stata stratificata in base al livello di espressione di PD-L1 (negativo: punteggi di proporzione tumorale [TPS] < 1%, positivo: TPS ≥ 1% o non valutabile/non disponibile, misurato da kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), metastasi cerebrali (sì oppure no) ed età (≥ 65 anni oppure < 65 anni).

Tabella 3. Regimi di trattamento per via endovenosa

Regime di trattamento	Induzione (quattro cicli di 21 giorni)	Mantenimento (cicli di 21 giorni)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + carboplatino (AUC=5, fino a 750 mg) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + carboplatino (AUC=5, fino a 750 mg) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab è stato somministrato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

b. Carboplatino ed etoposide sono stati somministrati fino al completamento di 4 cicli, alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile, a seconda di quale di tali condizioni si sia verificata per prima.

c. Etoposide è stato somministrato il giorno 1, 2 e 3 di ogni ciclo.

Le caratteristiche al basale erano bilanciate tra i bracci di trattamento. Tra i pazienti arruolati, il 68,5% era asiatico (401 pazienti) e il 31,5% non asiatico (184 pazienti), tutti di etnia caucasica. L'età mediana era di 62 anni (range: 28-83), con il 39,3% dei pazienti di età ≥ 65 anni e l'1,9% di età ≥ 75 anni. Per l'82,2% i pazienti erano uomini. Il punteggio di stato delle performance ECOG al basale è stato 0 (17,6%) o 1 (82,4%). Per il 16,9% i pazienti erano positivi a PD-L1 (TPS ≥ 1%). Il 13,3% dei pazienti aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali.

Al momento dell'analisi ad interim, con data di cut-off 22 ottobre 2021, quando è stato osservato il 66% degli eventi di OS predefiniti (definiti circa 226, effettivi 246 eventi di OS), i pazienti avevano un tempo mediano di follow-up della sopravvivenza di 12,3 mesi. I risultati di OS, PFS e ORR dell'analisi ad interim sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4. Dati di efficacia all'analisi primaria (data di cut-off: 22 ottobre 2021)

	Braccio A (Serplulimab + carboplatino + etoposide)	Braccio B (Placebo + carboplatino + etoposide)
Numero di pazienti	389	196
Endpoint primario		

OS	Numero di pazienti con eventi, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	OS mediana (mesi)	15,4	10,9
	Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,63 (0,49-0,82)	
	p-value	< 0,001	
Endpoint secondari			
PFS -IRRC secondo RECIST 1.1	PFS mediana (mesi)	5,7	4,3
	Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,48 (0,38-0,59)	
ORR confermata	(%)	67,4%	58,7%
DOR mediana	Mesi (IC al 95%)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

L'analisi aggiornata, dopo rottura del cieco, con una durata di follow-up più lunga (mediana: 19,7 mesi) è stata condotta entro la data di cut-off del 13 giugno 2022, quando è stato osservato il 100% degli eventi OS predefiniti (definiti approssimativamente 342, 363 eventi OS effettivi). La OS mediana è stata di 15,8 mesi nel gruppo serplulimab e di 11,1 mesi nel gruppo placebo. L'HR stratificato (IC 95%) è stato di 0,62 (0,50, 0,76). La PFS mediana in base alla valutazione IRRC secondo criteri RECIST 1.1 è stata rispettivamente di 5,7 mesi e 4,3 mesi, con un HR stratificato (IC 95%) di 0,47 (0,38, 0,58). I risultati di efficacia dell'analisi finale erano coerenti con l'analisi primaria. Le curve di Kaplan-Meier per OS e PFS dell'analisi finale sono presentate nelle Figure 1 e 2.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier di OS nella popolazione complessiva all'analisi aggiornata (ITT) (data di cut-off: 13 giugno 2022)

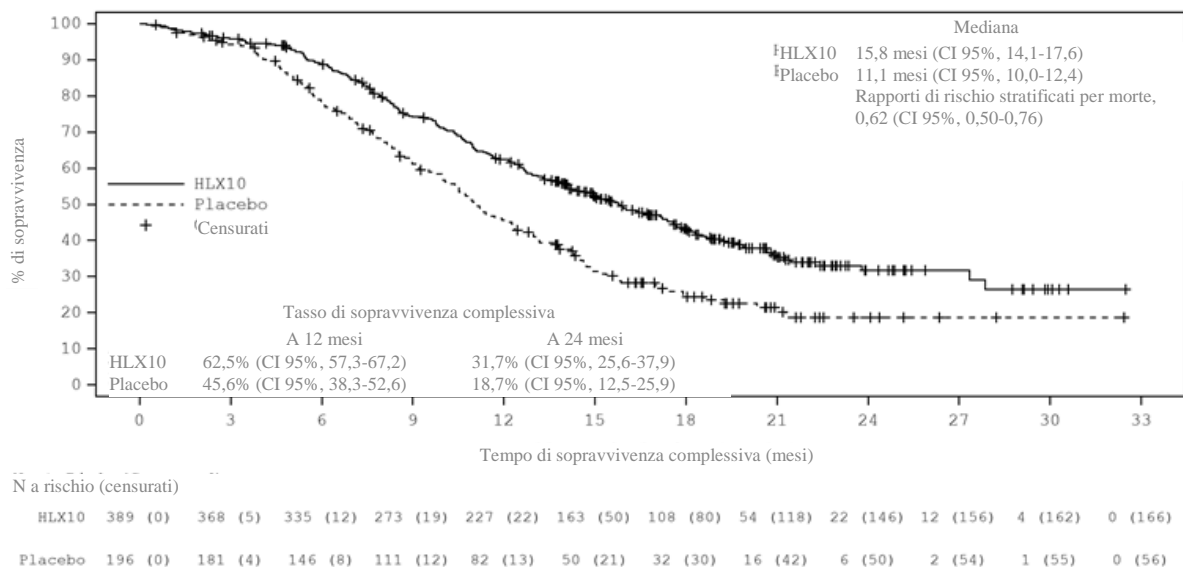
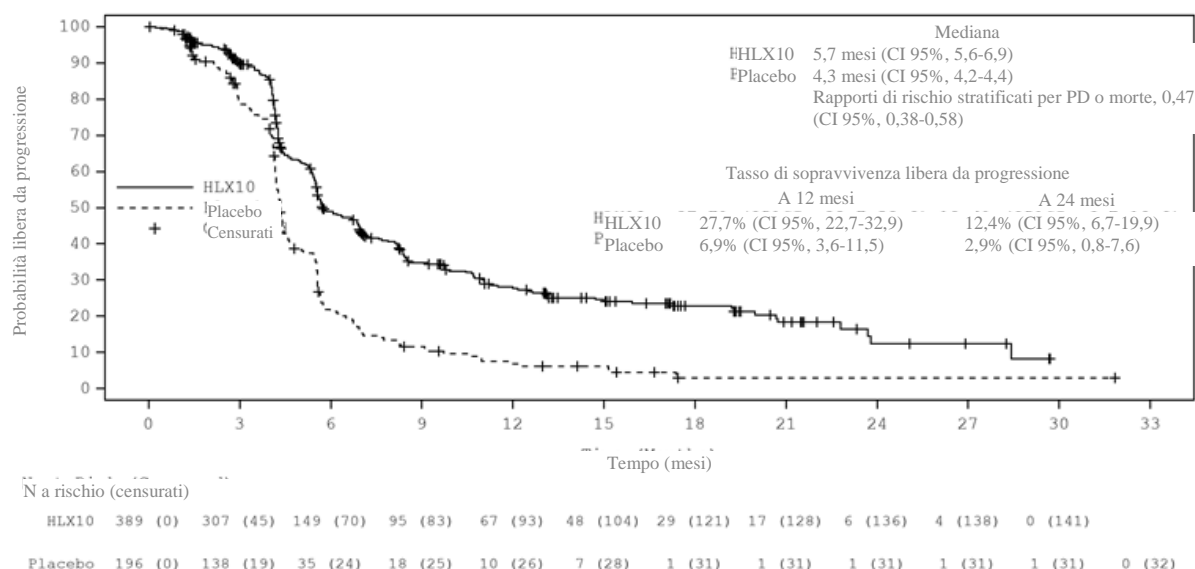


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier di PFS (RECIST 1.1) da IRRC nella popolazione complessiva all'analisi aggiornata (ITT) (data di cut-off dei dati: 13 giugno 2022)



Immunogenicità

L'immunogenicità di serplulimab è stata valutata in 389 pazienti trattati con serplulimab a dosi di 4,5 mg/kg ogni tre settimane (Q3W) nello studio ASTRUM-005. Sette pazienti (1,8%) sono risultati ADA-positivi a tutte le visite; di questi, 6 (1,5%) con positività a ADA correlata al trattamento, definiti almeno come ADA-positivi a una visita post-basale.

Nello studio HLX10-001 di aumento ed espansione della dose, sono state osservati ADA in 13 pazienti su 66 (19,7%).

Non è stata osservata capacità neutralizzante da parte degli ADA in entrambi gli studi chiave. Non sono state osservate evidenze dell'impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza. I dati sono tuttavia ancora limitati.

Pazienti anziani

Nello studio clinico ASTRUM-005, dei 389 pazienti del gruppo serplulimab, 153 (39,3%) avevano un'età ≥ 65 anni. In generale, non sono state osservate differenze di efficacia tra i pazienti anziani e quelli più giovani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con serplulimab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma polmonare (carcinoma polmonare a piccole cellule e carcinoma non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di serplulimab è stata analizzata in un'analisi farmacocinetica di popolazione (popPK) che ha incluso 1 144 pazienti con carcinoma polmonare (incluso ES-SCLC) e altri tipi di tumore solido provenienti da 8 studi. I pazienti hanno ricevuto serplulimab per via endovenosa come monoterapia o terapia combinata in dosi comprese fra 0,3 e 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W e 400 mg Q4W. La PK è stata descritta da un modello a due compartimenti con clearance (CL) tempo-dipendente. La variabilità inter-individuale (coefficiente di variazione, CV) nella CL di base e nel volume centrale di distribuzione (Vc) è stata del 25,8% e del 15,4%. La media

(CV) osservata attraverso la concentrazione allo stato stazionario nello studio ASTRUM-005 era di 62,5 µg/mL (36,3%).

Assorbimento

Serplulimab viene somministrato per infusione endovenosa ed è quindi immediatamente e completamente biodisponibile. Non sono state studiate altre vie di somministrazione.

Distribuzione

Sulla base di un'analisi di popPK, il volume di distribuzione di serplulimab è di circa 5,73 litri.

Biotrasformazione

La via metabolica di serplulimab non è stata caratterizzata. Si prevede che serplulimab venga catabolizzato in piccoli peptidi e amminoacidi dai processi generali di degradazione delle proteine.

Eliminazione

Sulla base di un'analisi di popPK, la clearance (CL) di serplulimab dopo la prima dose è di 0,225 L/die. Nel tempo la clearance diminuisce al massimo del 30,5% (CV 26,3%), impiegando 106 giorni per raggiungere la metà dell'effetto massimo. L'emivita allo stato stazionario è di circa 24,3 giorni.

Linearità/non-linearità

Serplulimab ha mostrato una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi da 0,3 a 10 mg/kg Q2W (comprese a dosi uniche di 200 mg Q2W, 300 mg Q3W e 400 mg Q4W) dopo dosi singole e multiple.

Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi dedicati su popolazioni speciali. Un'analisi di popPK non ha indicato differenze nella clearance sistemica totale di serplulimab in base all'età (23-83 anni), all'etnia (n=247 bianchi e n=895 asiatici) e al punteggio dello stato delle performance ECOG (0 o 1). La clearance di serplulimab aumenta con l'aumentare del peso corporeo.

Compromissione renale

Non è stato riscontrato alcun effetto della creatinina o della clearance della creatinina (CRCL) (Cockcroft-Gault) sulla CL di serplulimab sulla base di un'analisi di popPK in pazienti con compromissione renale lieve (CRCL=60-89 ml/min; n=448), moderata (CRCL=30-59 ml/min; n=102) e severa (CRCL=15-29 ml/min; n=1) e con funzione renale normale (CRCL ≥ 90 ml/min, n=591). Non ci sono dati sufficienti per le raccomandazioni sul dosaggio nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non è stato riscontrato alcun effetto di ALT, AST o della bilirubina totale sulla CL di serplulimab sulla base di un'analisi di popPK in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN o bilirubina > da 1 a 1,5 × ULN e qualsiasi AST; n=176), moderata (BIL da > 1,5 a 3 × ULN e qualsiasi AST; n=2) e con funzione epatica normale (bilirubina ≤ ULN e AST ≤ ULN; n=956). Non ci sono dati sufficienti nei pazienti con compromissione epatica moderata per le raccomandazioni sul dosaggio. Serplulimab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina > 3 × ULN e qualsiasi AST) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Nello studio di tossicità condotto in scimmie cynomolgus con dosi ripetute fino a 31 settimane, a 100 mg/kg è stata osservata un'elevata incidenza di infiltrazione di cellule mononucleari perivascolari nel plesso coroideo cerebrale correlata al trattamento farmacologico. Il livello di assenza di effetti avversi osservati (NOAEL) nello studio di tossicità di 31 settimane è stato di 50 mg/kg/settimana e ha prodotto un'esposizione 36 volte (calcolata in base all' AUC_{0-1}) maggiore rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose di 3 mg/kg ogni due settimane.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva.

Si ritiene che la via PD-1/PD-L1 sia coinvolta nel mantenimento della tolleranza nei confronti del feto durante tutta la gravidanza. È stato dimostrato che il blocco della segnalazione di PD-L1 in modelli di gravidanza murini compromette la tolleranza al feto e provoca un aumento della perdita fetale.

Due anticorpi monoclonali anti-PD-L1 sono stati valutati nelle scimmie cynomolgus per quanto riguarda la tossicità riproduttiva e dello sviluppo e hanno dimostrato di provocare parto prematuro, perdita del feto e morte neonatale prematura se somministrati a scimmie gravide.

Pertanto, i rischi potenziali della somministrazione di serplulimab durante la gravidanza includono un aumento dei tassi di aborto o di parto di bambini nati morti. Sulla base del suo meccanismo d'azione, l'esposizione fetale a serplulimab può aumentare il rischio di sviluppare disturbi immunomediati o di alterare la normale risposta immunitaria e i disturbi immuno-mediati che sono stati segnalati in topi PD-1 knockout.

Genotossicità e carcinogenicità

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale genotossico o carcinogenico di serplulimab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato (per l'aggiustamento del pH)

Sodio citrato (E331) (per l'aggiustamento del pH)

Sodio cloruro

Mannitolo (E421)

Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, a eccezione di quelli indicati al paragrafo 6.6. HETRONIFLY non deve essere somministrato per infusione contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa.

6.3 Periodo di validità

Fiala non aperta

3 anni.

Soluzione diluita

Dal punto di vista microbiologico il prodotto, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente.

La soluzione diluita non deve essere congelata. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di stoccaggio e le condizioni di conservazione precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono in ogni caso superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Questa conservazione di 24 ore può includere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Se refrigerate, le fiale e/o le sacche destinate all'uso endovenoso devono essere portate a temperatura ambiente prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di concentrato in fiala di vetro trasparente di tipo I da 10 ml, con otturatore in gomma clorobutilica e tappi combinati in alluminio-plastica, contenente 100 mg di serplulimab.

Confezione da 1 fiala.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e somministrazione

- Durante la preparazione dell'infusione è necessario assicurare una manipolazione asettica.
- Non agitare la fiala.
- Portare la fiala a temperatura ambiente (a 25 °C o meno).
- Prima della somministrazione, il prodotto deve essere esaminato visivamente per rilevare la presenza di materiale particolato o scolorimento. Il concentrato è una soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente. Se si osservano particelle visibili, gettare via la fiala.
- Confermare la dose del prodotto e calcolare il volume necessario di HETRONIFLY.
- Con una siringa sterile, prelevare dalla sacca endovenosa un volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) equivalente al volume di prodotto da infondere e gettarlo via.
- Utilizzare una siringa per prelevare il volume richiesto di HETRONIFLY dalla fiala e iniettarlo nella sacca contenente la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), preparando una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 1,0 e 8,0 mg/ml. Miscelare la soluzione diluita nella sacca capovolgendola delicatamente.
- Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa utilizzando una linea sterile, non pirogena, dotata di filtro a basso legame proteico da 0,2 a 5,0 μ m in linea o aggiuntivo.
- Impostare la velocità di infusione iniziale a 100 ml all'ora (si raccomandano 25 gocce al minuto). La velocità di infusione può essere regolata se si verificano reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.2). Se non si verificano reazioni avverse correlate all'infusione nella prima infusione, la durata della somministrazione successiva può essere ridotta a 30 minuti (± 10 minuti).
- Dal punto di vista microbiologico il prodotto, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se non viene usata immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Questa conservazione di 24 ore può includere fino a 6 ore a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Se refrigerate, le fiale e/o le sacche endovenose devono essere portate a temperatura ambiente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.3).
- Al termine dell'infusione, il tubo di infusione deve essere lavato con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) secondo la procedura operativa di routine dell'ospedale.
- Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

- Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella del paziente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1870/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 febbraio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il MAH deve assicurare che in ogni Stato membro in cui HETRONIFLY viene immesso in commercio, tutti i pazienti/caregiver che utilizzano HETRONIFLY ricevano il materiale educativo per i pazienti.

• **Composizione del pacchetto di materiale educativo:**

- riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo (sarà fornito volontariamente)
- scheda per il paziente

• **Rischi coperti dal materiale educativo:**

- reazioni avverse immuno-mediate
- gravi reazioni all'infusione

Il materiale educativo comprende informazioni su segni e sintomi delle reazioni avverse immuno-mediate e alle reazioni correlate all'infusione, nonché indicazioni sull'importanza del monitoraggio del paziente e della gestione clinica di questi eventi. Il materiale sarà distribuito agli operatori sanitari interessati sotto forma di pacchetto e i pazienti riceveranno il materiale attraverso l'operatore sanitario.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
serplulimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml di concentrato contiene 10 mg di serplulimab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, sodio citrato, sodio cloruro, mannitolo, polisorbato 80, acqua per iniezioni.

Per ulteriori informazioni, consultare il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

100 mg/10 ml

1 fiala

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo la diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non agitare.

Solo per uso singolo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcellona

Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1870/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA PER FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrato sterile
serplulimab
Uso endovenoso dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTI IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/10 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione serplulimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che durante il trattamento porti con sé la scheda del paziente.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hetronifly e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hetronifly
3. Come usare Hetronifly
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hetronifly
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Hetronifly e a cosa serve

Hetronifly è un farmaco antitumorale che contiene il principio attivo serplulimab. Si tratta di un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina progettata per riconoscere e attaccare un bersaglio specifico nell'organismo chiamato recettore di morte programmata-1 (PD-1), che si trova sulla superficie delle cellule T e B (tipi di globuli bianchi che fanno parte del sistema immunitario, le difese naturali dell'organismo). Quando il recettore PD-1 viene attivato dalle cellule tumorali, può spegnere l'attività delle cellule T. Bloccando il PD-1, Hetronifly impedisce che questo spenga le cellule T, aiutando il sistema immunitario a combattere il cancro.

Hetronifly è utilizzato per trattare gli adulti con un tipo di carcinoma polmonare chiamato carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC). Viene utilizzato quando il cancro:

- si è diffuso all'interno dei polmoni (o in altre parti del corpo) e
- non è stato precedentemente trattato.

In caso di domande sul funzionamento di Hetronifly o sul motivo per cui è stato prescritto questo farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

Hetronifly viene somministrato in combinazione con la chemioterapia. È importante leggere anche i fogli illustrativi della specifica chemioterapia a cui si è sottoposti. Chieda al medico se ha domande su questi farmaci.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hetronifly

Non usi Hetronifly

Se è allergico a serplumab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale.

Se non è sicuro di essere allergico, ne parli con il medico o l'infermiere prima della somministrazione di Hetronifly.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Hetronifly se ha:

- una malattia autoimmune (una malattia in cui il sistema immunitario attacca le proprie cellule)
- problemi al fegato
- danni renali
- problemi polmonari o respiratori
- subito un trapianto di organi
- manifestato una precedente reazione allergica ad altri farmaci antitumorali che agiscono nello stesso modo (terapie con anticorpi monoclonali)

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda (o se ha dei dubbi), dovrà parlarne con il medico prima che venga somministrato Hetronifly.

La somministrazione di Hetronifly può avere effetti indesiderati gravi (vedere paragrafo 4).

Se è presente una delle seguenti condizioni, chiami o consulti immediatamente il medico. Il medico può somministrare altri farmaci per prevenire complicanze più gravi e contribuire a ridurre i sintomi. Il medico può ritardare la dose successiva di Hetronifly o interrompere il trattamento con Hetronifly.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno dei seguenti sintomi:

- infiammazione dei polmoni: i sintomi possono includere insorgenza di tosse o peggioramento di tosse pre-esistente, respiro corto o dolore toracico
- infiammazione del fegato e dei dotti biliari: i sintomi possono includere nausea o vomito, perdita di appetito, dolore sul lato destro dello stomaco, ingiallimento della cute o del bianco degli occhi, sonnolenza, urine scure o sanguinamento o lividi che si formano più facilmente del normale
- infiammazione dell'intestino: i sintomi possono includere diarrea o movimenti intestinali più frequenti del solito, oppure feci nere, catramose o appiccicose con sangue o muco, forte dolore o tensione allo stomaco
- infiammazione dei reni: i sintomi possono comprendere una diminuzione della quantità di urina emessa
- infiammazione della pelle: i sintomi possono includere eruzioni cutanee, prurito, vesciche o ulcere nella bocca o su altre mucose
- infiammazione delle ghiandole (in particolare tiroide, surreni, ghiandola pituitaria e pancreas): i sintomi possono includere tachicardia, stanchezza estrema, aumento o perdita di peso, vertigini o svenimenti, perdita di capelli, sensazione di freddo, stitichezza, mal di testa che non passa o mal di testa insolito, dolore addominale, nausea e vomito
- diabete di tipo 1: i sintomi possono includere glicemia elevata, sensazione di fame o sete maggiore del solito, urinare più frequentemente del solito, respirazione rapida e profonda, confusione, odore dolce dell'alito, sapore dolce o metallico in bocca o odore diverso dell'urina o del sudore
- reazioni correlate all'infusione: i sintomi possono includere brividi o tremori, prurito o eruzione cutanea, vampate di calore, respiro corto o affannoso, vertigini o febbre
- infiammazione del cuore: i sintomi possono includere dolore toracico, mancanza di respiro o battito cardiaco irregolare
- infiammazione o problemi ai muscoli: i sintomi possono includere dolore muscolare, debolezza muscolare o affaticamento rapido

- infiammazione del cervello (encefalite): i sintomi possono includere convulsioni, mal di testa, febbre, brividi, vomito, confusione e disturbi della memoria
- infiammazione degli occhi, che può comportare alterazioni della vista
- basso numero di piastrine: i sintomi possono includere sanguinamento (del naso o delle gengive) e/o ematomi

Bambini e adolescenti

Hetronifly non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età. Questo perché non ci sono informazioni sull'efficacia in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Hetronifly

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi prodotti naturali e quelli ottenuti senza prescrizione medica.

Informi il medico se sta assumendo altri medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, per esempio i derivati del cortisone, come il prednisone. Questi medicinali possono interferire con il funzionamento di Hetronifly. Tuttavia, una volta in trattamento con Hetronifly, il medico può somministrare derivati del cortisone per ridurre i possibili effetti collaterali di Hetronifly. I derivati del cortisone possono essere somministrati anche prima di ricevere Hetronifly in combinazione con la chemioterapia per prevenire e/o trattare la nausea, il vomito e altri effetti indesiderati causati dalla chemioterapia.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non usi Hetronifly in caso di gravidanza, a meno che il medico non lo raccomandi espressamente. Hetronifly può danneggiare il bambino non ancora nato.

Allattamento al seno

Non è noto se il serplulimab passi nel latte materno. La paziente e il suo medico decideranno se allattare al seno dopo aver ricevuto il serplulimab.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Hetronifly può causare affaticamento e altre reazioni avverse. Non guidi veicoli o usi macchinari dopo la somministrazione di Hetronifly se non è sicuro di sentirsi bene.

Hetronifly contiene sodio

Questo medicinale contiene 22,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina/da tavola) in ogni fiala da 10 ml. Ciò equivale all'1,1% dell'apporto massimo giornaliero di sodio raccomandato per un adulto.

Hetronifly contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 2,0 mg di polisorbato 80 per ogni fiala da 10 ml. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Hetronifly

Hetronifly viene somministrato in ospedale o in clinica, sotto il controllo di un medico esperto.

La dose raccomandata è di 4,5 mg per kg di peso corporeo ogni 3 settimane.

Il medico somministrerà Hetronifly tramite infusione (flebo) in vena. La prima infusione viene somministrata per un periodo di circa 1 ora. Le infusioni successive possono essere somministrate per un periodo di 30 minuti.

Se prende più Hetronifly di quanto deve

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio con serplulimab. Questo medicinale viene somministrato da un professionista esperto. La possibilità di un sovradosaggio è bassa. In caso di sovradosaggio, il paziente verrà monitorato attentamente per individuare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse. Il medico inizierà un trattamento appropriato.

Se salta un appuntamento per la somministrazione di Hetronifly

È molto importante non saltare una dose di questo farmaco. Se salta un appuntamento, chiami subito il medico per fissare un nuovo appuntamento.

Se interrompe il trattamento con Hetronifly

L'interruzione del trattamento può interrompere l'effetto del farmaco. Non interrompa il trattamento con Hetronifly senza averne discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tenere presente i principali sintomi dell'infiammazione.

Hetronifly agisce sul sistema immunitario e può causare infiammazioni in alcune parti del corpo. Questo può danneggiare seriamente il corpo. Alcune condizioni infiammatorie possono essere pericolose per la vita e richiedere un trattamento specifico o la sospensione di Hetronifly (vedere paragrafo 2).

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno dei seguenti sintomi gravi. Possono essere segno di una condizione grave, eventualmente fatale. Ricevere cure mediche subito può aiutare a evitare che questi problemi peggiorino ulteriormente:

- infiammazione dei polmoni (*comune*): i sintomi possono includere insorgenza di tosse o peggioramento di tosse pre-esistente, respiro corto o dolore toracico
- infiammazione del fegato e dei dotti biliari (*comune*): i sintomi possono includere nausea o vomito, perdita di appetito, dolore sul lato destro dello stomaco, ingiallimento della cute o del bianco degli occhi, sonnolenza, urine scure o sanguinamento o lividi che si formano più facilmente del normale
- infiammazione dell'intestino (*non comune*): i sintomi possono includere diarrea o movimenti intestinali più frequenti del solito, oppure feci nere, catramose o appiccicose con sangue o muco, forte dolore o tensione allo stomaco
- infiammazione del pancreas (*non comune*): i sintomi possono includere dolore addominale, nausea e vomito
- infiammazione del cuore (*non comune*): i sintomi possono includere dolore toracico, mancanza di respiro o battito cardiaco irregolare

Altri effetti collaterali

Si rivolga subito al medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati che sono stati riportati in studi clinici su pazienti che ricevevano Hetronifly in combinazione con la chemioterapia.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- infezione del polmone (polmonite)
- diminuzione del numero di globuli bianchi (leucociti, neutrofili, linfociti), globuli rossi (anemia) o piastrine (trombocitopenia)
- attività ridotta della tiroide (può causare stanchezza o aumento di peso) o attività iperattiva della tiroide

- esami del sangue che mostrano livelli elevati di glucosio (iperglicemia o diabete mellito di tipo 1)
- esami del sangue che mostrano livelli elevati di acido urico (iperuricemia) o di lipidi (iperlipidemia)
- esami del sangue che mostrano livelli anomali di elettroliti (potassio, sodio, calcio, magnesio, fosfato o cloruro)
- esami del sangue che mostrano bassi livelli di proteine (ipoproteinemia)
- riduzione dell'appetito
- problemi di insonnia
- ritmo cardiaco anormale
- tosse
- nausea
- stitichezza
- dolore addominale
- diarrea
- vomito
- aumento dei livelli degli enzimi riversati dal fegato nel sangue (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma-glutamyl transferasi)
- eruzione cutanea
- perdita di capelli
- dolore muscolari e alle ossa
- febbre
- debolezza
- aumento dei livelli di fosfatasi alcalina nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione delle vie urinarie
- infezione delle vie respiratorie superiori
- test di funzionalità della coagulazione anormale
- reazione correlata all'infusione
- infiammazione della tiroide, test della funzionalità tiroidea anormale
- perdita di peso
- ipoglicemia
- danni al sistema nervoso periferico che causano intorpidimento, vertigini, cefalea, disturbi della sensazione (parestesia)
- un ritmo cardiaco regolare in cui il cuore batte più velocemente del normale, battito cardiaco lento, difetti di conduzione, insufficienza cardiaca, aumento del livello di sostanze nel cervello (peptide natriuretico) che può essere un segno di insufficienza cardiaca
- ipertensione arteriosa, infiammazione dei vasi sanguigni
- infiammazione della mucosa della bocca, indigestione, difficoltà di deglutizione, distensione addominale, disturbi gastrointestinali
- aumento della bilirubina nel sangue (prodotto di degradazione dell'emoglobina)
- prurito, infiammazione della cute, sudorazione eccessiva
- dolore articolare (artralgia), dolore alle braccia o alle gambe, disturbi muscolo-scheletrici
- glucosio nelle urine, presenza di proteine nelle urine, presenza di globuli rossi o bianchi nelle urine, lesioni renali
- aumento del livello di urea o creatinina nel sangue
- sensazione di stanchezza, malessere generale, gonfiore
- aumento nel sangue del livello del marcatore di necrosi miocardica (troponina), della mioglobina o della creatina fosfochinasi

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infezione grave, infezione della pelle, infezione dell'intestino, infezione delle labbra, infezione del cervello e del rivestimento cerebrale causata dal virus herpes simplex

- infiammazione dei linfonodi
- reazione anafilattica
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali, altri disturbi della tiroide, attività iperattiva delle ghiandole surrenali, infiammazione dell'ipofisi situata alla base del cervello
- lipoproteine anomale nel sangue
- infiammazione cerebrale, neurotossicità, cinetosi, disfunzioni motorie
- vista offuscata
- malattia del muscolo cardiaco, riduzione dell'afflusso di sangue al muscolo cardiaco (ischemia miocardica), ischemia miocardica tissutale, raccolta di liquido nel pericardio, aumento del livello del marcatore di necrosi miocardica
- secchezza della bocca, infiammazione dello stomaco, sanguinamento gengivale
- crescita di cute ispessita, a volte squamosa, cambiamenti nel colore della cute, cute secca
- autoinfiammazione dei muscoli (miosite autoimmune), infiammazione dell'articolazione
- brividi

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati con frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

- infiammazione muscolare (miosite)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hetronifly

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione esterna e sull'etichetta della fiala dopo la dicitura SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservi questo medicinale in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Non congelare.

Conservi nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Il prodotto, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se non viene utilizzata immediatamente, è stato dimostrato che la soluzione diluita è stabile per 24 ore in frigorifero (da 2 °C a 8 °C), che possono includere fino a 6 ore a temperatura ambiente (a 25 °C o meno).

Non usi questo farmaco se nota particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Il personale sanitario si occuperà di gettare i medicinali che non sono più usati. Queste misure contribuiranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hetronifly

Il principio attivo è serplulimab.

Ogni ml di concentrato contiene 10 mg di serplulimab. Una fiala da 10 ml contiene 100 mg di serplulimab.

Gli altri componenti sono acido citrico monoidrato, sodio citrato, sodio cloruro (vedere paragrafo 2: Hetronifly contiene sodio), mannitolo, polisorbato 80, acqua per iniezioni.

Descrizione dell'aspetto di Hetronifly e contenuto della confezione

Hetronifly è un concentrato per soluzione per infusione endovenosa fornito in una fiala di vetro con tappo di gomma. La fiala contiene 10 mg/ml di serplulimab. Il concentrato è un liquido da incolore a leggermente giallo, da limpido a leggermente opalescente. Ogni confezione contiene 1 fiala.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione e somministrazione dell'infusione

Durante la preparazione dell'infusione è necessario assicurare una manipolazione asettica.

- Non agitare la fiala.
- Portare la fiala a temperatura ambiente (a 25 °C o meno).
- Prima della somministrazione, il prodotto deve essere esaminato visivamente per rilevare la presenza di materiale particolato o scolorimento. Il concentrato è una soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente. Eliminare la fiala se si osserva una particella visibile.
- Confermare la dose del prodotto e calcolare il volume necessario di Hetronifly.
- Con una siringa sterile, prelevare dalla sacca endovenosa un volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) equivalente al volume di prodotto da infondere e gettarlo via.
- Utilizzare una siringa per prelevare il volume richiesto di Hetronifly dalla fiala e iniettarlo nella sacca contenente la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), preparando una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 1,0 e 8,0 mg/ml. Miscelare la soluzione diluita nella sacca capovolgendola delicatamente.

- Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa utilizzando una linea sterile, non pirogena, dotata di filtro a basso legame proteico da 0,2 a 5,0 µm in linea o aggiuntivo.
- Impostare la velocità di infusione iniziale a 100 ml all'ora (si raccomandano 25 gocce al minuto). La velocità di infusione può essere regolata se si verificano reazioni correlate all'infusione. Se non si verificano reazioni avverse correlate all'infusione nella prima infusione, la durata della somministrazione successiva può essere ridotta a 30 minuti (\pm 10 minuti).
- Dal punto di vista microbiologico il prodotto, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se non viene usata immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Questa conservazione di 24 ore può includere fino a 6 ore a temperatura ambiente (\leq 25 °C). Se refrigerate, le fiale e/o le sacche endovenose devono essere portate a temperatura ambiente prima dell'uso.
- Al termine dell'infusione, il tubo di infusione deve essere lavato con una soluzione di sodio cloruro a 9 mg/ml (0,9%) secondo la procedura operativa di routine dell'ospedale.
- Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.
- Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella del paziente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.