

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg serplulimaba (*Serplulimab*). Katrā flakonā, kas satur 10 ml koncentrāta, ir 100 mg serplulimaba.

Serplulimabs ir humanizēta antivielā (IgG4/kappa izotips ar stabilizējošas sekvences izmaiņām saites reģionā), ko iegūst no Ķīnas kāmjū olšūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs 10 ml flakons satur 0,98 mmol (22,5 mg) nātrija un 2,0 mg polisorbāta 80 (E 433).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums. Šķīduma pH ir 5,2-5,8. Osmolalitāte ir aptuveni 280-340 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

HETRONIFLY kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar plaši izplatījušos sīkšūnu plaušu vēzi (*ES-SCLC, Extensive-stage small cell lung cancer*).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu jauzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 4,5 mg/ kg ķermeņa masas serplulimaba ik pēc trim nedēļām, līdz slimība progresē vai novēro nepieņemamu toksicitāti.

Devas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

HETRONIFLY devas palielināšana vai samazināšana nav ieteicama. Atkarībā no pacienta individuālajiem drošuma un panesamības apstākļiem var būt nepieciešama devas izlaišana vai lietošanas pārtraukšana. Panesamības dēļ ir pieļaujama devas izlaišana līdz 12 nedēļām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamā imūnsistēmas mediētu blakusparādību ārstēšana ir aprakstīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās izmaiņas ārstēšanā

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe	Izmaiņas ārstēšanā[#]
Imūnsistēmas mediēta plaušu slimība	2. pakāpe	Pārtraukt, līdz nevēlamās blakusparādības ir novērstas vai uzlabojas līdz 1. pakāpei
	3. vai 4. pakāpe, vai nepārejoša 2. pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Imūnsistēmas mediēts kolīts	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt, līdz nevēlamās blakusparādības ir novērstas vai uzlabojas līdz 1. pakāpei
	4. pakāpe vai nepārejoša 3. pakāpe	Pilnībā pārtraukt
Imūnsistēmas mediēts hepatīts	2. pakāpe ar ASAT vai ALAT > 3–5 reizes virs NAR vai kopējais bilirubīns > 1,5–3 reizes virs NAR	Pārtraukt, līdz nevēlamās blakusparādības ir novērstas vai uzlabojas līdz 1. pakāpei
	3. vai 4. pakāpes ar ASAT vai ALAT > 5 reizes virs NAR vai kopējais bilirubīns > 3 reizes virs NAR	Pilnībā pārtraukt
Imūnsistēmas mediēts nefrīts un nieru mazspēja	2. pakāpes kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās	Pārtraukt, līdz nevēlamās blakusparādības ir novērstas vai uzlabojas līdz 1. pakāpei
	3. vai 4. pakāpes kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās	Pilnībā pārtraukt
Imūnsistēmas mediētas endokrinopātijas	Simptomātiskas 2. vai 3. pakāpes hipotireoze 2. vai 3. pakāpes hipertireoze 2. vai 3. pakāpes hipofizīts 2. pakāpes virsnieru mazspēja 3. pakāpes hiperglikēmija vai 1. pakāpes cukura diabēts	Pārtraukt, līdz nevēlamās blakusparādības ir novērstas un ārstēšana ar kortikosteroīdiem ir pabeigta. Ārstēšana jāturpina kombinācijā ar hormonu aizstājterapiju, kamēr nav simptomu
	4. pakāpes hipotireoze 4. pakāpes hipertireoze 4. pakāpes hipofizīts 3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja 4. pakāpes hiperglikēmija	Pilnībā pārtraukt
Imūnsistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības	3. pakāpe	Pārtraukt, līdz nevēlamās blakusparādības ir novērstas vai uzlabojas līdz 1. pakāpei
	4. pakāpes Stīvensa-Džonsona sindroms (<i>Stevens Johnson Syndrome, SJS</i>) vai toksiska epidermas nekrolīze (<i>TEN, Toxic Epidermal Necrolysis</i>)	Pilnībā pārtraukt

Nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe	Izmaiņas ārstēšanā[#]
Citas imūnsistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības	3. vai 4. pakāpes seruma amilāzes vai lipāzes līmeņa serumā paaugstināšanās 2. vai 3. pakāpes pankreatīts 2. pakāpes miokardīts* 2. vai 3. pakāpes citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuras ir radušās pirmo reizi 3. pakāpes samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija) vai leukocītu skaits	Pārtraukt, līdz nevēlamās blakusparādības ir novērstas vai uzlabojas līdz 1. pakāpei
	4. pakāpes pankreatīts vai jebkuras pakāpes atkārtots pankreatīts 3. vai 4. pakāpes miokardīts 3. vai 4. pakāpes encefalīts 4. pakāpes citas ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuras ir radušās pirmo reizi 4. pakāpes vai atkārtoti samazināts trombocītu skaits (trombocitopēnija) vai leukocītu skaits	Pilnībā pārtraukt
Ar infūziju saistītas reakcijas	2. pakāpe	Jāsamazina infūzijas ātrums uz pusi vai jāpārtrauc infūzija. Ārstēšanu var atsākt pēc notikuma novēršanas
	3. vai 4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt

Piezīme: toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā Vēža institūta vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 5.0 versijai (NCI-CTCAE v5.0, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

[#]: serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc, ja rodas jebkuras 3. pakāpes ar imūnsistēmu saistītas blakusparādības remisija un jebkuras 4. pakāpes imūnsistēmas izraisīta blakusparādības, izņemot endokrinopātijas, ko kontrolē ar hormonu aizstājterapiju (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

[†]: ALAT: alanīnamīnotransferāze; ASAT: aspartātamīnotransferāze; NAR: normas augšējā robeža.

*: atkārtotas ārstēšanas ar serplulimabu drošums pacientiem, kuriem ir ar imūnsistēmu saistīts miokardīts, nav skaidrs.

Īpašas pacientu grupas

Gados veci pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (KrKl = 60-89 ml/min) vai vidēji smagiem (KrKl = 30-59 ml/min) nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav pietiekamu datu, tāpēc nevar sniegt ieteikumus par devām pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (KrKl = 15-29 ml/min) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns $\leq$ NAR un ASAT $>$ NAR vai bilirubīns $> 1-1,5 \times$ NAR un jebkāds ASAT) deva nav jāpielāgo. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns $> 1,5-3 \times$ NAR jebkāds ASAT), un nav pieejami dati par smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns $> 3 \times$ NAR jebkāds ASAT). Nevar sniegt ieteikumus par devām pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Serplulimabs nav piemērots lietošanai bērniem sīksūnu plaušu vēža ārstēšanai.

Ievadīšanas veids

HETRONIFLY ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Sākotnējais infūzijas ātrums jāneregulē līdz 100 ml/stundā. Ja pirmā infūzija tika labi panesta, visu turpmāko infūziju ilgumu var samazināt līdz 30 minūtēm ($\pm$ 10 minūtes).

Lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju, vispirms ir jāievada HETRONIFLY un pēc tam tajā pašā dienā ir jāveic ķīmijterapija. Katrai infūzijai izmantojiet jaunu infūzijas maisu.

HETRONIFLY nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Kopējā nepieciešamā HETRONIFLY deva ir jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu un rīkošanos ar tām pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs,

Imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, radās imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, tajā skaitā smagi un letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākā daļa imūnsistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību, kas radās ārstēšanas laikā, bija atgiezeniskas un tika novērstas, pārtraucot ārstēšanu, lietojot kortikosteroīdus un/vai atbalstošu aprūpi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Līdz pat 3,6 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas tika novērotas arī imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības. Vienlaicīgi var rasties imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu ķermeņa sistēmu.

Ja ir aizdomas par imūnsistēmas mediētām nevēlamām blakusparādībām, jāveic atbilstoša izvērtēšana, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Ņemot vērā nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, ir jāpārtrauc ārstēšana un jāuzsāk kortikosteroīdu lietošana. Rodoties lielākajai daļai 2. pakāpes un dažām konkrētām 3. vai 4. pakāpes imūnsistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām, lietošana ir jāpārtrauc, līdz nevēlamā blakusparādība tiek novērsta vai uzlabojas līdz 1. pakāpei. Serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc, rodoties jebkurai no 4. pakāpes un dažām konkrētām 3. pakāpes imūnsistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām. Rodoties 3., 4. dažām konkrētām 2. pakāpes imūnsistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām (piemēram, imūnsistēmas mediēts pneimonīts, imūnsistēmas mediēts miokardīts), jālieto kortikosteroīdi (1-2 mg/kg/dienā prednizona vai līdzvērtīgas zāles) un jānodrošina cita simptomātiska ārstēšana atbilstoši klīniskajiem simptomiem, līdz nevēlamā blakusparādība tiek novērsta vai uzlabojas līdz 1. pakāpei. Kad ir panākts uzlabojums līdz $\leq$ 1. pakāpei, jāuzsāk pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana, turpinot to vismaz vienu mēnesi. Strauja devas samazināšana var izraisīt nevēlamās blakusparādības pasliktināšanos vai atkārtošanos. Ja kortikosteroīdu lietošanas laikā stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, vienlaicīgi jāuzsāk lietot imunitāti vājinošas zāles, kas nesatur kortikosteroīdus, (piemēram, infliksimabu).

Imūnsistēmas mediēta plaušu slimība

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma HETRONIFLY, ir radies imūnsistēmas mediēts pneimonīts, tajā skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas imūnsistēmas mediēta pneimonīta pazīmes un simptomi, piemēram, izmaiņas rentgenogrāfisko izmeklējumu rezultātos (piemēram, “matētā stikla” apgabali, neviendabīgi filtrāti), dispnoja un hipoksija. Aizdomas par imūnsistēmas mediētu pneimonītu ir jāapstiprina, veicot rentgenogrāfisko attēldiagnostiku, kā arī ir jāizslēdz citu cēloņu iespējamība. Informāciju par ārstēšanas izmaiņām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Imūnsistēmas mediēts kolīts

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radies imūnsistēmas mediēts kolīts, tajā skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas imūnsistēmas mediēta kolīta pazīmes un simptomi, piemēram, vēdersāpes, caureja, gļotas vai asinis izkārnījumos. Ir jāizslēdz infekcijas un citu slimību mediētu etioloģiju iespējamība. Informāciju par ārstēšanas izmaiņām skatīt 4.2. apakšpunktā. Jāņem vērā iespējamais kuņģa un zarnu trakta perforācijas risks un nepieciešamības gadījumā tas ir jāapstiprina, veicot rentgenogrāfisko attēldiagnostiku un/vai endoskopiju.

Imūnsistēmas mediēts hepatīts

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radies imūnsistēmas mediēts hepatīts, tajā skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Periodiski (katru mēnesi) ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas aknu darbības izmaiņas un imūnsistēmas mediēta hepatīta klīniskās pazīmes un simptomi, piemēram, transamināzes un kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās. Ir jāizslēdz infekcijas un ar slimību saistītu etioloģiju iespējamība. Ja rodas imūnsistēmas mediēts hepatīts, aknu darbība ir jāpārbauda biežāk. Informāciju par ārstēšanas izmaiņām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Imūnsistēmas mediēts nefrīts un nieru mazspēja

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radies imūnsistēmas mediēts nefrīts un nieru mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti periodiski (katru mēnesi) jānovēro, vai nerodas nieru darbības izmaiņas un imūnsistēmas mediēta nefrīta un nieru mazspējas klīniskās pazīmes un simptomi. Ja rodas imūnsistēmas mediēts nefrīts, nieru darbība ir jāpārbauda biežāk. Lielākajai daļai pacientu kreatinīna līmenis serumā paaugstinās asimptomātiski. Ir jāizslēdz ar slimību saistītu etioloģiju iespējamība. Informāciju par ārstēšanas izmaiņām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Imūnsistēmas mediētas endokrinopātijas

Vairogdziedzera slimības

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radušās vairogdziedzera slimības, tajā skaitā hipertireoze, hipotireoze un tireoidīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas vairogdziedzera darbības izmaiņas un vairogdziedzera darbības traucējumu klīniskās pazīmes un simptomi. 2. vai 3. pakāpes simptomātiskas hipotireozes gadījumā serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk vairogdziedzera hormonu aizstājterapija, ja tā ir nepieciešama. 2. vai 3. pakāpes simptomātiskas hipertireozes gadījumā serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk vairogdziedzera darbību kavējošu zāļu lietošana, ja tas ir nepieciešams. Ja ir aizdomas par akūtu vairogdziedzera iekaisumu, serplulimaba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk hormonterapija. Ārstēšanu var atsākt, ja tiek kontrolēti hipotireozes vai hipertireozes simptomi un uzlabojas vairogdziedzera darbība. Ja hipertireoze vai hipotireoze rada risku dzīvībai, serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc. Lai nodrošinātu, ka hormonu aizstājterapija ir atbilstoša, vairogdziedzera darbība ir nepārtraukti jākontrolē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipofīzes darbības traucējumi

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radies hipofizīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jānovēro, vai pacientiem nerodas hipofizīta pazīmes un simptomi, un ir jāizslēdz citi cēloņi. 2. vai 3. pakāpes simptomātiska hipofizīta gadījumā serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk hormonu aizstājterapija, ja tā ir nepieciešama. Ja ir aizdomas par akūtu hipofizītu, jāuzsāk kortikosteroīdu lietošana. Ja 4. pakāpes hipofizīts rada risku dzīvībai, serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Virsnieru mazspēja

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radusies virsnieru mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jānovēro, vai pacientiem nerodas pazīmes un simptomi, un ir jāizslēdz citi cēloņi. 2. pakāpes virsnieru mazspējas gadījumā serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk hormonu aizstājterapija, ja tā ir nepieciešama. Ja 3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja rada risku dzīvībai, serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc. Lai nodrošinātu, ka hormonu aizstājterapija ir atbilstoša, virsnieru dziedzera darbība un hormonu līmenis ir nepārtraukti jākontrolē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radusies hiperglikēmija vai 1. tipa cukura diabēts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ir jākontrolē glikozes līmenis asinīs un ar to saistītās klīniskās pazīmes un simptomi. Ja tas ir nepieciešams, ir jāuzsāk insulīna aizstājterapija. Ja pacientam ir 1. tipa cukura diabēts un glikozes līmeņa asinīs kontroles sarežģījumi, serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk insulīna aizstājterapija, līdz simptomi uzlabojas. Ja 4. pakāpes 1. tipa cukura diabēts rada risku dzīvībai, serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc. Lai nodrošinātu, ka insulīna aizstājterapija ir atbilstoša, glikozes līmenis asinīs ir nepārtraukti jākontrolē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnsistēmas mediētas nevēlamas ādas reakcijas

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radušās imūnsistēmas mediētas nevēlamas ādas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas 1. vai 2. pakāpes izsitumi, serplulimaba lietošanu var turpināt. Var arī uzsākt simptomātisku ārstēšanu vai lokālu kortikosteroīdu terapiju. Ja rodas 3. pakāpes izsitumi, serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk simptomātiska ārstēšana vai lokāla kortikosteroīdu terapija. Ja rodas 4. pakāpes izsitumi, Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN), serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnsistēmas mediēts pankreatīts

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radies imūnsistēmas mediēts pankreatīts, ieskaitot paaugstinātu amilāzes un lipāzes līmeni serumā, un letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas amilāzes un lipāzes līmeņa serumā izmaiņas serumā (ārstēšanas sākumā, periodiski ārstēšanas laikā un atbilstoši norādījumiem saskaņā klīnisko novērtējumu), kā arī pankreatīta klīniskās pazīmes un simptomi. Ja rodas 3. vai 4. pakāpes paaugstināts amilāzes vai lipāzes līmenis serumā vai 2. vai 3. pakāpes pankreatīts, serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc. Ja rodas 4. pakāpes pankreatīts vai jebkuras pakāpes pankreatīta recidīvs, serplulimaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnsistēmas mediēts miokardīts

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radies imūnsistēmas mediēts miokardīts, tajā skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas miokardīta klīniskās pazīmes un simptomi. Aizdomas par ar imūnsistēmu saistītu miokardītu ir jāapstiprina, pārbaudot miokarda enzīmu līmeni, kā arī ir jāizslēdz citu cēloņu iespējamība. Ja rodas 2 pakāpes miokardīts, serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk kortikosteroīdu terapija. Serplulimaba terapijas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem ir imūnsistēmas mediēts miokardīts, nav skaidrs. Pirms atsākt serplulimaba lietošanu pacientiem, kuriem iepriekš bija 2. pakāpes miokardīts, ieteicams veikt novērtējumu, iesaistot vairāku nozaru speciālistus, un, pieņemot lēmumu, jāņem vērā dažādi klīniskie faktori, tajā skaitā sirds atveseļošanās pakāpe, onkoloģiskā atbildes reakcija uz ārstēšanu, alternatīvas onkoloģiskās ārstēšanas pieejamība un prognoze. 3. vai 4. pakāpes miokardīta gadījumā serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc un jāuzsāk kortikosteroīdu lietošana. Kad miokardīts ir diagnosticēts, serplulimaba lietošana uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc. Rūpīgi jākontrolē miokarda enzīmi un sirds darbība, lai konstatētu jebkādas pakāpes miokardītu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnsistēmas mediēts uveīts

Ja vienlaicīgi rodas uveīts un citas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, piemēram, Fogta-Kojanagi-Haradas (*Vogt-Koyanagi-Harada*) sindroms, ir jālieto sistēmiski kortikosteroīdi, lai novērstu pastāvīgu aklumu.

Citas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Ņemot vērā serplulimaba darbības mehānismu, var rasties citas iespējamās imūnsistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem bija atšķirīgi audzēju veidi un kuri saņēma atšķirīgas serplulimaba devas, tika novērotas arī citas letālas un dzīvībai bīstamas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības: trombocitopēnija, akūts koronārais sindroms, miokarda infarkts un imūnsistēmas izraisīts encefalīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus, citas iespējamās imūnsistēmas mediētās blakusparādības ir atbilstoši jāizvērtē. Pamatojoties uz nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpi, ja 2. vai 3. pakāpes imūnsistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības rodas pirmo reizi, serplulimaba lietošana ir jāpārtrauc. Atkārtotu 3. pakāpes imūnsistēmas mediētu nevēlamo blakusparādību (izņemot endokrinopātijas) un 4. pakāpes imūnsistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību gadījumā serplulimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc. Kortikosteroīdu lietošanu var uzsākt atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma serplulimabu, ir radušās ar infūziju saistītas reakcijas. Ir jānovēro, vai pacientiem nerodas ar infūziju saistīto reakciju klīniskās pazīmes un simptomi. Pacienti, kuriem ir 1. pakāpes ar infūziju saistītas reakcijas, var turpināt lietošanu, ja viņi tiek rūpīgi kontrolēti. Pacientiem, kuriem ir 2. pakāpes ar infūziju saistītas reakcijas, ir jāsamazina infūzijas biežums vai jāpārtrauc ārstēšana. Var apsvērt pretināšanu un antihistamīna līdzekļu lietošanu. Ja 2. pakāpes ar infūziju saistītās reakcijas tiek kontrolētas, ārstēšanu ar serplulimabu var atsākt, ja tiek nodrošināta stingrā uzraudzība. Pacientiem, kuriem ir ≥ 3 . pakāpes ar infūziju saistītas reakcijas, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, ārstēšana pilnībā jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuri netika iekļauti klīniskajos pētījumos

Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar šādiem stāvokļiem: anamnēzē aktīva vai iepriekš dokumentēta autoimūna slimība, aktīva tuberkuloze, B vai C hepatīts, HIV infekcija, pacienti, kuri 28 dienu laikā pirms serplulimaba ievadīšanas saņēma dzīvu novājinātu vakcīnu, jebkāda aktīva infekcija, kurai ir nepieciešama sistēmiska pretinfekcijas terapija 14 dienu laikā pirms pirmās devas, anamnēzē pneimonīts vai intersticiāla plaušu slimība, aktīvas metastāzes smadzenēs, anamnēzē

nopietnas sirds un asinsvadu slimības (piemēram, miokarda infarkts pēdējā pusgada laikā), anamnēzē ir paaugstināta jutība pret citām monoklonālām antivielām vai sistēmiskām imūnsupresīvām zālēm divu nedēļu laikā pirms serplulimaba lietošanas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs šo zāļu 10 ml flakons satur 0,98 mmol (jeb 22,5 mg) nātrija, kas ir līdzvērtīgi 1,1 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās dienas devas 2 g nātrija pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 2,0 mg polisorbāta 80 (E 433) katrā 10 ml flakonā. Polisorbāts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu un rīkošanos ar tām pirms lietošanas, skatīt 6.6.apakšpunktā.

Pacienta kartīte

Ārstam, kurš izsniedz šo zāļu recepti, ir jāizskaidro pacientam ar serplulimaba terapiju saistītie riski. Pacientam kopā ar katru recepti tiks izsniegta arī pacienta kartīte.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šo zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Citohroma P450 (CYP) enzīmi un citi enzīmi, kas metabolizē zāles, nemetabolizē monoklonālās antivielas, tāpēc netiek paredzēts, ka šo enzīmu inhibīcija vai indukcija, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, ietekmēs HETRONIFLY farmakokinētiskās īpašības.

Pirms serplulimaba lietošanas jāizvairās no sistēmisko kortikosteroīdu vai imūnsupresīvu zāļu lietošanas, citādi var tikt nelabvēlīgi ietekmēta farmakodinamiskā aktivitāte un efektivitāte. Tomēr sistēmiskos kortikosteroīdus vai citas imūnsupresīvas zāles var lietot imūnsistēmas medīetu blakusparādību ārstēšanai pēc serplulimaba lietošanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās serplulimaba devas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par serplulimaba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem tika secināts, ka PD-1 ceļa inhibīcija izraisa embriofetālu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentas barjeru, un serplulimabs ir IgG4, tāpēc pastāv iespējamība, ka tas var tikt pārnests no mātes auglim, kas attīstās. Tādēļ serplulimabu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai serplulimabs izdalās mātes pienā. Ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās mātes pienā pirmajās dienās pēc piedzimšanas. Drīzumā koncentrācija samazinās līdz zema, līdz ar to šajā īsajā periodā nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Pēc tam, ja tas ir klīniski nepieciešams, serplulimabu var lietot laikā, kad notiek barošana ar krūti.

Fertilitāte

Fertilitātes novērtēšanas pētījumi nav veikti. Tādēļ serplulimaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Serplulimabam ir neliela ietekmē uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamo nevēlamo blakusparādību dēļ, piemēram, noguruma dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, un to drīkst darīt vienīgi tad, ja viņi ir pārliecināti, ka serplulimabs nerada nelabvēlīgu ietekmi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Serplulimaba drošums kombinācijā ar ķīmijterapiju tiek pamatots ar datiem, kas iegūti par 389 pacientiem ar *ES-SCLC*. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (82,8 %), leukopēnija (74,0 %), anēmija (72,8 %), trombocitopēnija (56,0 %), alopecija (54,2 %), slikta dūša (36,2 %), hiperlipidēmija (32,1 %), samazināta ēstgriba (28,3 %), hipoproteinēmija (25,4 %) un hiponatriēmija (25,4 %).

Visbiežāk novērotās ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (65,3 %), leukopēnija (33,7 %), trombocitopēnija (23,1 %), anēmija (19,8 %), hiponatriēmija (10,0 %) un limfopēnija (5,1 %).

Visbiežāk novērotās nopietnas nevēlamās blakusparādības bija trombocitopēnija (9,3 %), neitropēnija (7,7 %), leukopēnija (6,7 %), pneimonija (3,3 %) un hiperglikēmija vai 1.tipa cukura diabēts (2,3 %).

Visbiežāk novērotās imūnsistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības bija hipotireoze (13,1 %), hipertireoze (10,8 %), imūnsistēmas mediētās nevēlamās ādas blakusparādības (7,5 %), patoloģiska aknu darbība (4,1 %), imūnsistēmas mediētās plaušu slimība (3,1 %), anēmija (2,8 %), savārgums (2,1 %), hiperglikēmija vai 1.tipa cukura diabēts (1,8 %), imūnsistēmas mediēts kolīts (1,8 %) un samazināts trombocītu skaits (1,5 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ serplulimaba lietošana tika pārtraukta 5,4 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots klīniskajā pētījumā un pēc pieredzes pēcreģistrācijas periodā, ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmas klases un sastopamības biežuma (skatīt 2. tabulu). Ja vien nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums tiek pamatots uz visu cēloņu nevēlamo blakusparādību biežumu, kā norādīts pētījumā “ASTRUM-005”, kurā 389 pacienti vidēji 22 nedēļas saņēma serplulimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Informāciju par centrālā pētījuma pacientu galvenajām īpašībām skatīt 5.1. apakšpunktā.

Sastopamības biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pētījuma “ASTRUM-005” pacientiem, kurus ārstēja ar HETRONIFLY*

	Serplulimabs kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu
Infekcijas un infestācijas	

Ļoti bieži	Pneimonija ^a
Bieži	Urīnceļu infekcija ^b , elpceļu infekcija ^c
Retāk	Septiskais šoks, ādas infekcija, infekciozs enterīts, lūpas infekcija, herpesvīrusu meningoencefalīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Neitropēnija, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija, limfopēnija
Bieži	Koagulācijas testa novirze no normas ^d , granulocitopēnija
Retāk	Limfadenīts
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija ^e
Retāk	Anafilaktiska reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Hipotireoze ^f , hipertireoze, hiperglikēmija vai cukura diabēts ^g
Bieži	Vairogdziedzeru funkcionālā testa novirze no normas ^h , tireoidīts ⁱ
Retāk	Vīrsnieru mazspēja ^j , citi vairogdziedzeru darbības traucējumi ^k , hiperadrenokorticismis ^l , hipofizīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Hiperlipidēmija, samazināta ēstgriba, hipoproteinēmija, hiperurikēmija, elektrolītu disbalanss ^m
Bieži	Samazināta ķermeņa masa, hipoglikēmija
Retāk	Lipoproteīnu līmeņa novirzes no normas
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Parestēzija, galvassāpes, reibonis, perifēriska neiropātija ⁿ
Retāk	Imūnmediēts encefalīts ^o , vertigo, neirotoksicitāte, motoriska disfunkcija
Acu bojājumi	
Retāk	Neskaidra redze
Sirds funkcijas traucējumi	
Ļoti bieži	Aritmija ^p
Bieži	Sinusa tahikardija, vadīšanas traucējumi ^q , sinusa bradikardija, sirds mazspēja ^r , paaugstināts smadzeņu nātrijurētiskā peptīda N terminālā prohormona līmenis
Retāk	Kardiomiopātija ^s , miokarda išēmija, šķidrums perikarda dobumā, paaugstināts miokarda nekrozes marķieru līmenis, miokardīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipertensija, vaskulīts ^t
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus
Bieži	Pneimonīts ^u , dispnoja, sāpes krūškurvī
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, aizcietējums, vēdera sāpes, caureja, vemšana

Bieži	Disfāģija, flatulence, gastrointestināli traucējumi ^v , stomatīts, dispepsija
Retāk	Sausa mute, enterīts ^w , gastrīts, imūnmediēts pankreatīts, smaganu asiņošana
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis
Bieži	Hiperbilirubinēmija, aknu bojājums ^x
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi ^y , alopēcija
Bieži	Nieze, dermatīts ^z , hiperhidroze
Retāk	Pigmentācijas traucējumi, psoriāze, sausa āda
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Muskuloskeletālas sāpes ^{aa}
Bieži	Artralģija, sāpes ekstremitātē, muskuloskeletāls diskomforts ^{bb}
Retāk	Autoimūns miozīts, artrīts
Nav zināms	Miozīts ^{cc}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, olbaltuma klātbūtne urīnā, hematūrija, nieru bojājums ^{dd} , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, glikozūrija, pozitīvs leukocītu klātbūtnes tests urīnā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Pireksija, astēnija
Bieži	Nogurums, savārgums, tūska ^{ee}
Retāk	Drebuļi
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
Bieži	Paaugstināts mioglobīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnīnīnāzes līmenis asinīs, paaugstināts troponīna līmenis

* 2. tabulā norādītais nevēlamo blakusparādību biežums var nebūt pilnībā attiecināms tikai uz HETRONIFLY, jo biežumu var ietekmēt arī pamatslimības vai jebkādas citas kombinācijā lietotās zāles.

Tālāk ir norādītas nevēlamo blakusparādību grupas, kuras raksturo medicīnisku stāvokli, nevis atsevišķu notikumu.

- a. Ietver pneimoniju, sēnīšu pneimoniju.
- b. Ietver urīnceļu infekciju, asimptomātisku bakteriūriju.
- c. Ietver augšējo elpceļu infekciju, faringotonsilītu, tonsilītu.
- d. Ietver pagarinātu aktivētā parciālā tromboplastīna laiku, aktivētā parciālā tromboplastīna laiku, saīsinātu aktivētā parciālā tromboplastīna laiku, samazinātu starptautisko normalizēto attiecību, paaugstinātu protrombīna līmeni.
- e. Ietver zāļu hipersensitivitāti, ar infūziju saistītu reakciju.
- f. Ietver hipotireozi, paaugstinātu tireoīdstimulējošā hormona līmeni asinīs, pazeminātu brīvā tiroksīna līmeni, centrālas izcelsmes hipotireozi, pazeminātu trijodtironīna līmeni.
- g. Ietver hiperglikēmiju, 1.tipa cukura diabētu, diabētisku ketoacidozi, paaugstinātu ketonvielu līmeni asinīs, traucētu glikozes toleranci, ketoacidozi.

- h. Ietver pazeminātu tireoīdstimulējošā hormona līmeni asinīs, paaugstinātu trijodtironīna līmeni, pozitīvu antitireoīdo antivielu testu, paaugstinātu tireoglobulīna līmeni, paaugstinātu tiroksīna līmeni.
- i. Ietver vairogdziedzera darbības traucējumus, tireoidītu.
- j. Ietver virsnieru mazspēju, pazeminātu kortizola līmeni.
- k. Ietver slimā eitireoidā pacienta sindromu, patoloģisku vairogdziedzera ultrasonogrāfijas izmeklējuma atradi.
- l. Ietver paaugstinātu kortizola līmeni, hiperēmiju.
- m. Ietver hiponatriēmiju, hipokalcēmiju, hipokalcēmiju, hipomagnēmiju, hipofosfatēmiju, hipohlorēmiju, hiperfosfatēmiju, hiperkalēmiju, hipermagnēmiju, hiperkalciēmiju.
- n. Ietver perifērisku neiropātiju, perifērisku sensorimotoro neiropātiju, imūnmediētu neiropātiju**.
- o. Ietver imūnmediētu encefalītu, autoimūnu encefalītu.
- p. Ietver supraventrikulāras ekstrasistoles, supraventrikulāru tahikardiju, aritmiju, ventrikulāras ekstrasistoles, supraventrikulāru aritmiju, priekškambaru mirdzēšanu, priekškambaru tahikardiju, bradikardiju, agrīnas repolarizācijas sindromu, ventrikulāru aritmiju, QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā, repolarizācijas izmaiņas elektrokardiogrammā, izmainītu T vilni elektrokardiogrammā.
- q. Ietver pirmās pakāpes atrievventrikulāru blokādi, kūlīša labā zara blokādi, priekškambaru vadīšanas laika pagarināšanos, kūlīša kreisā zara blokādi, intraventrikulārus vadīšanas traucējumus.
- r. Ietver sirds mazspēju, akūtu sirds mazspēju, kreisā kambara mazspēju.
- s. Ietver kardiomiopātiju, metabolisku kardiomiopātiju.
- t. Ietver flebītu, virspusējo vēnu flebītu.
- u. Ietver imūnmediētu plaušu slimību, pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību.
- v. Ietver gastrointestinālu hemorāģiju, gastrointestinālus traucējumus, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas hemorāģiju.
- w. Ietver enterītu, imūnmediētu enterokolītu**.
- x. Ietver patoloģisku aknu darbību, medikamentozu aknu bojājumu, aknu bojājumu, imūnmediētu hepatītu, imūnmediētus aknu darbības traucējumus **, aknu mazspēju**.
- y. Ietver izsitumus, makulopapulārus izsitumus, ekzēmu, zaļu izraisītus izsitumus, eritēmu, ādas toksicitāti.
- z. Ietver autoimūnu dermatītu, dermatītu, alerģisku dermatītu, bullozu dermatītu, seborejisko dermatītu.
- aa. Ietver muguras sāpes, mialģiju, muskuloskeletālas krūškurvja sāpes, mugurkaula sāpes, sāpes kaklā.
- bb. Ietver muskuļu vājumu, muskuloskeletālo diskomfortu.
- cc. Ietver miozītu **, imūnmediētu miozītu**.
- dd. Ietver akūtu nieru bojājumu, nieru mazspēju, nieru darbības traucējumus, nieru bojājumu.
- ee. Ietver sejas tūsku, perifērisku tūsku, perifērisku pietūkumu, pietūkumu, sejas pietūkumu.

** Pēcreģistrācijas notikums.

Dažu blakusparādību apraksts

Serplulimabs tiek saistīts ar imūnsistēmas medikamentu nevēlamajām blakusparādībām. Dati par turpinājumā aprakstītajām imūnsistēmas medikamentu nevēlamajām blakusparādībām tika iegūti no astoņiem klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās 1172 pacienti, kuri saņēma astoņas devas (0,3, 1, 3 un 10 mg/kg ik pēc divām nedēļām, 4,5 mg/kg ik pēc trim nedēļām, 200 mg ik pēc divām nedēļām, 300 mg ik pēc trim nedēļām vai 400 mg ik pēc četrām nedēļām) serplulimaba monoterapijas veidā (n = 263) vai kombinācijā ar citām zālēm (n = 909). Vadlīnijas par šo nevēlamo blakusparādību novēršanu ir sniegtas 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Imūnsistēmas medikamentu plaušu slimība

Imūnsistēmas medikamentu plaušu slimība radās 3,5 % pacientu, tajā skaitā 3., 4. un 5. pakāpes – attiecīgi 0,9 %, 0,1 % un 0,3 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,25 mēneši (diapazons: 0,03-34,53 mēneši). Ilguma mediāna bija 1,91 mēnesis (diapazons: 0,26-13,34 mēneši). 1,6 %

pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Imūnsistēmas mediētas plaušu slimības dēļ ārstēšana tika pārtraukta 1,0 % pacientu.

Imūnsistēmas mediēts kolīts

Imūnsistēmas mediēts kolīts radās 2,4 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,6 % pacientu un 5. pakāpes – 0,1 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,01 mēnesis (diapazons: 0,03-20,11 mēneši). Ilguma mediāna bija 0,43 mēneši (diapazons: 0,03-4,40 mēneši). 0,5 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Imūnsistēmas mediēta kolīta dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,3 % pacientu.

Imūnsistēmas mediēts hepatīts

Hepatīts radās 0,7 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,3 % pacientu, 4. pakāpes – 0,2 % pacientu un 5. pakāpes – 0,2 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,48 mēneši (diapazons: 0,43-6,60 mēneši). Ilguma mediāna bija 0,95 mēneši (diapazons: 0,53-1,51 mēnesis). 0,2 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Hepatīta dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,3 % pacientu. Patoloģiska aknu darbība radās 4,5 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 1,0 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,51 mēnesis (diapazons: 0,07-29,73 mēneši). Ilguma mediāna bija 1,41 mēnesis (diapazons: 0,26-17,54 mēneši). 0,3 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Patoloģiskas aknu darbības dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,3 % pacientu.

Imūnsistēmas mediēts nefrīts un nieru mazspēja

Imūnsistēmas mediēts nefrīts un nieru mazspēja radās 2,4 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,3 % pacientu un 4. pakāpes – 0,1 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,78 mēneši (diapazons: 0,23-17,28 mēneši). Ilguma mediāna bija 1,12 mēneši (diapazons: 0,13-5,32 mēneši). 0,2 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Imūnsistēmas mediēta nefrīta un nieru mazspējas dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,2 % pacientu.

Imūnsistēmas mediētas endokrinopātijas

Hipotireoze

Hipotireoze radās 11,2 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,1 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,84 mēneši (diapazons: 0,62-34,10 mēneši). Ilguma mediāna bija 2,76 mēneši (diapazons: 0,53-7,49 mēneši). 5,9 % pacientu saņēma vairogdziedzera hormonu aizstājterapiju. Hipotireozes dēļ nevienam pacientam netika pārtraukta serplulimaba lietošana.

Hipertireoze

Hipertireoze radās 6,3 % pacientu, un nebija neviena ≥ 3 . pakāpes hipertireozes gadījuma. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,79 mēneši (diapazons: 0,69-31,18 mēneši). Ilguma mediāna bija 1,41 mēnesis (diapazons: 0,07-4,21 mēnesis). Hipertireozes dēļ nevienam pacientam netika pārtraukta serplulimaba lietošana.

Tireoidīts

Tireoidīts radās 0,7 % pacientu, un nebija neviena ≥ 3 . pakāpes tireoidīta gadījuma. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,65 mēneši (diapazons: 1,94-13,50 mēneši). Ilguma mediāna bija 5,93 mēneši (diapazons: 0,56-11,30 mēneši). 0,2 % pacientu saņēma vairogdziedzera hormonu aizstājterapiju. Tireoidīta dēļ nevienam pacientam netika pārtraukta serplulimaba lietošana.

Virsnieru dziedzeru darbības traucējumi

Virsnieru dziedzeru darbības traucējumi radās 0,3 % pacientu, un visi gadījumi bija 2. pakāpes. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,78 mēneši (diapazons: 5,75-6,93 mēneši). Virsnieru dziedzeru darbības traucējumu dēļ nevienam pacientam netika pārtraukta serplulimaba lietošana.

Hipofīzes traucējumi

Hipofīzes traucējumi radās 0,9 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,2 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,97 mēneši (diapazons: 1,41-20,53 mēneši). Ilguma mediāna bija 2,43 mēneši. 0,3 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Hipofīzes traucējumu dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,2 % pacientu.

1.tipa cukura diabēts/hiperglikēmija

1.tipa cukura diabēts/hiperglikēmija radās 1,0 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,5 % pacientu un 4. pakāpes – 0,1 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,09 mēneši (diapazons: 0,69-11,10 mēneši). Ilguma mediāna bija 2,96 mēneši. 0,6 % pacientu saņēma insulīna aizstājterapiju. 1.tipa cukura diabēta/hiperglikēmijas dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,1 % pacientu.

Imūnsistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības

Imūnsistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības radās 8,7 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,8 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,10 mēneši (diapazons: 0,03-30,52 mēneši). Ilguma mediāna bija 0,82 mēneši (diapazons: 0,07-12,39 mēneši). 1,4 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Imūnsistēmas mediēto ādas nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,4 % pacientu.

Imūnsistēmas mediēts pankreatīts

Imūnsistēmas mediēts pankreatīts radās 1,1 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,3 % pacientu, 4. pakāpes – 0,2 % pacientu un 5. pakāpes – 0,1 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,30 mēneši (diapazons: 0,23-12,42 mēneši). Ilguma mediāna bija 0,76 mēneši (diapazons: 0,16-10,12 mēneši). 0,2 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Imūnsistēmas mediēta pankreatīta dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,2 % pacientu.

Imūnsistēmas mediēts miokardīts

Imūnsistēmas mediēts miokardīts radās 0,6 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,2 % pacientu un 5. pakāpes – 0,1 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,87 mēneši (diapazons: 0,26-25,36 mēneši). Ilguma mediāna bija 0,89 mēneši (diapazons: 0,72-4,57 mēneši). 0,3 % pacientu saņēma lielu kortikosteroīdu devu. Imūnsistēmas mediēta miokardīta dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,2 % pacientu.

Imūnsistēmas mediēts uveīts

Imūnsistēmas mediēts uveīts radās 0,1 % pacientu, un visi gadījumi bija 1. pakāpes. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,90 mēneši. Imūnsistēmas mediēta uveīta ilgums bija 1,35 mēneši. Pacientiem notikums atrisinājās.

Citas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Turpinājumā ir norādītas citas nozīmīgas imūnsistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, kuras tika ziņotas pacientiem, kuri saņēma serplulimabu. Attiecībā uz dažām no norādītajām nevēlamajām blakusparādībām tika ziņots par smagiem vai letāliem gadījumiem.

Asins un limfātiskā sistēma: anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija.

Nervu sistēma: reibonis, imūnmediēts encefalīts, perifēriska neiropātija.

Acu bojājumi: neskaidra redze.

Sirds/asinsvadu sistēma: akūts koronārs sindroms, miokarda infarkts, akūta sirds mazspēja, kardiotoxicitāte, paaugstināts troponīna līmenis.

Elpošanas sistēma, krūšu kurvī un videne: dispnoja, hroniska obstruktīva plaušu slimība, elpošanas mazspēja.

Kuņģis un zarnu trakts: čūlas mutē, vemšana, proktīts.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: astēnija, nogurums, pireksija.

Cits: panika, tinīts, akūts holangīts, sepse, pazemināts kortizola līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, elektrolītu disbalanss.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas radās 1,4 % pacientu, tajā skaitā 3. pakāpes – 0,2 % pacientu un 4. pakāpes – 0,1 % pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,02 mēneši (diapazons: 0,03-9,86 mēneši). Ilguma mediāna bija 0,07 mēneši (diapazons: 0,03-0,53 mēneši). Ar infūziju saistītas reakcijas dēļ nevienam pacientam netika pārtraukta serplulimaba lietošana.

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzes

To pacientu īpatsvars, kuriem radās nobīde no sākotnējā stāvokļa uz ≥ 3 . pakāpes laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzēm, bija šāds: 0,6 % bija samazināts trombocītu skaits, 0,4 % bija samazināts neitrofilu skaits, 0,3 % bija paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, 0,2 % bija samazināts leukocītu skaits, 0,1 % bija paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs un 0,1 % bija paaugstināts holesterīna līmenis asinīs.

Gados veci pacienti

Netika ziņots par vispārējām drošuma atšķirībām gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) un gados jaunākiem pacientiem. Dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā rūpīgi jākontrolē, vai pacientam nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, PD-1/PDL-1 (programmētās šūnu nāves proteīns 1/nāves ligands 1) inhibitori, ATK kod: L01FF12

Darbības mehānisms

Serplulimabs (HLX10) ir humanizēta monoklonāla IgG4 antiViela, kas saistās ar ieprogrammēto šūnu nāves-1 (PD-1) receptoru un bloķē tā mijiedarbību ar ligandiem PD-L1 un PD-L2. PD-1 receptors ir

negatīvs T šūnu aktivitātes regulators, par kuru ir pierādīts, ka tas ir iesaistīts T šūnu imūnās atbildes reakcijas kontrolē. PD-1 mijiedarbība ar ligandiem PD-L1 un PD-L2, kas sintezējas antigēnu saturošās šūnās un ko audzēji vai citas šūnas var sintezēt audzēja mikrovidē, izraisa T šūnu proliferācijas un citokīnu sekrēcijas aizkavi. Serplulimabs izraisa T šūnas atbildes reakciju, tajā skaitā pretvēža atbildes reakciju, bloķējot PD-1 saistīšanos ar ligandiem PD-L1 un PD-L2.

Tas, kā PD-1 saistās ar perifērajām T šūnām, un interleikīna-2 (IL-2) izdalīšanās spēja *in vitro* tika pētīta 1. fāzes pētījumā, kurā piedalījās 29 ķīniešu izcelsmes pacienti ar progresējušu norobežotu audzēju, kuriem injicēja vienu un vairākas serplulimaba devas (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Rezultāts liecināja, ka serplulimabs spēj stabili uzturēt saistīšanās ar receptoriem piesātinājuma stāvokli un ilgstošu funkcionālu blokādi ar devu no 0,3 mg/kg līdz 10 mg/kg vienreiz divās nedēļās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Serplulimaba kombinācijas ar ķīmijterapiju (karboplatīnu un etopozīdu) efektivitāte *ES-SCLC* pirmās izvēles ārstēšanā tika novērtēta 3. fāzes randomizētā dubultmaskētā, vairākus reģionus aptverošā klīniskajā pētījumā “ASTRUM-005” (NCT04063163). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS, *overall survival*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS, *progression free survival*), objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR, *objective response rate*) un atbildes reakcijas ilgums (DOR, *duration of response*), kā to novērtēja neatkarīga radioloģijas pārskatīšanas komiteja (IRRC, *Independent radiology review committee*) un pētnieks, pamatojoties uz dokumentā “RECIST 1.1” sniegtajām vadlīnijām. Primārā mērķa kritērija analīze tika veikta 25 un 33 mēnešus pēc klīniskā pētījuma sākuma. Pētījuma ārstēšanas shēmas tika atklātas pēc primārās analīzes.

Pētījumā iekļāva pieaugušus pacientus (vismaz 18 gadus veci vai vecāki) ar *ES-SCLC* (saskaņā ar Veterānu lietu departamenta plaušu izpētes grupas (VAGL, *Veterans Administration Lung Study Group*) stadijas noteikšanas sistēmu), kuri nebija saņēmuši sistēmisku ārstēšanu un kuru funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 vai 1 saskaņā ar Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalu. Tika izslēgti pacienti, kuriem bija aktīvas vai neārstētas metastāzes centrālajā nervu sistēmā, kuriem bija aktīva autoimūna slimība, kuri 14 dienu laikā pirms pirmās devas ievadīšanas lietoja sistēmiskas imūnsupresīvas zāles.

Kopumā tika iekļauti 585 pacienti, kuri tika randomizēti grupās (2:1), lai saņemtu vienu no 3. tabulā aprakstītajām ārstēšanas shēmām. Randomizācija tika stratificēta pēc PD-L1 izteiksmes līmeņa (negatīvs: audzēja īpatsvara vērtējums [TPC, *tumour proportion score*] < 1 %, pozitīvs: TPC ≥ 1 % vai nevar novērtēt/nav pieejams, izmantojot testa komplektu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), smadzeņu metastāzes (“jā” salīdzinājuma ar “nē”) un vecuma (≥ 65 gadi salīdzinājuma ar < 65 gadiem).

3. tabula. Intravenozas ārstēšanas shēma pētījumā

Ārstēšanas shēma	Uzsākšana (četri 21-dienas cikli)	Uzturēšana (21-dienas cikli)
A	Serplulimabs (4,5 mg/kg) ^a kombinācijā ar karboplatīnu (AUC = 5, līdz 750 mg) ^b un etopozīdu (100 mg/m ²) ^{b, c}	Serplulimabs (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo kombinācijā ar karboplatīnu (AUC = 5, līdz 750 mg) ^b un etopozīdu (100 mg/m ²) ^{b, c}	Placebo

a. Serplulimabu lietoja līdz slimības progresēšanas brīdim vai līdz tika sasniegta nepieņemama toksicitāte.

b. Karboplatīnu un etopozīdu lietoja, līdz tika pabeigti četri cikli, līdz slimības progresēšanas brīdim vai tika sasniegta nepieņemama toksicitāte atkarībā no tā, kurš apstāklis bija pirmais.

c. Etopozīdu ievadīja katra cikla 1., 2. un 3. dienā.

Ārstēšanas grupās sākotnējie raksturlielumi bija līdzsvaroti. 68,5 % (401 pacients) reģistrēto pacientu bija aziāti, savukārt 31,5 % nebija aziāti (184 pacienti), no kuriem visi pacienti bija baltās rases.

Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 28-83), t. i., 39,3 % pacientu vecums bija ≥ 65 gadi un 1,9 % pacientu vecums bija ≥ 75 gadi. 82,2 % pacientu bija vīrieši. Sākmstāvoklis pēc ECOG bija 0 (17,6 %) vai 1 (82,4 %). 16,9 % pacientu bija PD-L1 pozitīvi (TPS ≥ 1 %). 13,3 % pacientu anamnēzē bija metastāzes smadzenēs.

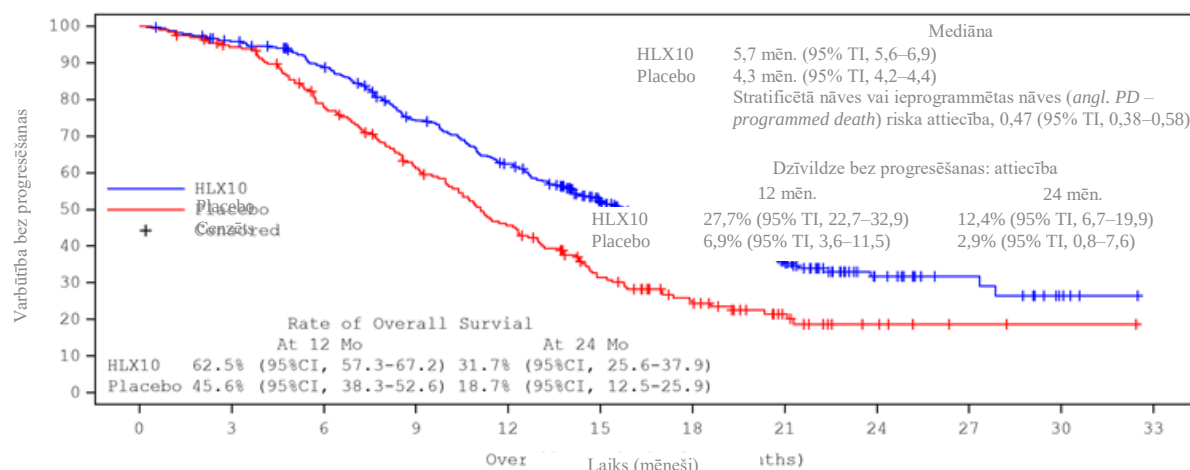
Starpposma analīzes beigu datumā 2021. gada 22. oktobrī tika novēroti 66 % iepriekš noteikti OS notikumi (noteikti aptuveni 226, faktiski – 246 OS notikumi). Pacientu vidējais dzīvildzes uzraudzības periods bija 12,3 mēneši. Starpposma analīzē iegūtās OS, PFS un ORR vērtības ir sniegtas 4. tabulā.

4. tabula. Primārajā analīzē iegūtie dati par efektivitāti (datu iegūšanas beigu datums: 2021. gada 22. oktobris)

		A grupa (serplulimabs + karboplatīns + etaposīds)	B grupa (Placebo + karboplatīns + etaposīds)
Pacientu skaits		389	196
Primārais mērķa kritērijs			
OS	Pacientu skaits ar notikumiem, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	OS mediāna (mēneši)	15,4	10,9
	Riska attiecība (95 % TI)	0,63 (0,49-0,82)	
	p vērtība	< 0,001	
Sekundārie mērķa kritēriji			
PFS -IRRC pēc RECIST 1.1	PFS mediāna (mēneši)	5,7	4,3
	Riska attiecība (95 % TI)	0,48 (0,38-0,59)	
Apstiprināts ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
DOR mediāna	Mēneši (95 % TI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Atjaunināta analīze pēc atklāšanas ar ilgāku uzraudzības periodu (mediāna: 19,7 mēneši) tika veikta līdz beigu datumam 2022. gada 13. jūnijam, un tika novēroti 100 % iepriekš noteikti OS notikumi (definēti aptuveni 342 OS notikumi, faktiski – 363). Serplulimaba grupā OS mediāna bija 15,8 mēneši, bet placebo grupā – 11,1 mēnesis. Stratificētā riska attiecība (*HR*, *hazard ratio*) (95 % TI) bija 0,62 (0,50; 0,76). PFS mediāna pēc IRRC novērtējuma saskaņā ar “RECIST 1.1” vadlīnijām bija attiecīgi 5,7 mēneši un 4,3 mēneši un stratificētā HR (95 % TI) bija 0,47 (0,38; 0,58). Nobeiguma analīzes efektivitātes rezultāts atbilda primārās analīzes rezultātam. Nobeiguma analīzes Kaplana-Meijera OS un PFS līknes ir parādītas 1. un 2. attēlā.

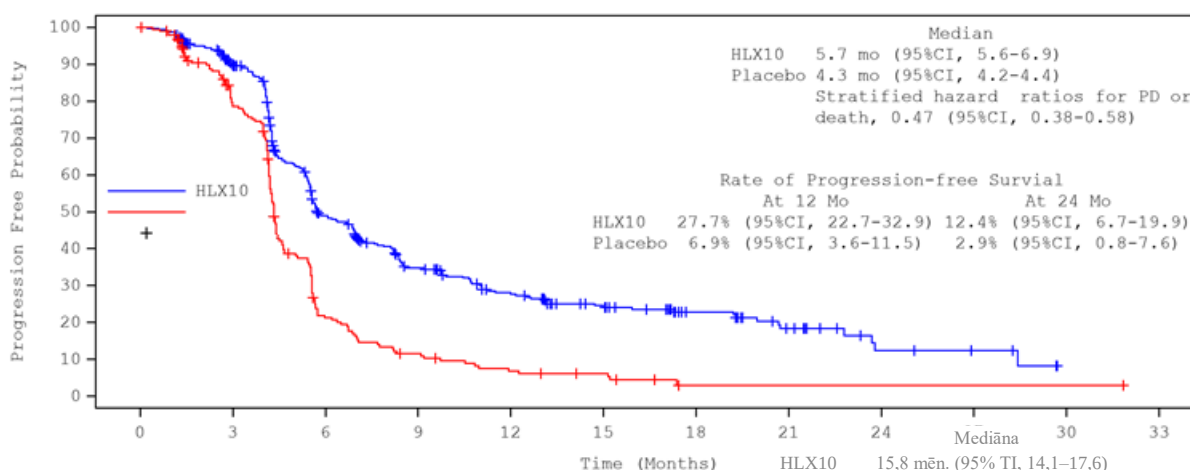
1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes (OS) līkne kopējā populācijā atjauninātajā analizē (ITT) (datu iegūšanas beigu datums: 2022. gada 13. jūnijs)



Apdraudēto pacientu skaits (cenzēts)

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)
Placebo	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. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) līkne (RECIST 1.1) pēc IRRC kopējā populācijā atjauninātajā analizē (ITT) (datu iegūšanas beigu datums: 2022. gada 13. jūnijs)



N at Risk (Censored)

HLX10	389 (0)	307 (45)	149 (70)	95 (83)	67 (93)	48 (104)	29 (121)	17				
Placebo	196 (0)	138 (19)	35 (24)	18 (25)	10 (26)	7 (28)	1 (31)	1 (31)	1 (31)	1 (31)	1 (31)	0 (32)

Ir ngenitāte Placebo
Cenzēts

Pētījumā “ASTRUM-005” tika novērtēta serplulimaba imūngenitāte 389 pacientiem, kuri saņēma serplulimabu 4,5 mg/kg. Vispārējās dzīvildzes attiecība 12 mēn. 62,5% (95% TI, 57,3–67,2) vs 45,6% (95% TI, 38,3–52,6). 24 mēn. 31,7% (95% TI, 25,6–37,9) vs 18,7% (95% TI, 12,5–25,9). 1,8% pacientu bija pozitīvi attiecībā uz antiviēlām, 1,5% pacientu bija pozitīvs APZ rezultāts pēc ārstēšanas pēc sākumstāvokļa.

Devas palielināšanas un tās plašākas izpēti. Vispārējais dzīvildzes laiks (mēneši) 15,8 mēn. (95% TI, 14,1–17,6) vs 11,1 mēn. (95% TI, 10,0–12,4). APZ veidošanos novēroja 13 no 61 pacientiem.

Neitralizējošās antivielas netika novērotas nevienā no galvenajiem pētījumiem. Netika gūti pierādījumi par APZ ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu. Tomēr dati joprojām ir ierobežoti.

Gados vecāki pacienti

Pētījumā "ASTRUM-005" serplulimaba grupā bija 389 pacienti no kopējās populācijas, un 153 pacientu (39,3 %) vecums bija ≥ 65 gadi. Gados vecākiem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem netika novērotas vispārējas efektivitātes atšķirības.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par serplulimabu visās plaušu vēža (sīkšūnu un nesīkšūnu plaušu vēzis) pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Serplulimaba farmakokinētika tika pētīta populācijas farmakokinētikas (popFK) analīzē, kurā piedalījās 1144 pacienti ar plaušu vēzi (tajā skaitā *ES-SCLC*) un cita norobežota veida vēzi no astoņiem pētījumiem. Pacienti intravenozas infūzijas veidā saņēma serplulimaba monoterapiju vai kombinētu terapiju. Devu diapazons bija 0,3–10 mg/kg reizi divās nedēļās, 4,5 mg/kg reizi trīs nedēļās, 200 mg reizi divās nedēļās, 300 mg reizi trīs nedēļās un 400 mg reizi četrās nedēļās. FK raksturoja ar divdaļīgu modeli ar laika atkarīgu klīrensu (KL). Bāzes KL un centrālā izkliedes tilpuma (IT) izteikti individuālā atšķirība (variācijas koeficients, VK) bija 25,8 % un 15,4 %. Pētījumā "ASTRUM-005" vidējā (VK) novērotā minimālā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija 62,5 µg/ml (36,3%).

Uzsūkšanās

Serplulimabu ievada intravenozas infūzijas veidā, tādēļ tam ir tūlītēja un pilnīga biopieejamība. Nav veikti pētījumi ar citiem ievadīšanas veidiem.

Izkliede

Pamatojoties uz popFK analīzi, serplulimaba izkliedes tilpums ir aptuveni 5,73 l.

Biotransformācija

Serplulimaba metabolisma ceļš nav raksturots. Paredzams, ka vispārējos olbaltumvielu noārdīšanās procesos serplulimabs katabolisma ceļā metabolizējas mazos peptīdos un aminoskābēs.

Eliminācija

Pamatojoties uz popFK analīzi, pēc pirmās devas serplulimaba klīrenss (KL) ir 0,225 l/dienā. Laika gaitā klīrenss samazinās ne vairāk kā par 30,5 % (VK 26,3 %), lai 106 dienu laikā sasniegtu pusi no maksimālās iedarbības. Eliminācijas pusperiods līdzsvara koncentrācijā ir aptuveni 24,3 dienas.

Linearitāte/nelinearitāte

Gan pēc vienas, gan pēc vairākām devām serplulimabam bija lineāra farmakokinētika šādā devu diapazonā: 0,3–10 mg/kg reizi divās nedēļās (tajā skaitā vienāda deva 200 mg reizi divās nedēļās, 300 mg reizi trīs nedēļās un 400 mg reizi četrās nedēļās).

Īpašas pacientu grupas

Nav veikti pētījumi ar īpašām pacientu grupām. PopFK analīzē novērotas nozīmīgas serplulimaba kopējā sistēmiskā klīrensa atšķirības atkarībā no vecuma (23-83 gadi), rases (n = 247 baltā rase un n = 895 aziāti) un *ECOG* funkcionālā stāvokļa rādītāja (0 vai 1). Serplulimaba klīrenss palielinājās, palielinoties ķermeņa masai.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz popFK analīzi, kreatinīna vai kreatinīna klīrensa (KRKL) (izmantojot Kokrofta-Golta formulu) ietekme uz serplulimaba KL netika atklāta pacientiem ar viegliem (KRKL = 60–89 ml/min; n = 448), vidēji smagiem (KRKL = 30–59 ml/min; n = 102) un smagiem (KRKL = 15–29 ml/min; n = 1) nieru darbības traucējumiem un normālu nieru darbību (KRKL ≥ 90 ml/min, n = 591).

Ieteikumus par devām pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nevar sniegt, jo nav pietiekamu datu par šādiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz popFK analīzi, netika konstatēta ALAT, ASAT vai kopējā bilirubīna līmeņa ietekme uz serplulimaba KL pacientiem ar viegliem (bilirubīns ≤ NAR un ASAT > NAR vai bilirubīns > 1 līdz $1,5 \times \text{NAR}$ un jebkāds ASAT; n = 176) un vidēji smagiem (bilirubīns > $1,5$ līdz $3 \times \text{NAR}$ un jebkāds ASAT; n = 2) aknu darbības traucējumiem un normālu (bilirubīns ≤ NAR un ASAT ≤ NAR; n = 956) aknu darbību. Ieteikumus par devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nevar sniegt, jo nav pietiekamu datu par šādiem pacientiem. Serplulimaba lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem (bilirubīns > $3 \times \text{NAR}$ un jebkādu ASAT) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitāte

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumā *cinomolgus* pērtiķiem, kuriem deva tika dota līdz 31 nedēļai, pie 100 mg/kg devas tika novērota augsta ar farmakoloģiju saistīta perivaskulāra mononukleāro šūnu infiltrācija smadzeņu asinsvadu pinumu *plexus choroideus*. 31 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) bija 50 mg/kg/nedēļā, kas radīja 36 reizes lielāku iedarbību (aprēķināts ar AUC_{0-t}) par iedarbību uz cilvēkiem, lietojot devu 3 mg/kg ik pēc divām nedēļām.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījum nav veikti.

Tiek uzskatīts, ka PD-1/PD-L1 ceļš sekmē nemainīgu toleranci auglim visu grūtniecības laiku. Pelēm grūtniecības periodā uzrādījās PD-L1 signāla blokāde, kas nelabvēlīgi ietekmēja augļa toleranci, un tādēļ pieauga augļu nāves gadījumu skaits.

Cynomolgus pērtiķiem tika novērtēta divu anti-PD-L1 monoklonālo antivielu toksiskā ietekme uz reproduktivitāti un attīstību, un tika atklāts, ka tās izraisa priekšlaicīgas dzemdības, augļu nāvi un agrīnu jaundzimušo nāvi, ja tās ievada grūsnām pērtiķa mātītēm.

Tāpēc iespējamie ar serplulimaba lietošanu saistītie riski grūtniecības laikā ietver paaugstinātu abortu vai nedzīvi dzimušu augļu risku. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, augļa pakļaušana serplulimaba iedarbībai var palielināt imūnmediētu traucējumu rašanās, normālas imūnās atbildes un imūnmediētu traucējumu pasliktināšanās risku, un par to tika ziņots pētījumos, kuros izmantoja peles ar nulles gēnu un PD-1.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu serplulimaba genotoksicitātes vai kancerogenitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts (PH pielāgošanai)

Nātrija citrāts (E331) (PH pielāgošanai)
Nātrija hlorīds
Mannīts (E421)
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot apakšpunktā 6.6. minētās). HETRONIFLY nedrīkst ievadīt vienā sistēmā vienlaicīgi ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atšķaidīšanas ir jāizlieto nekavējoties. Atšķaidītu šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ja to neizmanto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, tomēr uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā. Šis 24 stundu uzglabāšanas periods var ietvert ne vairāk kā 6 stundas istabas temperatūrā (≤ 25 °C). Ja flakoni un/vai intravenozie maisi tika atdzesēti, pirms lietošanas jāuzgaida, lai tie sasniegtu istabas temperatūru.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml koncentrāta 10 ml caurspīdīgā I klases stikla flakonā ar hlorbutilgumijas aizbāzni un alumīnija-plastmasas vāciņiem, flakons satur 100 mg serplulimaba.

Iepakojums ar 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana un ievadīšana

- Infūzijas sagatavošanas laikā jānodrošina aseptiska vide.
- Nekratiet flakonu.
- Flakona saturam jāsniedz istabas temperatūra (25 °C vai zemāka).
- Pirms zāļu ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un krāsas izmaiņas. Koncentrāts ir bezkrāsains vai viegli dzeltens, dzidrs vai viegli opalescējošs šķīdums. Ja redzamas daļiņas, izmetiet flakonu.
- Pārbaudiet zāļu devu un aprēķiniet nepieciešamo HETRONIFLY tilpumu.
- Ar sterilu šļirci no izmantojamā intravenozā maisa paņemiet 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, kas atbilst ievadīto zāļu tilpumam, un izmetiet to.
- Ar šļirci paņemiet no flakona nepieciešamo HETRONIFLY tilpumu un injicējiet to 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju 1,0–8,0 mg/ml. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, viegli pavirpinot.

- Ievadiet infūzijas šķīdumu intravenozi ar sterilu, nepirogēnu, ar zemmolekulāru proteīnu saistīšanas 0,2–5,0 µm infūzijas sistēmā iestrādātu vai pievienotu filtru.
- Iestatiet sākotnējo infūzijas ātrumu līdz 100 ml stundā (ieteicams 25 pilienus minūtē). Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas, infūzijas ātrumu var pielāgot (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pēc pirmās infūzijas nerodas ar infūziju saistītas nevēlamās blakusparādības, turpmākās ievadīšanas ilgumu var samazināt līdz 30 minūtēm ($\pm$ 10 minūtes).
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atšķaidīšanas ir jāizlieto nekavējoties. Atšķaidītu šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ja atšķaidīto šķīdumu nelieto nekavējoties, to var uzglabāt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā. Šis 24 stundu uzglabāšanas periods var ietvert ne vairāk kā 6 stundas istabas temperatūrā ($\leq$ 25 °C). Ja flakoni un/vai intravenozie maisi tika atdzesēti, pirms lietošanas jāuzgaida, lai tie sasniegtu istabas temperatūru (skatīt 6.3. apakšpunktu).
- Infūzijas beigās infūzijas caurulīte jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu atbilstoši slimnīcā pieņemtajai procedūrai.
- Vienu un to pašu infūzijas sistēmu vienlaicīgi neizmantojiet citu zāļu ievadīšanai.
- Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, pacienta kartītē ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1870/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 03 februāris 2025

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS(-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā HETRONIFLY tiek laists tirgū, visi pacienti/veselības aprūpes speciālisti, kuri lieto HETRONIFLY, saņem pacientam paredzētos informatīvos materiālus.

• **Informatīvā materiāla komplekts:**

- zāļu apraksts/lietošanas instrukcija (jānodrošina brīvprātīgi);
- pacienta kartīte.

• **Riski, par kuriem norādīts informatīvajā materiālā:**

- imūnsistēmas mediētas blakusparādības;
- smagas ar infūziju saistītas reakcijas.

Informatīvais materiāls ietver informāciju par imūnsistēmas mediētu blakusparādību un ar infūziju saistītu reakciju pazīmēm un simptomiem, kā arī norādījumus par pacientu uzraudzības nozīmi un šo notikumu klīnisku ārstēšanu. Materiāls tiks izplatīts attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem komplekta veidā, un pacienti savus materiālus saņems ar veselības aprūpes speciālista starpniecību.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Serplulimab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs mililitrs koncentrāta satur 10 mg serplulimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, nātrija hlorīds, mannīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

100 mg/10 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pēc atšķaidīšanas lietot intravenozi.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nekratīt.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1870/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

HETRONIFLY 10 mg/ml sterils koncentrāts
Serplulimab
Pēc atšķaidīšanas lietot intravenozi.

2. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai serplulimab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt informāciju 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi, lai visā ārstēšanas laikā Jums vienmēr būtu pieejama Jūsu pacienta kartīte.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Hetronifly un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hetronifly lietošanas
3. Kā lietot Hetronifly
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hetronifly
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Hetronifly un kādam nolūkam to lieto

Hetronifly ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu serplulimabu. Tā ir monoklonāla antivielas, proteīna veids, kas ir paredzēts, lai atpazītu konkrētu mērķi organismā, ko sauc par ieprogrammēto nāves -1 (PD-1) receptoru un kas atrodas uz T un B šūnu virsmas (balto asins šūnu veidi, kas ir imūnsistēmas (organisma dabiskā aizsargspēja) sastāvdaļa), un saistītos ar to. Ja vēža šūnas aktivizē PD-1, tas var izslēgt T šūnu aktivitāti. Bloķējot PD-1, Hetronifly neļauj izslēgt T šūnas, kas palīdz imūnsistēmai cīnīties ar vēzi.

Hetronifly lieto, lai ārstētu pieaugušos ar noteikta veida vēzi, ko sauc par plaši izplatījušos sīkšūnu plaušu vēzi (*Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC*). Tās lieto, ja vēzis:

- ir izplatījies plaušās (vai citās ķermeņa daļās) un
- iepriekš nav ārstēts.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par Hetronifly iedarbību vai par to, kāpēc šīs zāles ir Jums izrakstītas, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Hetronifly ievadīs kombinācijā ar ķīmijterapiju. Ir svarīgi izlasīt arī konkrētās ķīmijterapijas lietošanas instrukciju. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šīm zālēm, vaicāiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Hetronifly lietošanas

Nelietojiet Hetronifly šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret serplulimabu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja nezināt, vai Jums ir alerģija, pirms Hetronifly lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Hetronifly lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- autoimūnā slimība (imūnsistēma uzbrūk savām šūnām);
- aknu darbības traucējumi;
- nieru bojājums;
- plaušu darbības traucējumi vai elpošanas traucējumi;
- ir veikta orgāna(-u) transplantācija;
- ir bijusi alerģiska reakcija pret citām pretvēža zālēm ar līdzvērtīgu iedarbību (monoklonālo antivielu terapija).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai nav pārliecības par to), pirms Hetronifly lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Lietojot Hetronifly, Jums var rasties kāda no nopietnām nevēlamajām blakusparādībām (skatīt 4. punktu).

Ja Jums rodas kāda no tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, nekavējoties pasakiet to ārstam. Ārsts var Jums iedot citas zāles, kas novērsīs smagas komplikācijas un mazinās simptomus. Ārsts var atlikt nākamo Hetronifly devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Hetronifly.

Ja Jums rodas kāds no šādiem simptomiem, **nekavējoties pasakiet to ārstam:**

- plaušu iekaisums: simptomi var būt jauns vai progresējošs klepus, elpas trūkums vai sāpes krūškurvī;
- aknu un žultsceļu iekaisums: simptomi var būt slikta dūša vai vemšana, samazināta izsalkuma sajūta, sāpes vēdera labajā pusē, ādas vai acu baltumu dzeltēšana, miegainība, tumšas krāsas urīns vai asiņošana, zilumi veidojas ātrāk nekā parasti;
- zarnu iekaisums: simptomi var būt caureja vai biežāka vēdera izeja nekā parasti, melnas krāsas, darvai līdzīgi vai lipīgi izkārnījumi, tajos ir asinis vai gļotas, stipras sāpes vēderā vai vēdera jutīgums;
- nieru iekaisums: simptomi var ietvert izdalītā urīna daudzuma samazināšanos;
- ādas iekaisums: simptomi var būt izsitumi, nieze, čūlas uz ādas, mutē vai uz citām mitrām virsmām;
- dziedzeru (īpaši vairogdziedzerā, virsnieru dziedzerā, hipofīzes un aizkuņģa dziedzerā) iekaisums: simptomi var būt paātrināta sirdsdarbība, ārkārtējs nogurums, svara pieaugums vai svara zudums, reiboņi vai ģibonis, matu izkrišana, aukstuma sajūta, aizcietējums, nepārejošas vai neierastas galvassāpes, sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana;
- 1. tipa cukura diabēts: simptomi var būt augsts cukura līmenis asinīs, izsalkuma vai neierasta slāpju sajūta, biežāka urinēšana, ātra un dziļa elpošana, apjukums, salda elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē, neierasta urīna vai sviedru smarža;
- ar infūziju saistītas reakcijas: simptomi var būt drebuļi vai trīce, nieze vai izsitumi, pietvīkums, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis, drudzis;
- sirds muskuļu iekaisums: simptomi var būt sāpes krūškurvī, elpas trūkums vai neregulāra sirdsdarbība;
- iekaisums vai muskuļu problēmas: simptomi var būt muskuļu sāpes, muskuļu vājums vai straujš nogurums;
- smadzeņu iekaisums (encefalīts): simptomi var būt krampji, galvassāpes, drudzis, drebuļi, vemšana, apjukums un atmiņas traucējumi;
- acu iekaisums, kas var ietvert redzes izmaiņas;
- samazināts trombocītu skaits: simptomi var būt asiņošana (deguna vai smaganu asiņošana) un/vai zilumi.

Bērni un pusaudži

Hetronifly nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka nav informācijas par to iedarbību šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Hetronifly

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver arī augu izcelsmes zāles un bezrecepšu zāles.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat citas zāles, kuras vājina imūnsistēmu, piemēram, tādus kortizona atvasinājumus kā prednizons. Šīs zāles var nelabvēlīgi ietekmēt Hetronifly darbību. Tomēr pēc Hetronifly lietošanas ārsts var Jums dot kortizona atvasinājumus, lai mazinātu iespējamās ar Hetronifly lietošanu saistītās nelabvēlīgās blakusparādības. Kortizona atvasinājumus Jums var ievadīt arī pirms Hetronifly lietošanas kombinācijā ar ķīmijterapiju, lai novērstu un/vai ārstētu sliktu dūšu, vemšanu un citas ķīmijterapijas izraisītas nevēlamas blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Hetronifly nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārsts to nav īpaši ieteicis.

Hetronifly var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai serplulimabs izdalās mātes pienā. Jūs un ārsts izlemsiet, vai pēc serplulimaba lietošanas Jūs barosiet bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hetronifly var izraisīt nogurumu un citas nevēlamās blakusparādības. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus pēc Hetronifly lietošanas, ja vien neesat pārliecināts, ka jūtaties labi.

Hetronifly satur nātriju

Šīs zāles satur 22,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 10 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Hetronifly satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 2,0 mg polisorbāta 80 katrā 10 ml flakonā. Polisorbāts var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas alerģijas.

3. Kā lietot Hetronifly

Hetronifly Jums tiks ievadīts slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ieteicamā deva ir 4,5 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas ik pēc trīs nedēļām.

Ārsts Jums ievadīs Hetronifly infūzijas (pilienu) veidā vēnā. Pirmo infūziju ievadīs aptuveni vienas stundas laikā. Nākamās infūzijas ievadīs 30 minūšu laikā.

Ja esat lietojis Hetronifly vairāk nekā noteikts

Nav informācijas par serplulimaba pārdozēšanu. Šīs zāles Jums ievadīs pieredzējis speciālists. Pārdozēšanas iespēja ir neliela. Pārdozēšanas gadījumā tiks rūpīgi uzraudzīts, vai Jums nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi. Ārsts uzsāks atbilstošu ārstēšanu.

Ja esat izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Hetronifly

Ir īpaši svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu šo zāļu devu. Ja neieradāties uz vizīti, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai to pārplānotu.

Ja pārtraucat lietot Hetronifly

Pārtraucot ārstēšanu, var tikt pārtraukta zāļu iedarbība. Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu ar Hetronifly, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas

Pievērsiet uzmanību svarīgiem iekaisuma simptomiem.

Hetronifly iedarbojas uz imūnsistēmu un var izraisīt iekaisumu dažādās ķermeņa daļās. Tādējādi var tikt radīti nopietni ķermeņa bojājumi. Daži iekaisuma stāvokļi var būt dzīvībai bīstami, tādēļ to gadījumā ir jāpārtrauc Hetronifly lietošana un jāuzsāk ārstēšana (skatīt 2. punktu).

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas kāds no nopietnajiem simptomiem, kas norādīti tālāk, **nekavējoties pasakiet to ārstam**. Tie var būt nopietna, iespējams, letāla stāvokļa pazīmes. Tūlītēja medicīniskās palīdzības saņemšana var palīdzēt novērst šo problēmu nopietnību.

- plaušu iekaisums (*bieži*): simptomi var būt jauns vai progresējošs klepus, elpas trūkums vai sāpes krūškurvī;
- aknu un žultsceļu iekaisums (*bieži*): simptomi var būt slikta dūša vai vemšana, samazināta izsalkuma sajūta, sāpes vēdera labajā pusē, ādas vai acu baltumu dzeltēšana, miegainība, tumšas krāsas urīns vai asiņošana, zilumi veidojas ātrāk nekā parasti;
- zarnu iekaisums (*retāk*): simptomi var būt caureja vai biežāka vēdera izeja nekā parasti, melnas krāsas, darvai līdzīgi vai lipīgi izkārnījumi, tajos ir asinis vai gļotas, stipras sāpes vēderā vai vēdera jutīgums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*retāk*): sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana;
- sirds muskuļu iekaisums (*retāk*): simptomi var būt sāpes krūškurvī, elpas trūkums vai neregulāra sirdsdarbība.

Citas blakusparādības

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām, par kurām ir ziņots klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kuri saņēma Hetronifly kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija (pneimoniya);
- samazināts balto asins šūnu (leikocītu, neitrofilu, limfocītu), eritrocītu (anēmija) vai trombocītu (trombocitopēnija) skaits;
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte (var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos) vai pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte;
- augsts glikozes līmenis asins analīzēs (hiperglikēmija vai cukura diabēts);
- augsts urīnskābes (hiperurikēmija) vai lipīdu (hiperlipidēmija) līmenis asins analīzēs;
- patoloģisks elektrolītu līmenis (kālijs, nātrijs, kalcījs, magnijs, fosfāts vai hlors) asins analīzēs;
- zems olbaltumvielu līmenis asins analīzēs (hipoproteīnēmija);
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- patoloģisks sirds ritms;
- klepus;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- vēdersāpes;
- caureja;

- vemšana;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (alanīnaminotransferāze, aspartāminotransferāze, gamma glutamīltransferāze);
- izsitumi;
- matu izkrišana;
- muskuļu un kaulu sāpes;
- drudzis;
- vājums;
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- augšējo elpceļu infekcija;
- patoloģisks koagulācijas testa rezultāts;
- ar infūziju saistīta reakcija;
- vairogdziedzera iekaisums, patoloģisks vairogdziedzera darbības testa rezultāts;
- svara zudums;
- zems cukura līmenis asinīs;
- perifērās nervu sistēmas bojājums, kas izraisa nejutīgumu, reiboni, galvassāpes, sajūtu traucējumus (parestēziju);
- regulārs sirds ritms, bet sirds pukst ātrāk nekā ierasts, lēna sirdsdarbība, vadīšanas traucējumi, sirds mazspēja, paaugstināts vielu līmenis smadzenēs (nātrijurētiskais peptīds), kas var liecināt par sirds mazspēju;
- paaugstināts asinsspiediens, asinsvadu iekaisums;
- mutes gļotādas iekaisums, gremošanas traucējumi, rīšanas grūtības, vēdera uzpūšanās, kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi;
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (hemoglobīna sadalīšanās produkts);
- nieze, ādas iekaisums, pārmērīga svīšana;
- locītavu sāpes (artralģija), sāpes rokās vai kājās, diskomforta sajūta muskuļos un skeletā;
- glikoze urīnā, olbaltumvielas urīnā, pozitīvi eritrocīti vai leukocīti urīnā, nieru bojājumi;
- paaugstināts urīnvielas vai kreatinīna līmenis asinīs;
- noguruma sajūta, vispārēja diskomforta sajūta, pietūkums;
- paaugstināts miokarda nekrozes marķiera (troponīna), mioglobīna vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

Retāk (var skart mazāk par 1 no 100 cilvēkiem):

- smaga infekcija, ādas infekcija, zarnu infekcija, lūpas infekcija, smadzeņu un smadzeņu apvalka infekcija, ko izraisa *herpes simplex* vīruss;
- limfmezgla iekaisums;
- anafilaktiska reakcija;
- samazināta virsnieru dziedzera veidoto hormonu sekrēcija, citi vairogdziedzera darbības traucējumi, pārāk aktīva virsnieru dziedzera darbība, hipofīzes dziedzera iekaisums, kas atrodas smadzeņu pamatnē;
- patoloģisks lipoproteīna līmenis asinīs;
- smadzeņu iekaisums, neirotoksicitāte, šūpes slimība, motoriska disfunkcija;
- neskaidra redze;
- sirds muskuļu slimība, asins plūsmas samazināšanās uz sirds muskulatūru (miokarda išēmija), audu miokarda išēmija, šķidruma uzkrāšanās perikardā, paaugstināts miokarda nekrozes marķiera līmenis;
- sausa mute, kuņģa iekaisums, smaganu asiņošana;
- sabiezinātas, reizēm zvīņainas, ādas augšana, ādas krāsas izmaiņas, sausa āda;
- muskuļu autoiekaisums (autoimūns miozīts), locītavas iekaisums;
- drebuļi.

Citu blakusparādību, par kurām tika ziņots, biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- muskuļu iekaisums (miozīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hetronifly

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un flakona etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Zāles pēc atšķaidīšanas ir jāizlieto nekavējoties. Atšķaidītu šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ir novērots, ka, ja atšķaidītais šķīdums netiek izlietots nekavējoties, tas ir stabils 24 stundas, ja tiek glabāts ledusskapī (2 °C–8 °C), un šis periods var ietvert glabāšanu līdz 6 stundām istabas temperatūrā (25 °C vai zemākā).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt tajās daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Veselības aprūpes speciālists izmetīs visas zāles, kuras vairs netiek lietotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hetronifly satur

Aktīvā viela ir serplulimabs.

Katrs mililitrs koncentrāta satur 10 mg serplulimaba. Katrā flakonā, kas satur 10 ml, ir 100 mg serplulimaba.

Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāts, nātrijs hlorīds (skatīt 2. punktu: Hetronifly satur nātriju), mannīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Hetronifly ārējais izskats un iepakojums

Hetronifly ir koncentrāts intravenozas infūzijas šķīduma pagatavošanai, kas tiek piegādāts stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Katrs flakons satur 10 mg/ml serplulimaba. Koncentrāts ir bezkrāsains vai viegli dzeltens, dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums. Katrā kastītē ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spānija

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Infūzijas sagatavošana un ievadīšana

Infūzijas sagatavošanas laikā jānodrošina aseptiska vide.

- Nekratiet flakonu.
- Flakona saturam jāsasniedz istabas temperatūra (25 °C vai zemāka).
- Pirms zāļu ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un krāsas izmaiņas. Koncentrāts ir bezkrāsains vai viegli dzeltens, dzidrs vai viegli opalescējošs šķīdums. Ja redzamas daļiņas, izmetiet flakonu.
- Pārbaudiet zāļu devu un aprēķiniet nepieciešamo Hetronifly tilpumu.
- Ar sterilu šļirci no izmantotajā intravenozā maisa paņemiet 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, kas atbilst ievadīto zāļu tilpumam, un izmetiet to.
- Ar šļirci paņemiet no flakona nepieciešamo Hetronifly tilpumu un injicējiet to 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju 1,0–8,0 mg/ml. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, viegli pavirpinot.
- Ievadiet infūzijas šķīdumu intravenozi ar sterilu, nepirogēnu, ar zemmolekulāru proteīnu saistīšanas 0,2-5,0 µm infūzijas sistēmā iestrādātu vai pievienotu filtru.
- Iestatiet sākotnējo infūzijas ātrumu līdz 100 ml stundā (ieteicams 25 pilienus minūtē). Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas, infūzijas ātrumu var pielāgot. Ja pēc pirmās infūzijas nerodas ar infūziju saistītas nevēlamās blakusparādības, turpmākās ievadīšanas ilgumu var samazināt līdz 30 minūtēm (± 10 minūtēm).
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atšķaidīšanas ir jāizlieto nekavējoties. Atšķaidītu šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Ja atšķaidīto šķīdumu nelieto nekavējoties, to var uzglabāt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā. Šis 24 stundu uzglabāšanas periods var ietvert ne vairāk kā 6 stundas istabas temperatūrā (≤ 25 °C). Ja flakoni un/vai intravenozie maisi tika atdzesēti, pirms lietošanas jāuzgaida, lai tie sasniegtu istabas temperatūru.
- Infūzijas beigās infūzijas caurulīte jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu atbilstoši slimnīcā pieņemtajai procedūrai.
- Vienu un to pašu infūzijas sistēmu vienlaicīgi neizmantojiet citu zāļu ievadīšanai.
- Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, pacienta kartītē ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.