

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 10 mg serplulimabo (*serplulimabum*). Viename 10 ml koncentrato flakone yra 100 mg serplulimabo.

Serplulimabas yra humanizuotas antikūnas (IgG4/kappa izotipas su stabilizuojančios sekos pakitimu lanksto srityje), gaminamas kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 10 ml flakone yra 0,98 mmol (22,5 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Bespalvis ar šiek tiek geltonas, skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis tirpalas, pH 5,2–5,8, osmolališkumas maždaug 280–340 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

HETRONIFLY, kartu su karboplatina ir etopozidu, skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems ekstensyvos stadijos smulkialąsteliu plaučių vėžiu (ES-SPV), kaip pirmo pasirinkimo gydymo būdas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 4,5 mg/kg serplulimabo kas 3 savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

Dozės atidėjimas arba nutraukimas (taip pat žr. 4.4 skyrių)

Nerekomenduojama didinti ar mažinti HETRONIFLY dozės. Dozės atidėjimo arba nutraukimo gali prireikti atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą. Dozės vartojimo nutraukimas iki 12 savaičių dėl toleravimo yra priimtinas (žr. 4.4 skyrių).

Serplulimabo vartojimą reikia laikinai sustabdyti arba nutraukti, norint valdyti nepageidaujamas reakcijas, kaip aprašyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojami gydymo pakeitimai

Su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas	Gydymo koregavimas[#]
Su imunine sistema susijusi plaučių liga	2 laipsnio	Sustabdyti iki atsistatymo po nepageidaujamų reakcijų arba pagerėjimo iki 1 laipsnio
	3 arba 4 laipsnio arba pasikartojančios 2 laipsnio reakcijos	Visam laikui nutraukti
Kolitas	2 arba 3 laipsnio	Sustabdyti iki atsistatymo po nepageidaujamų reakcijų arba pagerėjimo iki 1 laipsnio
	4 laipsnio arba pasikartojančios 3 laipsnio reakcijos	Visam laikui nutraukti
Hepatitis	2 laipsnio, kai AST arba ALT 3–5 kartus viršija VNR arba bendras bilirubinas 1,5–3 kartus viršija VNR	Sustabdyti iki atsistatymo po nepageidaujamų reakcijų arba pagerėjimo iki 1 laipsnio
	3 arba 4 laipsnio, kai AST arba ALT 5 kartus viršija VNR arba bendras bilirubinas 3 kartus viršija VNR	Visam laikui nutraukti
Nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	2 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas serume	Sustabdyti iki atsistatymo po nepageidaujamų reakcijų arba pagerėjimo iki 1 laipsnio
	3 arba 4 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas serume	Visam laikui nutraukti
Endokrinopatijos	Simptominis 2 arba 3 laipsnio hipotirozė, 2 arba 3 laipsnio hipertirozė, 2 arba 3 laipsnio hipofizitas, 2 laipsnio antinksčių nepakankamumas, 3 laipsnio hiperglikemija arba 1 tipo cukrinis diabetas	Sulaikyti, kol simptomai išnyks ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais. Gydymą reikia tęsti, jei taikoma pakaitinė hormonų terapija, kol nėra simptomų
	4 laipsnio hipotirozė 4 laipsnio hipertirozė 4 laipsnio hipofizitas 3 arba 4 laipsnio antinksčių nepakankamumas 4 laipsnio hiperglikemija	Visam laikui nutraukti
Nepageidaujamos odos reakcijos	3 laipsnio	Sustabdyti iki atsistatymo po nepageidaujamų reakcijų arba pagerėjimo iki 1 laipsnio
	4 laipsnio Stivenso Džonsono sindromas (SJS) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Visam laikui nutraukti
Kitos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos	3 arba 4 laipsnio amilazės arba lipazės padidėjimas serume 2 arba 3 laipsnio pankreatitas 2 laipsnio miokarditas* 2 arba 3 laipsnio kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškusios pirmą kartą	Sustabdyti iki atsistatymo po nepageidaujamų reakcijų arba pagerėjimo iki 1 laipsnio

Su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas	Gydymo koregavimas [#]
	3 laipsnio sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija) arba baltųjų kraujo kūnelių skaičius	
	4 laipsnio pankreatitas arba pasikartojantis bet kokio laipsnio pankreatitas 3 arba 4 laipsnio miokarditas 3 arba 4 laipsnio encefalitas 4 laipsnio kitos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė pirmą kartą 4 laipsnio arba pasikartojantis 3 laipsnio sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija) arba baltųjų kraujo kūnelių skaičius	Visam laikui nutraukti
Su infuzija susijusios reakcijos	2 laipsnio	Pusiaus sumažinti infuzijos greitį arba nutraukti. Gydymas gali būti atnaujintas, kai simptomai išnyksta
	3 arba 4 laipsnio	Visam laikui nutraukti

Pastaba. Toksinio poveikio laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v.5.0) 5.0 versiją.

ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; VNR – viršutinė normos riba.

[#] – serplulimabo vartojimas turi būti visam laikui nutrauktas dėl bet kurios 3 laipsnio su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos, kuri pasikartoja, ir dėl bet kurios 4 laipsnio su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos, išskyrus endokrinopatijas, kurios kontroliuojamos pakaitiniais hormonais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

* – pacientams, kuriems pasireiškė su imunine sistema susijęs miokarditas, pakartotinio gydymo serplulimabu saugumas nėra aiškus.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas (kreatinino klirensas=60–89 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas=30–59 ml/min.), dozės koreguoti nereikia. Duomenų nepakanka ir dozės rekomendacijos pacientams, sergantiems sunkiu (kreatinino klirensas=15–29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimu, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ($BI \leq VNR$ ir $AST > VNR$ arba $BIL > 1-1,5 \times VNR$ ir bet koks AST) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo ($BIL > 1,5-3 \times VNR$ ir bet koks AST), nepakanka, o apie pacientus, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus ($BIL > 3 \times VNR$ ir bet koks AST), duomenų nėra. Dozės rekomendacijų pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje serplulimabo vartojimas pagal smulkialąstelinio plaučių vėžio indikaciją nėra aktualus.

Vartojimo metodas

HETRONIFLY skirtas leisti į veną.

Pradinis infuzijos greitis turi būti nustatytas iki 100 ml per valandą. Jei pirmoji infuzija toleruojama gerai, visas vėlesnes infuzijas galima sutrumpinti iki 30 minučių ($\pm$ 10 minučių).

Kai HETRONIFLY skiriamas kartu su chemoterapija, HETRONIFLY reikia vartoti pirmiausia, o po to tą pačią dieną – chemoterapiją. Kiekvienai infuzijai naudokite atskirus infuzinius maišelius.

HETRONIFLY negalima į veną leisti srove arba boliusu.

Visą reikiamą HETRONIFLY dozę reikia skiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo ir naudojimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai kitai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, vartojantiems serplulimabo, pasireiškė su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant sunkius ir mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Dauguma su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių gydymo metu, buvo grįžtamos ir išnykdavo nutraukus gydymą, skiriant kortikosteroidų ir (arba) palaikomąjį gydymą (žr. 4.2 skyrių). Su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų taip pat pasitaikė praėjus 3,6 mėnesio po paskutinės dozės. Vienu metu gali pasireikšti su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos, paveikiančios daugiau nei vieną organizmo sistemą.

Įtarus su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas, reikia užtikrinti tinkamą įvertinimą, kad būtų patvirtinta etiologija arba atmestos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, gydymą reikia nutraukti ir skirti kortikosteroidų. Daugumos 2 laipsnio ir kai kurių specifinių 3 ar 4 laipsnio su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų atveju gydymą reikia nutraukti, kol pacientas pasveiks arba būklė pagerės iki 1 laipsnio. Serplulimabo vartojimas turi būti visam laikui nutrauktas, jei pasireiškia 4 laipsnio ir kai kurios specifinės 3 laipsnio su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos. 3, 4 ir kai kurių specifinių 2 laipsnio su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., su imunine sistema susijusio pneumonito, su imunine sistema susijusio miokardito) atveju kortikosteroidų (1–2 mg/kg per parą prednizono ar lygiavertčio preparato) ir kito simptominio gydymo reikia skirti atsižvelgiant į klinikinius simptomus, kol pacientas pasveiks arba būklė pagerės iki 1 laipsnio. Pagerėjus iki $\leq$ 1 laipsnio, reikia pradėti kortikosteroidų vartojimo mažinimą ir jį tęsti mažiausiai 1 mėnesį. Dėl greito mažinimo nepageidaujama reakcija gali pasunkėti arba pasikartoti. Jei, nepaisant kortikosteroidų vartojimo, reakcija pablogėja arba nepagerėja, reikėtų skirti nekortikosteroidinį imunosupresinį gydymą (pvz., infliksimabu).

Su imunine sistema susijusi plaučių liga

Pacientams, vartojusiems HETRONIFLY, buvo pranešta apie su imunine sistema susijusį pneumonitą, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl imuninio pneumonito požymių ir simptomų, tokių kaip rentgenografiniai pokyčiai (pvz., židininiai matinio stiklo vaizdo pokyčiai, židininiai infiltratai), dusulys ir hipoksija. Įtariamas su imunine sistema susijęs pneumonitas turi būti patvirtintas radiografiniais tyrimais ir turi būti atmestos kitos priežastys. Dėl gydymo keitimo žr. 4.2 skyrių.

Su imunine sistema susijęs kolitas

Buvo pranešta apie pacientams, vartojusiems serplulimabą, pasireiškusių su imunitetu susijusį kolitą, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl imuninio kolito požymių ir simptomų, tokių kaip pilvo skausmas, viduriavimas, gleivės ar kraujas išmatose. Reikia atmesti infekciją ir kitas su liga susijusias etiologijas. Dėl gydymo keitimo žr. 4.2 skyrių. Reikia atsižvelgti į galimą virškinimo trakto perforacijos riziką ir, jei reikia, ją patvirtinti rentgenografiniu tyrimu ir (arba) endoskopija.

Su imunine sistema susijęs hepatitas

Pacientams, vartojusiems serplulimabą, buvo pranešta apie su imunine sistema susijusį hepatitą, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti periodiškai (kas mėnesį) stebimi dėl kepenų funkcijos pokyčių ir klinikinių imuninio hepatito požymių bei simptomų, tokių kaip transaminazių ir bendro bilirubino kiekio padidėjimas. Reikia atmesti infekciją ir su liga susijusias etiologijas. Jei pasireiškia su imunine sistema susijęs hepatitas, reikia dažniau atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Dėl gydymo keitimo žr. 4.2 skyrių.

Su imunine sistema susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, vartojantiems serplulimabą, buvo pranešta apie su imunine sistema susijusį nefritą ir inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti periodiškai (kas mėnesį) stebimi dėl inkstų funkcijos pokyčių ir klinikinių su imunine sistema susijusio nefrito bei inkstų funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei pasireiškia su imunine sistema susijęs nefritas, reikia dažniau atlikti inkstų funkcijos tyrimus. Daugumai pacientų serumo kreatinino kiekis padidėja besimptomiai. Reikia atmesti su liga susijusias etiologijas. Dėl gydymo keitimo žr. 4.2 skyrių.

Su imunine sistema susijusios endokrinopatijos

Skydliaukės ligos

Pacientams, vartojantiems serplulimabo, buvo pranešta apie skydliaukės sutrikimus, įskaitant hipertirozę, hipotirozę ir tiroiditą (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl skydliaukės funkcijos pokyčių ir klinikinių skydliaukės sutrikimų požymių bei simptomų. Esant 2 ar 3 laipsnio simptominei hipotirozei, serplulimabo vartojimas turėtų būti nutrauktas, o prireikus turėtų būti pradėtas vartoti skydliaukės hormonų pakaitinis gydymas. Esant 2 ar 3 laipsnio simptominei hipertirozei, serplulimabo vartojimas turėtų būti nutrauktas, o prireikus turėtų būti pradėtas vartoti vaistinis preparatas, slopinantis skydliaukės hormonų gamybą. Įtarus ūminį skydliaukės uždegimą, serplulimabo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti hormonų terapiją. Gydymą galima atnaujinti, kai hipotirozės ar hipertirozės simptomai yra kontroliuojami, o skydliaukės funkcija pagerėja. Esant gyvybei pavojingai hipertirozei ar hipotirozei, serplulimabo vartojimas turi būti visam laikui nutrauktas. Skydliaukės funkciją reikia nuolat stebėti, kad būtų užtikrintas tinkamas hormonų pakeitimas (žr. 4.2 skyrių).

Hipofizės sutrikimai

Pacientams, vartojantiems serplulimabą, buvo pranešta apie hipofizitą (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl hipofizito požymių ir simptomų, o kitos priežastys turi būti atmestos. Esant 2 ar 3 laipsnio simptominiam hipofizitui, serplulimabo vartojimas turėtų būti nutrauktas, o prireikus turėtų būti pradėtas vartoti hormonų pakaitinis gydymas. Jei įtariamas ūminis hipofizitas, reikia pradėti

vartoti kortikosteroidus. Esant gyvybei pavojingam 4 laipsnio hipofizitui, serplulimabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Antinksčių nepakankamumas

Pacientams, vartojantiems serplulimabo, buvo pranešta apie antinksčių nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl požymių ir simptomų, o kitos priežastys turi būti atmestos. Esant 2 laipsnio antinksčių nepakankamumui, serplulimabo vartojimas turėtų būti nutrauktas, o prireikus turėtų būti pradėtas vartoti hormonų pakaitinis gydymas. Esant gyvybei pavojingam 3 arba 4 laipsnio antinksčių nepakankamumui, serplulimabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui. Reikia nuolat stebėti antinksčių funkciją ir hormonų kiekį, kad būtų užtikrintas tinkamas hormonų keitimas (žr. 4.2 skyrių).

Hiperglikemija

Pacientams, vartojantiems serplulimabo, buvo pranešta apie hiperglikemiją arba 1 tipo cukrinį diabetą (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl gliukozės kiekio kraujyje ir su tuo susijusių klinikinių požymių bei simptomų. Prireikus reikia pradėti pakaitinį gydymą insulinu. Sergant 1 tipo cukriniu diabetu, kai gliukozės kiekio kraujyje kontrolė yra bloga, serplulimabo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti pakaitinį gydymą insulinu, kol simptomai pagerės. Esant gyvybei pavojingam 4 laipsnio 1 tipo cukriniam diabetui, serplulimabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti. Gliukozės kiekis kraujyje turi būti nuolat stebimas, kad būtų užtikrintas tinkamas insulino pakeitimas (žr. 4.2 skyrių).

Su imunine sistema susijusios nepageidaujamos odos reakcijos

Pacientams, vartojusiems serplulimabą, pasireiškė su imunine sistema susijusios nepageidaujamos odos reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Esant 1 arba 2 laipsnio išbėrimui, serplulimabo vartojimą galima tęsti, galima skirti simptominį gydymą arba vietinį gydymą kortikosteroidais. Esant 3 laipsnio išbėrimui, serplulimabo vartojimą reikia nutraukti ir skirti simptominį gydymą arba vietinį gydymą kortikosteroidais. Esant 4 laipsnio bėrimui, Stivenso-Džonsono sindromui (SJS) arba toksinei epidermio nekrolizei (TEN), serplulimabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Su imunine sistema susijęs pankreatitas

Pacientams, vartojantiems serplulimabą, pasireiškė su imunine sistema susijęs pankreatitas, įskaitant amilazės ir lipazės kiekio padidėjimą serume ir mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl lipazės ir amilazės koncentracijos serume pokyčių (gydymo pradžioje, periodiškai gydymo metu ir pagal klinikinį įvertinimą) bei klinikinių pankreatito požymių ir simptomų. Serplulimabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei serumo amilazės ar lipazės koncentracija padidėja iki 3 arba 4 laipsnio, o pankreatito – 2 arba 3 laipsnio. Esant 4 laipsnio pankreatitui arba pasikartojančiam bet kokio laipsnio pankreatitui, serplulimabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Su imunine sistema susijęs miokarditas

Pacientams, vartojantiems serplulimabą, pasireiškė su imunine sistema susijęs miokarditas, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl klinikinių miokardito požymių ir simptomų. Įtariamą imuninės kilmės miokarditą reikia patvirtinti miokardo fermentų tyrimais ir atmesti kitas priežastis. Esant 2 laipsnio miokarditui, serplulimabo vartojimas turi būti nutrauktas ir turi būti skiriamas gydymas kortikosteroidais. Neaišku, ar saugu vėl pradėti gydymą serplulimabu pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs su imunine sistema susijęs miokarditas. Prieš vėl pradedant serplulimabo vartojimą pacientams, anksčiau sirgusiems 2 laipsnio miokarditu, rekomenduojama surengti gydytojų konsiliumą, o sprendimą reikėtų priimti atsižvelgiant į įvairius klinikinius veiksnius, įskaitant širdies atsistatymo laipsnį, onkologinį atsaką į gydymą, alternatyvaus onkologinio gydymo prieinamumą ir prognozę. Sergant 3 arba 4 laipsnio miokarditu, serplulimabo vartojimas turi būti visam laikui nutrauktas ir turi būti pradėtas gydymas kortikosteroidais. Nustačius miokardito diagnozę, serplulimabo vartojimas turi būti sustabdytas arba visam laikui nutrauktas. Reikėtų atidžiai stebėti miokardo fermentus ir širdies funkciją, ar nėra bet kurio laipsnio miokardito (žr. 4.2 skyrių).

Su imunine sistema susijęs uveitas

Jei vienu metu pasireiškia uveitas ir kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos, pavyzdžiui, *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas, reikia skirti sisteminių kortikosteroidų, kad būtų išvengta ilgalaikio aklumo.

Kitos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos

Atsižvelgiant į serplulimabo veikimo mechanizmą, gali pasireikšti kitų galimų su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų. Klinikinių tyrimų metu įvairiomis serplulimabo dozėmis gydytiems pacientams, kuriems buvo nustatyti įvairių tipų navikai, buvo pastebėtos kitos mirtinos ir gyvybei pavojingos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos: trombocitopenija, ūminis koronarinis sindromas, miokardo infarktas ir imuninis encefalitas (žr. 4.8 skyrių). Įtariant kitas įtariamas su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas, reikia atlikti tinkamą įvertinimą, kad būtų patvirtinta etiologija ir atmestos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reakcijų sunkumą, serplulimabo vartojimą reikėtų nutraukti, jei pirmą kartą pasireiškė 2 arba 3 laipsnio su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos. Pasikartojus 3 laipsnio su imunine sistema susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms (išskyrus endokrinopatijas) ir 4 laipsnio su imunine sistema susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms, serplulimabo vartojimas turi būti visam laikui nutrauktas. Kortikosteroidus galima pradėti vartoti pagal klinikines indikacijas (žr. 4.2 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos

Buvo pranešta apie su infuzija susijusias reakcijas pacientams, vartojantiems serplulimabą. Pacientai turi būti stebimi dėl klinikinių su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų. Pacientai, kuriems pasireiškė 1 laipsnio su infuzija susijusių reakcijų, gali toliau vartoti preparatą atidžiai juos stebint. Pacientams, kuriems pasireiškė 2 laipsnio su infuzija susijusių reakcijų, infuzijos greitį reikia sumažinti arba gydymą nutraukti. Galima apsvarstyti antipiretikų ir antihistamininių vaistinių preparatų vartojimą. Gydymą serplulimabu galima tęsti atidžiai stebint, kai kontroliuojamos 2 laipsnio su infuzija susijusios reakcijos. Esant ≥ 3 laipsnio su infuzija susijusioms reakcijoms, infuziją reikia nedelsiant sustabdyti, gydymą visam laikui nutraukti ir skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, pašalinti iš klinikinių tyrimų

Klinikiniuose tyrimuose negalėjo dalyvauti pacientai, sergantys šiomis ligomis: aktyvia arba anksčiau patvirtinta autoimunine liga, pacientai, sergantys aktyvia tuberkulioze, hepatito B ar C arba ŽIV infekcija, arba pacientai, kuriems per 28 dienas iki serplulimabo vartojimo buvo suleista gyva susilpninta vakcina, pacientai, sergantys bet kokia aktyvia infekcija, kuriems per 14 dienų iki pirmosios dozės vartojimo reikėjo sisteminio antiinfekcinio gydymo, taip pat pacientai, kurių anamnezėje buvo pneumonitas arba intersticinė plaučių liga, pacientai, sergantys aktyviomis smegenų metastazėmis, pacientai, kurių anamnezėje buvo reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (pvz. miokardo infarktas per pusę metų), padidėjęs jautrumas kitam monokloniniam antikūnui, sisteminių imunosupresinių vaistinių preparatų vartojimas 2 savaites iki serplulimabo vartojimo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 0,98 mmol (arba 22,5 mg) natrio tai atitinka 1,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Paciento kortelė

Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo serplulimabu riziką. Kartu su kiekvienu receptu pacientui bus pateikiama paciento kortelė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi monokloniniai antikūnai nėra metabolizuojami citochromo P450 (CYP) fermentų ar kitų vaistus metabolizuojančių fermentų, nenumatoma, kad šių fermentų slopinimas ar indukcija kartu vartojamais vaistiniais preparatais turėtų įtakos HETRONIFLY farmakokinetikai.

Prieš pradėdant vartoti serplulimabą, reikia vengti sisteminių kortikosteroidų ar imunosupresantų vartojimo, nes jie gali turėti įtakos farmakodinaminiam aktyvumui ir veiksmingumui. Tačiau sisteminius kortikosteroidus ar kitus imunosupresantus galima vartoti su imunine sistema susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms gydyti pradėjus vartoti serplulimabą (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės serplulimabo dozės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie serplulimabo vartojimą nėščioms moterims nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad PD-1 kelio slopinimas sukelia embrioninį toksiškumą (žr. 5.3 skyrių). Yra žinoma, kad žmogaus IgG pereina placentos barjerą, o serplulimabas yra IgG4, todėl jis gali būti perduodamas iš motinos besivystančiam vaisiui. Serplulimabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos.

Žindymas

Nežinoma, ar serplulimabo išsiskiria su žmogaus pienu. Yra žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną pirmosiomis dienomis po gimimo, o netrukus jų koncentracija sumažėja iki mažos; todėl negalima atmesti rizikos žindomam kūdikiui šiuo trumpu laikotarpiu. Vėliau serplulimabą galima vartoti žindymo laikotarpiu, jei kliniškai būtina.

Vaisingumas

Vaisingumo vertinimo tyrimų neatlikta. Taigi serplulimabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Serplulimabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip nuovargis (žr. 4.8 skyrių), pacientams reikėtų patarti būti atsargiems vairuojant ar valdant mechanizmus, kol jie įsitikins, kad serplulimabas nedaro jiems neigiamo poveikio.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Serplulimabo, vartojamo kartu su chemoterapija, saugumas pagrįstas 389 pacientų, sergančių ES-SPV, duomenimis. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (82,8 %), leukopenija (74,0 %), anemija (72,8 %), trombocitopenija (56,0 %), alopecija (54,2 %), pykinimas (36,2 %), hiperlipidemija (32,1 %), sumažėjęs apetitas (28,3 %), hipoproteinemija (25,4 %) ir hiponatremija (25,4 %).

Dažniausios ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (65,3 %), leukopenija (33,7 %), trombocitopenija (23,1 %), anemija (19,8 %), hiponatremija (10,0 %) ir limfopenija (5,1 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (9,3 %), neutropenija (7,7 %), leukopenija (6,7 %), pneumonija (3,3 %) ir hiperglikemija arba cukrinis diabetas (2,3 %).

Dažniausios su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipotirozė (13,1 %), hipertirozė (10,8 %), su imunine sistema susijusios odos nepageidaujamos reakcijos (7,5 %), sutrikusi kepenų funkcija (4,1 %), su imunine sistema susijusios plaučių ligos (3,1 %), anemija (2,8 %), bloga savijauta (2,1 %), hiperglikemija arba cukrinis diabetas (1,8 %), su imunine sistema susijęs kolitas (1,8 %) ir sumažėjęs trombocitų skaičius (1,5 %).

Dėl nepageidaujamų reakcijų serplulimabo vartojimą nutraukė 5,4 % pacientų.

Klasifikuotas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai, išvardytos pagal sistemos organų klases ir dažnį (žr. 2 lentelę). Jei nenurodyta kitaip, nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas visų priešasčių nepageidaujamų reiškinių dažniu, nustatytu ASTRUM-005 tyrime, kuriame 389 pacientams serplulimabas kartu su chemoterapija buvo taikomi vidutiniškai 22 savaites. Informacija apie pagrindines esminio klinikinio tyrimo pacientų charakteristikas pateikta 5.1 skyriuje.

Dažniai yra tokie: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pacientams, gydytiems HETRONIFLY* ASTRUM-005

	Serplulimabas su karboplatina ir etopozidu
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	pneumonija ^a
Dažnas	šlapimo takų infekcija ^b , kvėpavimo takų infekcija ^c
Nedažnas	sepsinis šokas, odos infekcija, infekcinis enteritas, lūpų infekcija, herpetinis meningoencefalitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija
Dažnas	pakitusi krešėjimo funkcija ^d , granulocitopenija
Nedažnas	limfadenitas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	su infuzija susijusi reakcija ^e
Nedažnas	anafilaksinė reakcija
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažnas	hipotirozė ^f , hipertirozė, hiperglikemija arba cukrinis diabetas ^g
Dažnas	skydliaukės funkcijos tyrimo pakitimai ^h , tiroiditas ⁱ
Nedažnas	antinksčių nepakankamumas ^j , kiti skydliaukės sutrikimai ^k , hiperadrenokorticismas ^l , hipofizitas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	hiperlipidemija, sumažėjęs apetitas, hipoproteinemija, hiperurikemija, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas ^m
Dažnas	sumažėjęs svoris, hipoglikemija
Nedažnas	nenormalus lipoproteinų kiekis
Psichikos sutrikimai	
Labai dažnas	nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	parestezija, galvos skausmas, svaigulys, periferinė neuropatija ⁿ
Nedažnas	imuninės kilmės encefalitas ^o , galvos svaigimas, neurotoksiškumas, motorinės funkcijos sutrikimas
Akių sutrikimai	
Nedažnas	neryškus regėjimas
Širdies sutrikimai	
Labai dažnas	aritmija ^p
Dažnas	sinusinė tachikardija, laidumo defektai ^q , sinusinė bradikardija, širdies nepakankamumas ^r , padidėjęs N-terminalinio prohormono smegenų natriuretinio peptido kiekis
Nedažnas	kardiomiopatija ^s , miokardo išemija, skystis perikardo ertmėje, padidėjęs miokardo nekrozės žymens kiekis, miokarditas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	hipertenzija, vaskulitas ^t
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	kosulys
Dažnas	pneumonitas ^u , dusulys, krūtinės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, viduriavimas, vėmimas
Dažnas	disfagija, vidurių pūtimas, virškinimo trakto sutrikimas ^v , stomatitas, dispepsija
Nedažnas	sausa burna, enteritas ^w , gastritas, imuninis pankreatitas, kraujavimas iš dantenų
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai dažnas	padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs gama-glutamilttransferazės aktyvumas
Dažnas	hiperbilirubinemija, kepenų pažeidimas ^x
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	bėrimas ^y , alopecija
Dažnas	niežėjimas, dermatitas ^z , hiperhidrozė
Nedažnas	pigmentacijos sutrikimas, psoriazė, odos sausumas
Skeleto, raumenų ir bei jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	raumenų ir skeleto skausmas ^{aa}
Dažnas	artralgija, galūnių skausmas, raumenų ir skeleto diskomfortas ^{bb}

Nedažnas	autoimuninis miozitas, artritas
Dažnis nežinomas	miozitas ^{cc}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	padidėjęs karbamido kiekis kraujyje, baltymas šlapime, hematurija, inkstų pažeidimas ^{dd} , padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, glikozurija, teigiamas baltųjų kraujo kūnelių kiekio šlapime tyrimo rezultatas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	pireksija, astenija
Dažnas	nuovargis, bloga savijauta, edema ^{ee}
Nedažnas	šaltkrėtis
Tyrimai	
Labai dažnas	padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje
Dažnas	padidėjęs mioglobino kiekis kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs troponino kiekis kraujyje

* 2 lentelėje pateikti nepageidaujamų reakcijų dažniai gali būti ne visiškai susiję tik su HETRONIFLY, bet gali būti susiję su pagrindine liga arba kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais. Toliau nurodyti terminai reiškia ne vieną reiškinį, o susijusių reiškinų grupę, apibūdinančią sveikatos būklę.

- a. Apima pneumoniją, grybelinę pneumoniją.
- b. Apima šlapimo takų infekciją, besimptomę bakteriuriją.
- c. Apima viršutinių kvėpavimo takų infekciją, faringotonzilitą, tonzilitą.
- d. Apima pailgėjusį aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką, sutrumpėjusį aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką, sutrumpėjusį aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką, sumažėjusį tarptautinį normalizuotą santykį, padidėjusį protrombino kiekį.
- e. Apima padidėjusį jautrumą vaistams, su infuzija susijusią reakciją.
- f. Apima hipotirozę, padidėjusį skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekį kraujyje, sumažėjusį laisvojo tiroksino kiekį, centrinę hipotirozę, sumažėjusį trijodtironino kiekį.
- g. Apima hiperglikemiją, cukrinį diabetą, diabetinę ketoacidozę, padidėjusį ketoninių kūnų kiekį kraujyje, gliukozės tolerancijos sutrikimą, ketoacidozę.
- h. Apima skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje sumažėjimą, trijodtironino kiekio padidėjimą, teigiamus antitireoidinius antikūnus, tiroglobulino kiekio padidėjimą, tiroksino kiekio padidėjimą.
- i. Apima skydliaukės sutrikimą, tiroiditą.
- j. Apima antinksčių nepakankamumą, sumažėjusį kortizolio kiekį.
- k. Apima eutiroidinės ligos sindromą, skydliaukės ultragarsinio tyrimo pakitimus.
- l. Apima padidėjusį kortizolio kiekį, hiperadrenokorticismą.
- m. Apima hiponatremiją, hipokalcemiją, hipokalemiją, hipomagnezemiją, hipofosfatemiją, hipochloremiją, hiperfosfatemiją, hiperkalemiją, hipermagnezemiją, hiperkalcemiją.
- n. Apima periferinę neuropatiją, periferinę sensomotorinę neuropatiją, imuninę neuropatiją **.
- o. Priskiriamas imuninis encefalitas, autoimuninis encefalitas.
- p. Apima supraventrikulines ekstrasistoles, supraventrikulinę tachikardiją, aritmiją, skilvelines ekstrasistoles, supraventrikulinę aritmiją, prieširdžių virpėjimą, prieširdžių tachikardiją, bradiaritmiją, ankstyvos repolarizacijos sindromą, skilvelinę aritmiją, elektrokardiogramos QT pailgėjimą, elektrokardiogramos repolarizacijos sutrikimą, elektrokardiogramos T bangos sutrikimą.
- q. Apima pirmojo laipsnio atrioventrikulinę blokadą, dešinėsios plauštos šakos blokadą, prieširdžių laidumo laiko pailgėjimą, kairiosios plauštos šakos blokadą, intraventrikulinį laidumo defektą.
- r. Apima širdies nepakankamumą, ūminį širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio nepakankamumą.

- s. Apima kardiomiopatiją, metabolinę kardiomiopatiją.
 - t. Apima flebitą, paviršinį flebitą.
 - u. Apima imuninės kilmės plaučių ligą, pneumonitą, intersticinę plaučių ligą.
 - v. Apima virškinimo trakto kraujavimą, virškinimo trakto sutrikimą, apatinės virškinimo trakto dalies kraujavimą.
 - w. Apima enteritą, imuninės kilmės enterokolitą **.
 - x. Apima kepenų funkcijos sutrikimą, vaistų sukeltą kepenų pažeidimą, kepenų pažeidimą, imunitinį hepatitą, imuninės kilmės kepenų sutrikimą **, kepenų nepakankamumą **.
 - y. Apima bėrimą, makulopapulinį bėrimą, egzemą, vaisto sukeltą išbėrimą, eritemą, toksinį poveikį odai.
 - z. Apima autoimuninį dermatitą, dermatitą, alerginį dermatitą, pūslinį dermatitą, seborėjinį dermatitą.
 - aa. Apima nugaros skausmą, mialgiją, raumenų ir skeleto krūtinės skausmą, stuburo skausmą, kaklo skausmą.
 - bb. Apima raumenų silpnumą, raumenų ir skeleto diskomfortą.
 - cc. Apima miozitą **, imuninės kilmės miozitą **.
 - dd. Apima ūminį inkstų pažeidimą, inkstų nepakankamumą, inkstų funkcijos sutrikimą, inkstų pažeidimą.
 - ee. Apima veido edemą, periferinę edemą, periferinį patinimą, patinimą, veido patinimą.
- ** Įvykis po pateikimo į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Serplulimabas siejamas su imunine sistema susijusiomis nepageidaujamomis reakcijomis. Duomenys apie toliau išvardytas su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas pagrįsti 1 172 pacientų, kurie aštuonių klinikinių tyrimų metu gavo vien serplulimabo (n=263) arba kartu su kitais vaistais (n=909) aštuoniomis dozėmis (0,3, 1, 3, 10 mg/kg kas 2 savaites, 4,5 mg/kg kas 3 savaites, 200 mg kas 2 savaites, 300 mg kas 3 savaites arba 400 mg kas 4 savaites). Šių nepageidaujamų reakcijų valdymo gairės aprašytos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Su imunine sistema susijusi plaučių liga

Su imunine sistema susijusi plaučių liga pasireiškė 3,5 % pacientų, įskaitant 3, 4 ar 5 laipsnio ligą atitinkamai 0,9 %, 0,1 % ir 0,3 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 3,25 mėnesio (intervalas: 0,03–34,53 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 1,91 mėnesio (intervalas: 0,26–13,34 mėnesio). 1,6 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl su imunine sistema susijusios plaučių ligos gydymą nutraukė 1,0 % pacientų.

Su imunine sistema susijęs kolitas

Su imunine sistema susijęs kolitas pasireiškė 2,4 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,6 % pacientų ir 5 laipsnio – 0,1 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 3,01 mėnesio (intervalas: 0,03–20,11 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 0,43 mėnesio (intervalas: 0,03–4,40 mėnesio). 0,5 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl su imunine sistema susijusio kolito gydymą nutraukė 0,3 % pacientų.

Su imunine sistema susijęs hepatitas

Hepatitas pasireiškė 0,7 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,3 % pacientų, 4 laipsnio – 0,2 % pacientų ir 5 laipsnio – 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 2,48 mėnesio (intervalas: 0,43–6,60 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 0,95 mėnesio (intervalas: 0,53–1,51 mėnesio). 0,2 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl hepatito gydymą nutraukė 0,3 % pacientų. Sutrikusi kepenų funkcija pasireiškė 4,5 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 1,0 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 1,51 mėnesio (intervalas: 0,07–29,73 mėnesio). Vidutinė

trukmė buvo 1,41 mėnesio (intervalas: 0,26–17,54 mėnesio). 0,3 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl sutrikusios kepenų funkcijos gydymą nutraukė 0,3 % pacientų.

Su imunine sistema susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas

Su imunine sistema susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškė 2,4 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,3 % pacientų ir 4 laipsnio – 0,1 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 2,78 mėnesio (intervalas: 0,23–17,28 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 1,12 mėnesio (intervalas: 0,13–5,32 mėnesio). 0,2 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl su imunine sistema susijusio nefrito ir inkstų funkcijos sutrikimo gydymą nutraukė 0,2 % pacientų.

Su imunine sistema susijusios endokrinopatijos

Hipotirozė

Hipotirozė pasireiškė 11,2 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,1 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 3,84 mėnesio (intervalas: 0,62–34,10 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 2,76 mėnesio (intervalas: 0,53–7,49 mėnesio). Pakaitinė skydliaukės hormonų terapija buvo skirta 5,9 % pacientų. Nė vienas pacientas nenutraukė serplulimabo vartojimo dėl hipotirozės.

Hipertirozė

Hipertirozė pasireiškė 6,3 % pacientų, ≥ 3 laipsnio hipertirozės nebuvo. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 1,79 mėnesio (intervalas: 0,69–31,18 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 1,41 mėnesio (intervalas: 0,07–4,21 mėnesio). Nė vienas pacientas nenutraukė serplulimabo vartojimo dėl hipertirozės.

Tiroiditas

Tiroiditas pasireiškė 0,7 % pacientų, ≥ 3 laipsnio tiroidito nebuvo. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 5,65 mėnesio (intervalas: 1,94–13,50 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 5,93 mėnesio (intervalas: 0,56–11,30 mėnesio). Pakaitinė skydliaukės hormonų terapija buvo skirta 0,2 % pacientų. Nė vienas pacientas nenutraukė serplulimabo vartojimo dėl tiroidito.

Antinksčių funkcijos sutrikimai

Antinksčių sutrikimų pasireiškė 0,3 % pacientų, visi jie buvo 2 laipsnio. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 5,78 mėnesio (intervalas: 5,75–6,93 mėnesio). Nė vienas pacientas nenutraukė serplulimabo vartojimo dėl antinksčių liaukų sutrikimų.

Hipofizės sutrikimai

Hipofizės sutrikimai pasireiškė 0,9 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,2 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 6,97 mėnesio (intervalas: 1,41–20,53 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 2,43 mėnesio. 0,3 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl hipofizės sutrikimų gydymą nutraukė 0,2 % pacientų.

Cukrinis diabetas ir (arba) hiperglikemija

Cukrinis diabetas ir (arba) hiperglikemija pasireiškė 1,0 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,5 % pacientų ir 4 laipsnio – 0,1 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 4,09 mėnesio (intervalas: 0,69–11,10 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 2,96 mėnesio. Pakaitinė insulino terapija buvo skirta 0,6 % pacientų. Dėl cukrinio diabeto ir (arba) hiperglikemijos gydymą nutraukė 0,1 % pacientų.

Su imunine sistema susijusios nepageidaujamos odos reakcijos

Su imunine sistema susijusių nepageidaujamų odos reakcijų pasireiškė 8,7 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,8 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 2,10 mėnesio (intervalas: 0,03–30,52 mėn.). Vidutinė trukmė buvo 0,82 mėnesio (intervalas: 0,07–12,39 mėnesio). 1,4 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl su imunine sistema susijusių nepageidaujamų odos reakcijų gydymą nutraukė 0,4 % pacientų.

Su imunine sistema susijęs pankreatitas

Su imunine sistema susijęs pankreatitas pasireiškė 1,1 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,3 % pacientų, 4 laipsnio – 0,2 % pacientų ir 5 laipsnio – 0,1 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 2,30 mėnesio (intervalas: 0,23–12,42 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 0,76 mėnesio (intervalas: 0,16–10,12 mėnesio). 0,2 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl su imunine sistema susijusio pankreatito gydymą nutraukė 0,2 % pacientų.

Su imunine sistema susijęs miokarditas

Su imunine sistema susijęs miokarditas pasireiškė 0,6 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,2 % pacientų ir 5 laipsnio – 0,1 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 1,87 mėnesio (intervalas: 0,26–25,36 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 0,89 mėnesio (intervalas: 0,72–4,57 mėnesio). 0,3 % pacientų buvo skirtas gydymas didelėmis kortikosteroidų dozėmis. Dėl su imunine sistema susijusio miokardito gydymą nutraukė 0,2 % pacientų.

Su imunine sistema susijęs uveitas

Su imunine sistema susijęs uveitas pasireiškė 0,1 % pacientų, jis buvo 1 laipsnio. Laikas iki ligos atsiradimo buvo 6,90 mėnesio. Su imunine sistema susijusio uveito trukmė buvo 1,35 mėnesio. Pacientui šis reiškinys išnyko.

Kitos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos

Kitos kliniškai reikšmingos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta pacientams, gavusiems serplulimabo, buvo tokios, kaip nurodyta toliau. Dėl kai kurių iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo pranešta apie sunkius ar mirtinus atvejus.

Kraujo ir limfinės sistemos: anemija, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija.

Nervų sistemos: svaigulys, imuninis encefalitas, periferinė neuropatija.

Akių sutrikimai: neryškus regėjimas.

Širdies ir kraujagyslių: ūminis koronarinis sindromas, miokardo infarktas, ūminis širdies nepakankamumas, kardiotoksiškumas, padidėjęs troponino kiekis.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio: dusulys, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, kvėpavimo nepakankamumas.

Virškinimo trakto: burnos išopėjimas, vėmimas, proktitas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai: astenija, nuovargis, pireksija.

Kitos: panikos sutrikimas, ūžesys, ūminis cholangitas, sepsis, sumažėjęs kortizolio kiekis, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzine sistema susijusios reakcijos pasireiškė 1,4 % pacientų, iš jų 3 laipsnio – 0,2 % pacientų ir 4 laipsnio – 0,1 % pacientų. Vidutinis laikas iki ligos atsiradimo buvo 1,02 mėnesio (intervalas: 0,03–9,86 mėnesio). Vidutinė trukmė buvo 0,07 mėnesio (intervalas: 0,03–0,53 mėnesio). Nė vienas pacientas nenutraukė serplulimabo vartojimo dėl su infuzija susijusių reakcijų.

Laboratoriniai pakitimai

Pacientų, kuriems nuo pradinio lygio pasikeitė ≥ 3 laipsnio laboratorinių pakitimų, dalys buvo tokios: trombocitų skaičiaus sumažėjimo atveju – 0,6 %, neutrofilų skaičiaus sumažėjimo atveju – 0,4 %, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimo atveju – 0,3 %, baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimo atveju – 0,2 %, laktato dehidrogenazės padidėjimo atveju – 0,1 %, cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimo atveju – 0,1 %.

Senyvi pacientai

Bendrų saugumo skirtumų tarp pagyvenusių (≥ 65 metų) ir jaunesnių pacientų nepastebėta. Duomenų apie ≥ 75 metų pacientus yra per mažai, kad būtų galima daryti išvadas apie šią populiaciją.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir nedelsiant pradedamas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų ir vaistų konjugatai, PD-1/PD-L1 (programuotos ląstelių žūties-1/death ligand 1) inhibitoriai
ATC kodas: L01FF12.

Veikimo mechanizmas

Serplulimabas (HLX10) yra humanizuotas monokloninis IgG4 antikūnas, kuris jungiasi prie užprogramuotos ląstelių mirties-1 (PD-1) receptoriaus ir blokuoja jo sąveiką su ligandais PDL-1 ir PDL-2. PD-1 receptorių yra neigiamas T ląstelių aktyvumo reguliatorius, kuris, kaip įrodyta, dalyvauja kontroliuojant T ląstelių imuninį atsaką. PD-1 receptoriaus sąveika su ligandais PDL-1 ir PDL-2, kurie yra išreikšti antigeną pateikiančiose ląstelėse ir gali būti išreikšti navikų ar kitų naviko mikroaplinkos ląstelių, slopina T ląstelių proliferaciją ir citokinų sekreciją. Serplulimabas sustiprina T ląstelių atsaką, įskaitant priešvėžinį atsaką, blokuodamas PD-1 prisijungimą prie PDL-1 ir PDL-2 ligandų.

PD-1 receptorių užimtumas periferinėse T ląstelėse ir gebėjimas išskirti interleukiną-2 (IL-2) *in vitro* buvo tiriamas atliekant 1 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo 29 Kinijos pacientai, sergantys išplitusiu kietuoju naviku, kuriems buvo sušvirkštos vienkartinės ir daugiartinės serplulimabo dozės (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Rezultatai parodė, kad serplulimabas gali stabiliai palaikyti receptorių užėmimo prisotinimo būseną ir ilgalaikį funkcinį blokavimą, kai dozės yra nuo 0,3 mg/kg iki 10 mg/kg kas 2 savaites.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Serplulimabo veiksmingumas skiriant deriniu su chemoterapija (karboplatina ir etopozidas), skirtu pirmos eilės ES-SPV gydymui, buvo įvertintas ASTRUM-005 tyrime (NCT04063163) – 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiaregioninio klinikinio tyrimo metu. Pirminė veiksmingumo

vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be progresavimo (IBP), objektyvus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT), kurias, remdamiesi RECIST 1.1 standartu, įvertino nepriklausomas radiologinės peržiūros komitetas (NRPK) ir tyrėjas. Pirminės vertinamosios baigties analizė atlikta praėjus 25 ir 33 mėnesiams nuo klinikinio tyrimo pradžios. Atlikus pirminę analizę, tyrimo gydymo režimų kodavimas buvo nutrauktas.

Tyrimo dalyvavo suaugę pacientai (18 metų ir vyresni), sergantys ES-SPV (pagal Veteranų administracijos plaučių tyrimo grupės [angl. *Veterans Administration Lung Study Group*, VALG] stadijų sistemą), kurie nebuvo gydyti sisteminiu gydymu ir kurių ECOG veiklos būklės balas buvo 0 arba 1. Pacientai į tyrimą buvo neįtraukiami, jei jie turėjo aktyvių arba negydomų centrinių nervų sistemos metastazių; aktyvią autoimuninę ligą; sisteminių imunosupresinių vaistinių preparatų vartojimą per 14 dienų iki pirmosios dozės.

Iš viso buvo įtraukti 585 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu (2:1) gavo vieną iš 3 lentelėje aprašytų gydymo schemų. Randomizacija buvo stratifikuota pagal PDL-1 raiškos lygį (neigiama: naviko dalies balai [TPS] < 1 %, teigiama: TPS ≥ 1 %, arba neįvertinama (nėra duomenų)), išmatuota PD-L1 IHC 22C3 pharmDx rinkiniu), smegenų metastazę (taip ir ne) ir amžių (≥ 65 metai ir < 65 metai).

3 lentelė. Intraveninio gydymo režimai

Gydymo režimas	Indukcija (keturi 21 dienos ciklai)	Palaikomasis gydymas (21 dienos ciklai)
A	Serplulimabas (4,5 mg/kg) ^a + karboplatina (AUC=5, iki 750 mg) ^b + etopozidas (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimabas (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebas + karboplatina (AUC=5, iki 750 mg) ^b + etopozidas (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebas

a. Serplulimabas buvo skiriamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

b. Karboplatina ir etopozidas buvo skiriami iki 4 ciklų pabaigos arba iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo, atsižvelgiant į tai, kas įvyko pirmiau.

c. Etopozidas buvo skiriamas kiekvieno ciklo 1, 2 ir 3 dienomis.

Pradinės charakteristikos buvo subalansuotos tarp abiejų gydymo krypčių. Tarp įtrauktų pacientų 68,5 % buvo azijiečiai (401 pacientas) ir 31,5 % ne azijiečiai (184 pacientai), visi jie buvo baltodžiai. Vidutinis amžius buvo 62 metai (intervalas: 28–83), 39,3 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, o 1,9 % pacientų buvo ≥ 75 metų amžiaus. 82,2 % pacientų buvo vyrai. Pradinis ECOG veiklos būklės balas buvo 0 (17,6 %) arba 1 (82,4 %). 16,9 % pacientų PDL-1 buvo teigiamas (TPS ≥ 1 %). 13,3 % pacientų buvo nustatyta smegenų metastazių.

Tarpinės analizės metu 2021 m. spalio 22 d., kai buvo pastebėta 66 % iš anksto nustatytų OS reiškinių (nustatyti maždaug 226, faktiniai 246 OS įvykiai), pacientų išgyvenamumo stebėjimo mediana buvo 12,3 mėnesio. OS, PFS ir ORR rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

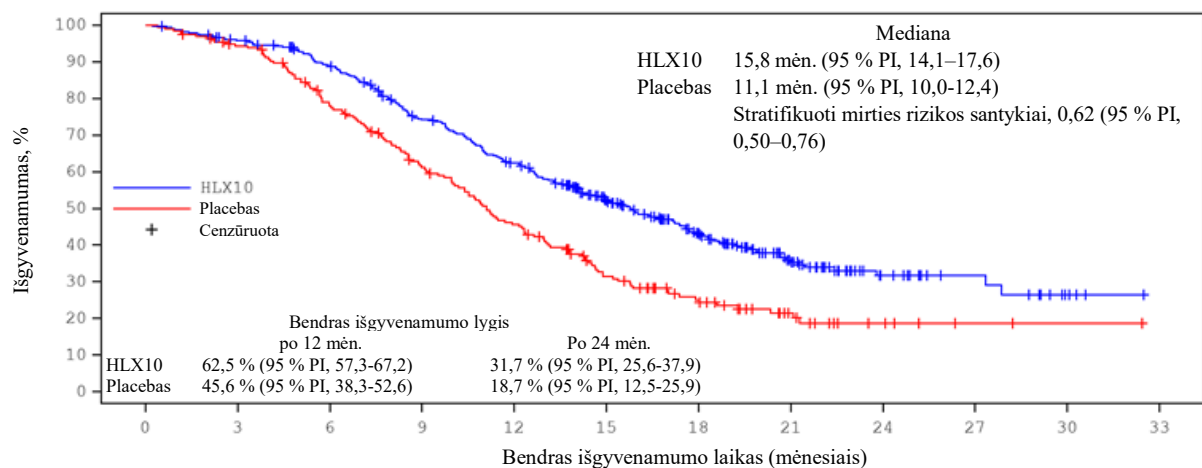
4 lentelė. Veiksmingumo duomenys atliekant pirminę analizę (duomenų rinkimo pabaigos data: 2021 m. spalio 22 d.)

	A grupė (serplulimabas + karboplatina + etopozidas)	B grupė (placebas + karboplatina + etopozidas)	
Pacientų skaičius	389	196	
Pirminė vertinamoji baigtis			
OS	Pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, skaičius, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)

		A grupė (serplulimabas + karboplatina + etopozidas)	B grupė (placebas + karboplatina + etopozidas)
	OS mediana (mėnesiais)	15,4	10,9
	Rizikos santykis (95 % PI)	0,63 (0,49–0,82)	
	p vertė	< 0,001	
Antrinės vertinamosios baigtys			
PFS -IRRC pagal RECIST 1.1	PFS mediana (mėnesiais)	5,7	4,3
	Rizikos santykis (95 % PI)	0,48 (0,38–0,59)	
Patvirtinti ORR atvejai	(%)	67,4 %	58,7 %
DOR mediana	Mėnesiais (95% CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Atnaujinta analizė, po to kai buvo panaikintas kodavimas, su ilgesne stebėjimo trukme (mediana: 19,7 mėn.) buvo atlikta iki galutinės datos 2022 m. birželio 13 d., kai buvo pastebėta 100 % iš anksto nustatytų OS reiškinių (nustatyti maždaug 342, faktiniai 363 OS reiškiniai). OS mediana serplulimabo grupėje buvo 15,8 mėnesio, o placebo grupėje – 11,1 mėnesio. Stratifikuotas RS (95 % PI) buvo 0,62 (0,50, 0,76). PFS mediana pagal IRRC įvertinimą pagal RECIST 1.1 buvo atitinkamai 5,7 mėnesio ir 4,3 mėnesio, o stratifikuotas RS (95 % PI) buvo 0,47 (0,38, 0,58). Galutinės analizės veiksmingumo rezultatai atitiko pirminės analizės rezultatus. Galutinės analizės OS ir PFS Kaplano-Mejerio kreivės pateiktos 1 ir 2 paveiksluose.

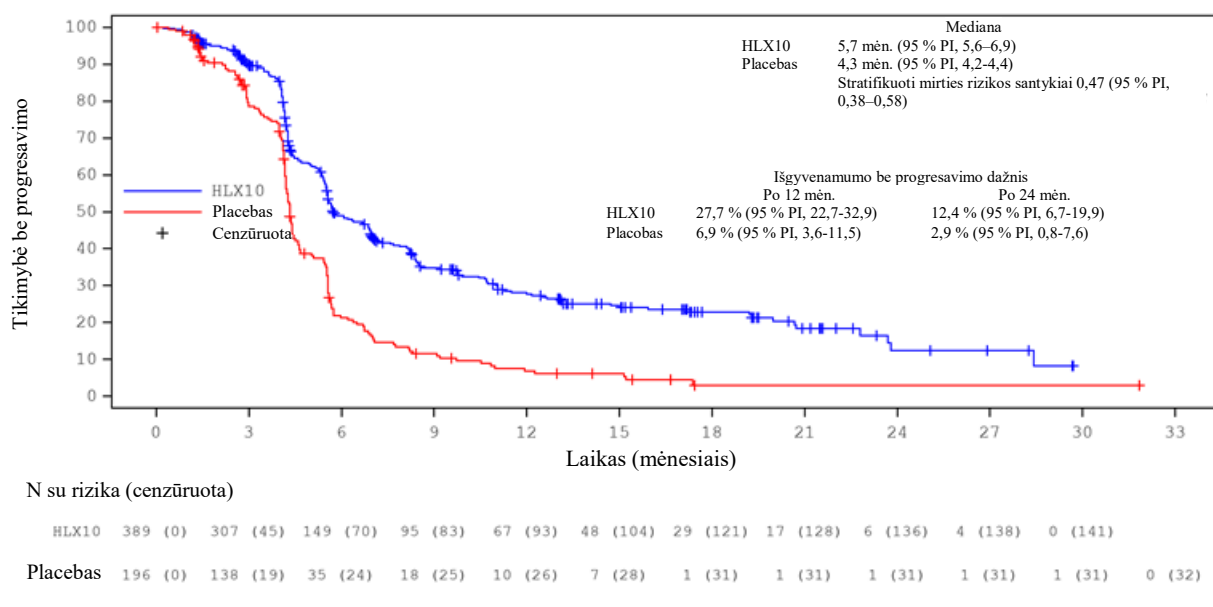
1 pav. Kaplano-Mejerio kreivė pagal bendrą išgyvenamumą bendroje populiacijoje (ITT)
(duomenų rinkimo pabaigos data: 2022 m. birželio 13 d.)



N su rizika (cenzūruota)

HLX10	389 (0)	368 (5)	335 (12)	273 (19)	227 (22)	163 (50)	108 (80)	54 (118)	22 (146)	12 (156)	4 (162)	0 (166)
Placebas	196 (0)	181 (4)	146 (8)	111 (12)	82 (13)	50 (21)	32 (30)	16 (42)	6 (50)	2 (54)	1 (55)	0 (56)

2 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be progresavimo (RECIST 1.1) bendroje populiacijoje (ITT) kreivė pagal IRRC (duomenų pabaigos data: 2022 m. birželio 13 d.)



Imunogeniškas

Serplulimabo imunogeniškas buvo įvertintas 389 pacientams, kurie ASTRUM-005 tyrimo metu buvo gydomi serplulimabu 4,5 mg/kg kas tris savaites. Septynių pacientų (1,8 %) ADA buvo teigiamas bet kurio apsilankymo metu, iš jų 6 pacientų (1,5 %) ADA buvo teigiamas po gydymo, apibrėžiamas kaip bent vienas teigiamas ADA rodiklis po gydymo.

Dozės didinimo ir dozės išplėtimo tyrime HLX10-001 ADA buvo stebimi 13 iš 66 pacientų (19,7 %).

Neutralizuojančių antikūnų nepastebėta nė viename iš pagrindinių tyrimų. Nepastebėta jokių ADA poveikio farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui įrodymų. Vis dėlto duomenys vis dar yra riboti.

Vyresnio amžiaus pacientai

ASTRUM-005 tyrime iš 389 serplulimabo grupės pacientų bendroje populiacijoje 153 (39,3 %) buvo ≥ 65 metų amžiaus. Bendrų veiksmingumo skirtumų tarp vyresnio amžiaus pacientų ir jaunesnių pacientų nepastebėta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti serplulimabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis plaučių vėžio (smulkialąstelinio ir nesmulkialąstelinio plaučių vėžio) gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Serplulimabo farmakokinetika buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinę (popPK) analizę, į kurią buvo įtraukti 1 144 plaučių vėžiu (įskaitant ES-SPV) ir kitų tipų solidiniais navikais sergantys pacientai iš 8 tyrimų. Pacientams serplulimabo buvo skiriama į veną kaip monoterapija arba kombinuotoji terapija dozėmis nuo 0,3 iki 10 mg/kg kas 2 savaites, 4,5 mg/kg kas 3 savaites, 200 mg kas 2 savaites, 300 mg kas 3 savaites ir 400 mg kas 4 savaites. PK buvo aprašyta dviejų skyrių modeliu su nuo laiko priklausomu klirensu (KL). Interindividualus bazinio KL ir centrinio pasiskirstymo tūrio (V_c) variabilumas (variacijos koeficientas, VK) buvo 25,8 % ir 15,4 %.

ASTRUM-005 tyrimo metu stebėta vidutinė (CV) koncentracija pusiausvyrinėje būsenoje buvo 62,5 µg/ml (36,3 %).

Absorbcija

Serplulimabas vartojamas infuzijos į veną būdu, todėl yra iš karto ir visiškai biologiškai prieinamas. Kiti vartojimo būdai nebuvo tirti.

Pasiskirstymas

Remiantis „popPK“ analize, serplulimabo pasiskirstymo tūris yra maždaug 5,73 l.

Biotransformacija

Serplulimabo medžiagų apykaitos kelias nebuvo apibūdintas. Manoma, kad serplulimabas katabolizuojamas į mažus peptidus ir aminorūgštis vykstant bendriesiems baltymų skaidymo procesams.

Eliminacija

Remiantis „popPK“ analize, serplulimabo klirensas (KL) po pirmosios dozės yra 0,225 l per parą. Laikui bėgant klirensas sumažėja daugiausia 30,5 % (VK 26,3 %), pusę didžiausio poveikio pasiekia per 106 dienas. Pusinės eliminacijos laikas esant pusiausvyrinei būsenai yra apytiksliai 24,3 dienos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Serplulimabo farmakokinetika buvo tiesinė dozių intervale nuo 0,3 iki 10 mg/kg Q2W (įskaitant fiksuotas 200 mg kas 2 savaites, 300 mg kas 3 savaites ir 400 mg kas 4 savaites dozes) tiek po vienkartinių, tiek po daugkartinių dozių.

Ypatingos populiacijos

Specialių tyrimų su ypatingomis populiacijomis nebuvo atlikta. „popPK“ analizė parodė, kad bendras sisteminis serplulimabo klirensas, atsižvelgiant į amžių (23–83 metai), rasę (n=247 baltaodžiai ir n=895 azijiečiai) ir ECOG veiklos būklės balą (0 arba 1), nesiskiria. Serplulimabo klirensas didėjo didėjant kūno svoriui.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nenustatyta jokio kreatinino ar kreatinino klirens (KRKL) (*Cockcroft-Gault*) poveikio serplulimabo KL, remiantis „popPK“ analize pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo lengvas (KRKL=60-89 ml/min.; n=448), vidutinio sunkumo (KRKL=30-59 ml/min.; n=102) ir sunkus (KRKL=15-29 ml/min.; n=1), ir normalus (KRKL ≥ 90 ml/min., n=591). Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijoms nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Atlikus „popPK“ analizę pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas buvo lengvas (BIL ≤ ULN ir AST > ULN arba BIL > 1,5 × ULN ir bet kokia AST; n=176) ir vidutinio sunkumo (BIL > 1,5-3 × ULN ir bet kokia AST; n=2), ar kurių kepenų funkcija buvo normali (BIL ≤ ULN ir AST ≤ ULN; n=956), ALT, AST ar bendrojo bilirubino poveikio serplulimabo klirensui nenustatyta. Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo, nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas. Serplulimabas nebuvo tirtas pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus (BIL > 3 × ULN ir bet koks AST) (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su cynomolgus beždžionėmis, kurioms dozė buvo skiriama iki 31 savaitės, pastebėtas didelis su farmakologiniu poveikiu susijęs perivaskulinių mononuklearinių ląstelių infiltracijos į smegenų choroidinį rezginį dažnis, kai dozė buvo 100 mg/kg. Toksiškumo tyrime 31 savaitę nepastebėto nepageidaujamo poveikio lygis (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) buvo 50 mg/kg per savaitę, todėl poveikis buvo 36 kartus didesnis (apskaičiuotas pagal AUC_{0-t}) už poveikį žmonėms, vartojantiems 3 mg/kg dozę kas dvi savaites.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksiškumo reprodukcijai tyrimai nebuvo atlikti.

Manoma, kad PD-1 / PD-L1 kelias dalyvauja palaikant vaisiaus toleranciją nėštumo metu. PDL-1 signalo perdavimo blokavimas buvo įrodytas pelių nėštumo modeliuose, dėl kurio sutrinka tolerancija vaisiui ir padidėja vaisiaus netekimas.

Du monokloniniai antikūnai prieš PD-L1 buvo įvertinti cynomolgus beždžionėms dėl toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi, ir buvo įrodyta, kad jie sukelia priešlaikinį gimdymą, vaisiaus netekimą ir ankstyvą naujagimio mirtį, kai buvo skirti nėščioms beždžionėms.

Todėl, skiriant serplulimabo nėštumo metu, galima rizika yra padidėjęs persileidimų ar negyvagimių skaičius. Atsižvelgiant į serplulimabo veikimo mechanizmą, dėl jo poveikio vaisiui gali padidėti su imunine sistema susijusių sutrikimų išsivystymo arba normalaus imuninio atsako pakitimo rizika ir su imunine sistema susiję sutrikimai, kurie buvo nustatyti pelėms, kurioms buvo deaktyvuotas PD-1 koduojantis genas.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas serplulimabo genotoksiškumo ar kancerogeniškumo potencialas, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio citratas (E331)
Natrio chloridas
Manitolis (E421)
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. HETRONIFLY negalima infuzuoti kartu su kitais vaistiniais preparatais toje pačioje intraveninėje linijoje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako naudotojas ir jis neturėtų būti ilgesnis kaip 24 valandos laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Šis 24 valandų laikymo laikotarpis gali apimti ne ilgesnį kaip 6 valandų laikymą kambario temperatūroje (≤ 25 °C). Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą, flakonams ir (arba) į veną leidžiamiems maišeliams, reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml koncentrato 10 ml talpos, I tipo, skaidraus stiklo flakone su chlorbutilo gumos kamščiu ir aliuminio-plastiko kombinuotu dangteliu, kuriame yra 100 mg serplulimabo.

Pakuotėje yra 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruošimas ir vartojimas

- Ruošiant infuziją reikia užtikrinti aseptines sąlygas.
- Flakono nekratykite.
- Leiskite flakonui pasiekti kambario temperatūrą (ne aukštesnę kaip 25 °C).
- Prieš vartojimą, vaistinį preparatą reikia vizualiai apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų. Koncentratas yra bespalvis ar šiek tiek geltonas, skaidrus ar šiek tiek opalinis tirpalas. Pastebėję matomų dalelių, flakoną išmeskite.
- Patikrinkite vaistinio preparato dozę ir apskaičiuokite reikiamą HETRONIFLY tūrį.
- Iš tikslinio intraveninio maišelio, steriliu švirkštu ištraukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, atitinkantį infuzuojamo vaistinio preparato tūriui, ir išmeskite.
- Švirkštu iš flakono ištraukite reikiamą HETRONIFLY tūrį ir suleiskite jį į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą, kad paruoštumėte praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra nuo 1,0 iki 8,0 mg/ml. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai pavartydami.
- Infuzinį tirpalą leiskite į veną naudodami sterilų, nepirogeninį, mažai baltymų surišantį 0,2–5,0 µm linijinį arba papildomą filtrą.
- Nustatykite pradinį infuzijos greitį – 100 ml per valandą (rekomenduojama - 25 lašai per minutę). Infuzijos greitį galima koreguoti, jei atsiranda su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.2 skyrių). Jei pirmosios infuzijos metu nepasireiškia su infuzija susijusių nepageidaujamų reakcijų, tolesnių infuzijų trukmę galima sutrumpinti iki 30 minučių (± 10 minučių).
- Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, praskiestą tirpalą galima laikyti 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje. Šis 24 valandų laikymo laikotarpis gali apimti ne ilgesnį kaip 6 valandų laikymą kambario temperatūroje (≤ 25 °C). Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą, flakonams ir (arba) į veną leidžiamiems maišeliams, reikia leista pasiekti kambario temperatūrą (žr. 6.3 skirsnį).
- Pasibaigus infuzijai, infuzinis vamzdelis praplaunamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu pagal įprastą ligoninės darbo tvarką.
- Per tą pačią infuzinę liniją negalima vartoti kitų vaistinių preparatų.
- Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento byloje reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1870/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 03 vasaris 2025

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Vaistų registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama HETRONIFLY, visi HETRONIFLY vartojantys pacientai ir (arba) globėjai gautų mokomąją medžiagą pacientams.

- **Mokomosios medžiagos paketo sudėtis:**

- preparato charakteristikų santrauka / pakuotės lapelis (bus teikiamas savanoriškai);
- paciento kortelė.

- **Mokomojoje medžiagoje aptariama rizika:**

- imuninės sistemos sukeltos nepageidaujamos reakcijos;
- sunkios infuzinės reakcijos.

Mokomojoje medžiagoje pateikiama informacija apie su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų ir su infuzija susijusių reakcijų požymius ir simptomus, taip pat nurodymai dėl pacientų stebėjimo svarbos ir klinikinio šių įvykių valdymo. Medžiaga bus išplatinta atitinkamiems sveikatos priežiūros specialistams kaip paketas, o pacientai medžiagą gaus iš sveikatos priežiūros specialistų.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
serplulimabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename koncentrato ml yra 10 mg serplulimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, natrio chloridas, manitolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg/10 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

Nepurtyti.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1870/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilus koncentratas
serplulimabum
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui serplulimabas (*serplulimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu, kad gydymo metu turėtumėte su savimi paciento kortelę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jei pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra HETRONIFLY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant HETRONIFLY
3. Kaip vartoti HETRONIFLY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti HETRONIFLY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra HETRONIFLY ir kam jis vartojamas?

HETRONIFLY yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos serplulimabo. Tai yra monokloninis antikūnas, tam tikro tipo baltymas, skirtas atpažinti ir prisijungti prie specifinio taikinio organizme, vadinamo programuotos mirties-1 (PD-1) receptoriumi, kuris yra T ir B ląstelių (baltųjų kraujo kūnelių, kurie sudaro imuninės sistemos, natūralios organizmo apsaugos, dalį) paviršiuje. Vėžinėms ląstelėms suaktyvinus PD-1, jis gali sustabdyti T ląstelių veiklą. Blokuodamas PD-1, HETRONIFLY neleidžia jam „išjungti“ jūsų T ląstelių, todėl jūsų imuninė sistema lengviau kovoja su vėžiu.

HETRONIFLY skiriamas suaugusiems, sergantiems plaučių vėžio tipu, vadinamu ekstensyvos stadijos smulkialąstelinio plaučių vėžiu (ES-SPV), gydyti. Jis vartojamas, kai vėžys:

- išplito plaučiuose (arba kitose kūno dalyse); ir
- anksčiau nebuvo gydytas.

Jeigu kiltų klausimų apie tai, kaip HETRONIFLY veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

HETRONIFLY bus skiriamas kartu su chemoterapija. Svarbu, kad taip pat perskaitytumėte konkrečių chemoterapinių vaistų, kurie Jums gali būti skiriami, informacinius lapelius. Kreipkitės į gydytoją, jeigu kiltų kokių nors klausimų apie šiuos vaistus.

2. Kas žinotina prieš vartojant HETRONIFLY

HETRONIFLY vartoti draudžiama:

Jeigu esate alergiški serplulimabui arba bet kuriai kitai šio vaisto sudedamajai daliai.

Jeigu nesate tikri, ar esate alergiški, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant HETRONIFLY.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant HETRONIFLY, jeigu:

- sergate autoimunine liga (liga, kai imuninė sistema puola savo ląsteles);
- turite kepenų problemų;
- turite inkstų pažeidimų;
- turite plaučių problemų arba kvėpavimo sutrikimų;
- Jums buvo persodintas organas;
- Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į kitus vaistus nuo vėžio, kurie veikia taip pat (monokloninių antikūnų terapija).

Jeigu bet kuris iš pirmiau išvardytų atvejų Jums tinka (arba nesate tikri), pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti HETRONIFLY.

Skiriant HETRONIFLY Jums gali pasireikšti tam tikras sunkus šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių).

Jeigu jums pasireiškė kuri nors iš toliau išvardytų būklių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba nedelsdami pas jį apsilankykite. Gydytojas gali Jums skirti kitų vaistų, kurie užkerta kelią sunkesnėms komplikacijoms ir padeda sumažinti simptomus. Gydytojas gali atidėti kitą HETRONIFLY dozę arba nutraukti gydymą HETRONIFLY.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų simptomų:

- plaučių uždegimas: simptomai gali būti naujas ar sustiprėjęs kosulys, dusulys ar krūtinės skausmas;
- kepenų ir tulžies latakų uždegimas: simptomai gali būti pykinimas ar vėmimas, mažesnis alkio jausmas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, odos ar akių baltymų pageltimas, mieguistumas, tamsus šlapimas arba kraujavimas ar mėlynių atsiradimas lengviau nei įprastai;
- žarnyno uždegimas: simptomai gali būti viduriavimas arba dažnesnis tuštinimasis nei įprastai, juodos, deguto spalvos arba lipnios išmatos su krauju ar gleivėmis, stiprus pilvo skausmas arba jautrumas;
- inkstų uždegimas: simptomai gali būti sumažėjęs šlapimo kiekis;
- odos uždegimas: simptomai gali būti bėrimas, niežulys, odos pūslių susidarymas arba opos burnoje ar ant kitų drėgnų paviršių;
- liaukų (ypač skydliaukės, antinksčių, hipofizės ir kasos) uždegimas: simptomai gali būti greitas širdies plakimas, didelis nuovargis, svorio padidėjimas arba sumažėjimas, svaigulys arba alpimas, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, nepraeinantys galvos skausmai arba neįprasti galvos skausmai, pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas;
- 1 tipo diabetas: simptomai gali būti padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, didesnis alkis ar troškulys nei įprastai, dažnesnis nei įprastai šlapinimasis, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, saldus burnos kvapas, saldus ar metalo skonis burnoje, kitoks šlapimo ar prakaito kvapas;
- su infuzija susijusios reakcijos: simptomai gali būti šaltkrėtis ar drebulys, niežulys ar bėrimas, paraudimas, dusulys ar švokštimas, svaigulys ar karščiavimas;
- širdies raumens uždegimas: simptomai gali būti krūtinės skausmas, dusulys arba nereguliarus širdies plakimas;
- raumenų uždegimas arba problemos: simptomai gali būti raumenų skausmas, raumenų silpnumas arba greitas nuovargis;
- smegenų uždegimas (encefalitas): simptomai gali būti traukuliai, galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, vėmimas, sumišimas ir atminties sutrikimai;
- akių uždegimas, kurio metu gali pakisti regėjimas;

- mažas trombocitų skaičius: simptomai gali būti kraujavimas (kraujavimas iš nosies ar dantenų) ir (arba) mėlynės.

Vaikams ir paaugliams

HETRONIFLY nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims. Taip yra todėl, kad trūksta informacijos apie vaisto efektyvumą šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir HETRONIFLY

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Tai apima augalinius ir nereceptinius vaistus.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate kitų vaistų, kurie silpnina imuninę sistemą, pavyzdžiui, kortizono darinių, tokių kaip prednizonas. Šie vaistai gali trukdyti HETRONIFLY veikimui. Tačiau, pradėjus gydymą HETRONIFLY, gydytojas gali skirti kortizono darinių, kad sumažintų galimą šalutinį HETRONIFLY poveikį. Kortizono darinių Jums taip pat gali būti skiriama prieš HETRONIFLY vartojimą kartu su chemoterapija, kad būtų išvengta pykinimo, vėmimo ir kito chemoterapijos sukeltų šalutinio poveikio ir (arba) jis būtų gydomas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

HETRONIFLY negalima vartoti, jei esate nėščia, nebent gydytojas specialiai rekomenduotų. HETRONIFLY gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Žindymas

Nežinoma, ar serplulimabo patenka į motinos pieną. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar po serplulimabo vartojimo Jums reikia maitinti krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

HETRONIFLY gali sukelti nuovargį ir kitas nepageidaujamas reakcijas. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų po to, kai jums buvo suleista HETRONIFLY, nebent esate tikri, kad jaučiatės gerai.

HETRONIFLY sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra 22,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti HETRONIFLY

HETRONIFLY bus skiriamas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

Rekomenduojama dozė yra 4,5 mg kilogramui Jūsų kūno svorio kas 3 savaites.

Gydytojas HETRONIFLY suleis infuzijos (lašelinės) būdu į veną. Pirmoji infuzija atliekama per maždaug 1 valandą. Kitos infuzijos atliekamos per 30 minučių.

Pavartojus per didelę HETRONIFLY dozę

Informacijos apie serplulimabo perdozavimą nėra. Šį vaistą skiria patyręs specialistas. Perdozavimo tikimybė maža. Perdozavimo atveju būsite atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų. Jūsų gydytojas pradės tinkamą gydymą.

Praleidus vizitą, per kurį skiriamas HETRONIFLY

Labai svarbu, kad nepraleistumėte šio vaisto dozės. Jei praleidote vizitą, nedelsdami paskambinkite gydytojui ir susitarkite dėl kito vizito laiko.

Nutraukus HETRONIFLY vartojimą

Nutraukus gydymą, gali nutrūkti vaisto poveikis. Nenutraukite gydymo HETRONIFLY, nebent tai aptarėte su gydytoju.

Jeigu turite daugiau klausimų apie gydymą, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Žinokite apie svarbius uždegimo simptomus.

HETRONIFLY veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti kūno dalių uždegimą. Tai gali rimtai pakenkti Jūsų organizmui. Kai kurios uždegiminės būklės gali būti pavojingos gyvybei ir jas reikia gydyti arba nutraukti HETRONIFLY vartojimą (žr. 2 skyrių).

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kokius toliau išvardytus rimtus simptomus. Jie gali būti rimtos, galbūt pavojingos gyvybei būklės požymiai. Laiku pradėtas gydymas gali padėti išvengti šių problemų paūmėjimo.

- plaučių uždegimas (dažnas): simptomai gali būti naujas ar sustiprėjęs kosulys, dusulys ar krūtinės skausmas;
- kepenų ir tulžies latakų uždegimas (dažnas): simptomai gali būti pykinimas ar vėmimas, mažesnis alkio jausmas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, odos ar akių baltymų pageltimas, mieguistumas, tamsus šlapimas arba kraujavimas ar mėlynių atsiradimas lengviau nei įprastai;
- žarnyno uždegimas (nedažnas): simptomai gali būti viduriavimas arba dažnesnis tuštinimasis nei įprastai, juodos, deguto spalvos arba lipnios išmatos su krauju ar gleivėmis, stiprus pilvo skausmas arba jautrumas;
- kasos uždegimas (nedažnas): simptomai gali būti sumažėjęs pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas;
- širdies raumens uždegimas (nedažnas): simptomai gali būti krūtinės skausmas, dusulys arba nereguliarus širdies plakimas;

Kitas šalutinis poveikis

Kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, apie kuriuos buvo pranešta klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems HETRONIFLY kartu su chemoterapija.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaučių infekcija (pneumonija)
- Baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų, neutrofilų, limfocitų), raudonųjų kraujo kūnelių (anemija) arba trombocitų (trombocitopenija) skaičiaus sumažėjimas
- Sumažėjusi skydliaukės veikla (gali pasireikšti nuovargis arba svorio padidėjimas) arba pernelyg aktyvi skydliaukės veikla
- Kraujo tyrimai, rodantys didelį gliukozės kiekį (hiperglikemija arba cukrinis diabetas)
- Kraujo tyrimai, rodantys didelį šlapimo rūgšties (hiperurikemija) arba lipidų (hiperlipidemija) kiekį
- Kraujo tyrimai, rodantys sutrikusį elektrolitų (kalio, natrio, kalcio, magnio, fosfatų arba chloridų) kiekį
- Kraujo tyrimai, rodantys mažą baltymų kiekį (hipoproteinemija)
- Sumažėjęs apetitas
- Miego sutrikimai

- Sutrikęs širdies ritmas
- Kosulys
- Pykinimas
- Vidurių užkietėjimas
- Pilvo skausmas
- Viduriavimas
- Vėmimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje (alanino aminotransferazės, aspartato aminotransferazės, gama glutamiltransferazės)
- Bėrimas
- Plaukų slinkimas
- Raumenų ir kaulų skausmas
- Karščiavimas
- Silpnumas
- Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Šlapimo takų infekcija
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
- Sutrikusios krešėjimo funkcijos tyrimas
- Su infuzija susijusi reakcija
- Skydliaukės uždegimas, sutrikusios skydliaukės funkcijos tyrimas
- Svorio sumažėjimas
- Mažas cukraus kiekis kraujyje
- Periferinės nervų sistemos pažeidimas, sukeliantis tirpimą, svaigulį, galvos skausmą, pojūčių sutrikimą (parestezija)
- Reguliarus širdies ritmas, kai širdis plaka greičiau nei įprastai, lėtas širdies plakimas, laidumo defektai, širdies nepakankamumas, padidėjęs medžiagų kiekis smegenyse (natriuretinio peptido), kuris gali būti širdies nepakankamumo požymis
- Aukštas kraujospūdis, kraujagyslių uždegimas
- Burnos gleivinės uždegimas, virškinimo sutrikimas, rijimo pasunkėjimas, pilvo pūtimas, skrandžio ir žarnyno sutrikimas
- Padidėjęs bilirubino (hemoglobino skilimo preparato) kiekis kraujyje
- Niežulys, odos uždegimas, padidėjęs prakaitavimas
- Sąnarių skausmas (artralgija), rankų ar kojų skausmas, raumenų ir skeleto diskomfortas
- Gliukozė šlapime, baltymas šlapime, raudonieji ar baltieji kraujo kūneliai šlapime, inkstų pažeidimas
- Padidėjęs karbamido arba kreatinino kiekis kraujyje
- Nuovargio jausmas, bendras diskomfortas, patinimas
- Padidėjęs miokardo nekrozės žymens (troponino), mioglobino arba kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sunki infekcija, odos infekcija, žarnyno infekcija, lūpų infekcija, *herpes simplex* viruso sukelta smegenų ir smegenų dangalų infekcija
- Limfmazgio uždegimas
- Anafilaksinė reakcija
- Sumažėjusi antinksčių gaminamų hormonų sekrecija, kiti skydliaukės sutrikimai, pernelyg aktyvi antinksčių veikla, smegenų pagrinde esančios hipofizės uždegimas
- Nenormalus lipoproteinų kiekis kraujyje
- Smegenų uždegimas, toksinis poveikis nervų sistemai, supimo liga, judėjimo sutrikimas
- Neryškus matymas

- Širdies raumens liga, sumažėjęs kraujo pritekėjimas į širdies raumenį (miokardo išemija), miokardo audinių išemija, skysčio susikaupimas perikarde, padidėjęs miokardo nekrozės žymens kiekis
- Burnos džiūvimas, skrandžio uždegimas, dantenų kraujavimas
- Sustorėjusi, kartais žvynuota oda, odos darinys, odos spalvos pokyčiai, sausa oda
- Savaiminis raumenų uždegimas (autoimuninis miozitas), sąnario uždegimas
- Šaltkrėtis

Kitas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Raumenų uždegimas (miozitas)

Pranešimai apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti HETRONIFLY

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugota nuo šviesos.

Praskiestą vaistą reikia vartoti nedelsiant. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jei nesuvartojamas nedelsiant, praskiestas tirpalas išlieka stabilus 24 valandas laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C), iš kurių iki 6 valandų gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Pastebėjus matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas išmes visus nebenaudojamus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

HETRONIFLY sudėtis

Veiklioji medžiaga yra serplulimabas.

Kiekviename koncentrato mililitre yra 10 mg serplulimabo. Vienne 10 ml flakone yra 100 mg serplulimabo.

Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, natrio chloridas (žr. 2 skyrių: HETRONIFLY sudėtyje yra natrio), manitolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

HETRONIFLY išvaizda ir kiekis pakuotėje

HETRONIFLY yra koncentratas intraveniniam infuziniam tirpalui, tiekiamas stikliniame flakone su guminiu kamščiu. Flakone yra 10 mg/ml serplulimabo. Koncentratas yra bespalvis ar šiek tiek geltonas, skaidrus ar šiek tiek opalinis skystis. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<https://www.ema.europa.eu>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Infuzijos paruošimas ir vartojimas

Ruošiant infuziją reikia užtikrinti aseptines sąlygas.

- Flakono nekratykite.
- Leiskite flakonui pasiekti kambario temperatūrą (ne aukštesnę kaip 25 °C).
- Prieš vartojimą, vaistinį preparatą reikia vizualiai apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų. Koncentratas yra bespalvis ar šiek tiek geltonas, skaidrus ar šiek tiek opalinis tirpalas. Pastebėję matomų dalelių, flakoną išmeskite.
- Patikrinkite vaistinio preparato dozę ir apskaičiuokite reikiamą HETRONIFLY tūrį.
- Iš tikslinio intraveninio maišelio, steriliu švirkštu, ištraukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūrį, atitinkantį infuzuojamo vaistinio preparato tūriui, ir išmeskite.
- Švirkštu iš flakono ištraukite reikiamą HETRONIFLY tūrį ir suleiskite jį į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą, kad paruoštumėte praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra nuo 1,0 iki 8,0 mg/ml. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai pavartydami.
- Infuzinį tirpalą leiskite į veną naudodami sterilų, nepirogeninį, mažai baltymų surišantį 0,2–5,0 µm linijinį arba papildomą filtrą.
- Nustatykite pradinį infuzijos greitį – 100 ml per valandą (rekomenduojama - 25 lašai per minutę). Infuzijos greitį galima koreguoti, jei atsiranda su infuzija susijusių reakcijų. Jei pirmosios infuzijos metu nepasireiškia su infuzija susijusių nepageidaujamų reakcijų, tolesnių infuzijų trukmę galima sutrumpinti iki 30 minučių (± 10 minučių).
- Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, praskiestą tirpalą galima laikyti 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje. Šis 24 valandų laikymo laikotarpis gali apimti ne ilgesnį kaip 6 valandų laikymą kambario temperatūroje (≤ 25 °C). Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą, flakonams ir (arba) į veną leidžiamiems maišeliams reikia leisti pasiekti kambario temperatūrą.
- Pasibaigus infuzijai, infuzinis vamzdelis praplaunamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu pagal įprastą ligoninės darbo tvarką.
- Per tą pačią infuzinę liniją negalima vartoti kitų vaistinių preparatų.

- Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento byloje reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.