

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sikurezza. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 għal kif tirrapporta reazzjonijiet avversi.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

HETRONIFLY 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg ta' serplulimab.

Kunnett wiehed ta' 10 ml ta' konċentrat fih 100 mg ta' serplulimab.

Serplulimab huwa antikorp umanizzat (isotip IgG4/kappa b'alterazzjoni ta' sekwenza stabilizzanti fir-reġjun taċ-ċappetta) prodott fiċ-ċelloli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 10 ml fih 0.98 mmol (22.5 mg) ta' sodju u 2.0 mg polysorbate 80 (E 433).

Għal-lista sħiħa ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni bla kulur għal kemxejn isfar, ċara għal kemxejn opalexxenti, pH 5.2-5.8, osmolalità ta' madwar 280-340 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli żgħar (SCLC, small cell lung cancer)

HETRONIFLY flimkien ma' carboplatin u etoposide huwa indikat għall-kura tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli żgħar ta' stadju estensiv (ES-SCLC).

Karċinoma tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar (NSCLC, non-small cell lung carcinoma)

HETRONIFLY flimkien ma' carboplatin u pemetrexed huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'NSCLC mhux skwamuż mingħajr mutazzjonijiet pożittivi għal EGFR, ALK jew ROS1 u li għandhom:

- NSCLC lokalment avvanzata li mhumiex kandidati għal kirurġija jew radjoterapija, jew
- NSCLC metastatika.

HETRONIFLY flimkien ma' carboplatin u nab-paclitaxel huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma tal-pulmun taċ-ċelluli skwamużi mhux żgħar li ma tistax titneħħa, li hija lokalment avvanzata jew metastatika.

Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma)

HETRONIFLY flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine u platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu li ma tistax titneħħa, lokalment avvanzata, rikorrenti jew metastatika b'tumuri li jesprimu PD-L1 b'CPS $\geq$ 5.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Ittestjar għal PD-L1

Jekk dan ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjent għat-trattament b'HETRONIFLY ibbażata fuq l-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 għandha tiġi vvalidata b'IVD bil-markatura CE tal-għan maħsub korrispondenti. Jekk ma jkunx disponibbli l-IVD bil-markatura CE, għandu jintuża test alternattiv invalidat (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Pożoloġija

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli żgħar (SCLC, small cell lung cancer)

Id-doża rakkomandata kemm fil-faži tal-induzzjoni kif ukoll fil-faži ta' manutenzjoni hija 4.5 mg/kg piż tal-ġisem ta' serplulimab kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Matul il-faži tal-induzzjoni (4 ċikli), jingħata carboplatin f'jum 1, u etoposide f'jiem 1, 2 u 3 ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat.

Karċinoma tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar (NSCLC, non-small cell lung carcinoma)

Għat-trattament ta' NSCLC mhux skwamuża, id-doża rakkomandata kemm fil-faži tal-induzzjoni kif ukoll fil-faži ta' manutenzjoni hija 4.5 mg/kg piż tal-ġisem ta' serplulimab kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Matul il-faži tal-induzzjoni (4 ċikli), carboplatin u pemetrexed jingħataw f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat. Matul il-faži tal-manutenzjoni, l-ghoti ta' pemetrexed jitkompla jekk jidhirlu li hu xieraq it-tabib.

Għat-trattament ta' NSCLC skwamuża, id-doża rakkomandata kemm fil-faži tal-induzzjoni kif ukoll fil-faži ta' manutenzjoni hija 4.5 mg/kg piż tal-ġisem ta' serplulimab kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Matul il-faži tal-induzzjoni (4 - 6 ċikli), jingħata carboplatin f'jum 1, u nab-paclitaxel f'jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat.

Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu (OSCC)

Id-doża rakkomandata kemm fil-faži tal-induzzjoni kif ukoll fil-faži ta' manutenzjoni hija 3.0 mg/kg piż tal-ġisem ta' serplulimab kull 2 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Matul il-faži tal-induzzjoni, jingħata cisplatin f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' ġimgħtejn sa 8 ċikli, u 5-fluorouracil f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' ġimgħtejn sa 12-il ċiklu.

Għall-użu kombinat, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, Summary of Product Characteristics) għat-terapija mogħtija fl-istess hin.

Dewmien jew twaqqif tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Żieda fid-doża jew tnaqqis ta' HETRONIFLY mhux rakkomandat. Jista' jkun hemm bżonn ta' żamma jew twaqqif tad-doża abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà individwali. Iż-żamma tad-doża sa 12-il ġimgħa għat-tollerabbiltà hija aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4).

Il-ġestjoni rakkomandata ta' reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità hija deskritta fit-Tabella 1.

Tabella 1. Modifiki rakkomandati fit-trattament

Reazzjonijiet avversi	Severità	Modifika tat-trattament [#]
Mard tal-pulmun medjati mill-immunità	Grad 2	Żomm sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw jew jitjiebu għal Grad 1
	Grad 3 jew 4 jew Grad 2 rikorrenti	Waqqaf b'mod permanenti
Kolite medjata mill-immunità	Grad 2 jew 3	Żomm sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw jew jitjiebu għal Grad 1
	Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti	Waqqaf b'mod permanenti
Epatite medjata mill-immunità	Grad 2 b'AST jew ALT > 3 sa 5 darbiet ULN, jew bilirubin totali > 1.5 sa 3 darbiet ULN	Żomm sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw jew jitjiebu għal Grad 1
	Grad 3 jew 4 b'AST jew ALT > 5 darbiet ULN, jew bilirubin totali > 3 darbiet ULN	Waqqaf b'mod permanenti
Nefrite u insuffiċjenza renali medjati mill-immunità	Elevazzjoni ta' Grad 2 tal-kreatinina fis-serum	Żomm sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw jew jitjiebu għal Grad 1
	Elevazzjoni ta' Grad 3 jew 4 tal-kreatinina fis-serum	Waqqaf b'mod permanenti
Endokrinopatiji medjati mill-immunità	Sintomatiku Ipotiroidiżmu ta' Grad 2 jew 3, Ipertiroidiżmu ta' Grad 2 jew 3, Ipofizi ta' Grad 2 jew 3, Insuffiċjenza adrenal ta' Grad 2, Iperglicemija ta' Grad 3 jew dijabete mellitus tat-tip 1	Żomm sakemm is-sintomi jsolvu u l-ġestjoni bil-kortikosteroidi tkun kompluta. It-trattament għandu jtkompla fil-preżenza ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni sakemm ma jkun hemm l-ebda sintomi
	Ipotiroidiżmu ta' Grad 4 Ipertiroidiżmu ta' Grad 4 Ipofizi ta' Grad 4 Insuffiċjenza adrenal ta' Grad 3 jew 4 Iperglicemija ta' Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi tal-ġilda medjati mill-immunità	Grad 3	Żomm sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw jew jitjiebu għal Grad 1
	Grad 4 Stevens Johnson Syndrome (SJS) jew nekrolizi epidermali tossika (TEN)	Waqqaf b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità	<i>Myasthenia gravis</i> /sindromu mijasteniku* ta' Grad 2 Elevazzjoni ta' grad 3 jew 4 ta' amylase jew lipase fis-serum Pankreatite Grad 2 jew 3 Mijokardite Grad 2* Reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità ta' Grad 2 jew 3 seħħew għall-ewwel darba Grad 3 tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (tromboċitopenja) jew l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm	Żomm sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw jew jitjiebu għal Grad 1
	<i>Myasthenia gravis</i> /sindromu mijasteniku* ta' Grad 3 jew 4 Pankreatite ta' Grad 4 jew pankreatite rikorrenti ta' kwalunkwe grad Mijokardite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti

Reazzjonijiet avversi	Severità	Modifika tat-trattament [#]
	Enċefalite ta' Grad 3 jew 4 Reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità ta' Grad 4 sehhew għall-ewwel darba Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti naqqsu l-għadd tal-plejtlits (tromboċitopenja) jew l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem	
Reazzjonijiet-relata ti mal-infużjoni	Grad 2	Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal nofs ir-rata jew interrompi. It-trattament jista' jerga' jibda meta l-avveniment jiġi solvut
	Grad 3 jew 4	Waqf qaf b'mod permanenti

Nota: Il-grad ta' tossiċità huma skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi Verżjoni 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: limitu ta' fuq tan-normal.

[#]: Serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mill-immunità ta' Grad 3 li tirrepeti u għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mill-immunità ta' Grad 4, hliet għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

[†]: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, l-oġġ limitu tan-normal.

^{*}: Is-sigurtà tat-trattament mill-ġdid b'serplulimab f'pazjenti li esperjenzaw *myasthenia gravis*/sindromu mijasteniku jew mijokardite medjata mill-immunità mhijiex ċara.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali hafif (CRCL=60-89 ml/min) jew moderat (CRCL=30-59 ml/min). M'hemm b'żżejjed dejta u ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CRCL=15-29 ml/min) għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemm b'żonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (bilirubina $\leq$ ULN u AST $>$ ULN jew bilirubina > 1 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST). M'hemm b'żżejjed dejta f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (bilirubina > 1.5 sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) u m'hemm dejta disponibbli f'indebolimenti epatiċi severi (bilirubina $> 3 \times$ ULN u kwalunkwe AST). Ma tista' tingħata l-ebda għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' serplulimab fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' amministrazzjoni

HETRONIFLY huwa għall-użu ġol-vini.

Ir-rata tal-infużjoni inizjali għandha tkun stabbilita għal 100 ml fis-siegħa. Jekk l-ewwel infużjoni hija tollerata tajjeb, l-infużjonijiet sussegwenti kollha jistgħu jitqassru għal 30 minuta (± 10 minuti).

Meta jingħata flimkien ma' kimoterapija, HETRONIFLY għandu jingħata l-ewwel, segwit minn kimoterapija fl-istess jum. Uża boroż tal-infużjoni separati għal kull infużjoni.

HETRONIFLY m'għandux jingħata bħala injezzjoni ġol-vini jew injezzjoni bolus.

Id-doża totali ta' HETRONIFLY meħtieġa għandha tiġi dilwita b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (ara sezzjoni 6.6).

Għal struzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni u l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel l-ġħoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabbilità

Sabiex titjeb it-traccabbilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Valutazzjoni tal-istatus ta' PD-L1

Meta jiġi vvalutat l-istatus ta' PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tintgħażel metodoloġija vvalidata sew biex jinżammu f'minimu d-determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità

Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità, inklużi każijiet severi u fatali, seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li seħħew waqt il-kura kienu reversibbli u ġestiti billi twaqqaf it-trattament, l-ġħoti ta' kortikosteroidi, u/jew kura ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2). Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità seħħew ukoll sa 3.6 xhur wara l-aħħar doża. Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem jistgħu jseħħu fl-istess hin.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati medjati mill-immunità, għandha tiġi żgurata evalwazzjoni adegwata biex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi kawżi oħra. Ibbażat fuq is-severità tar-reazzjoni avversa, it-trattament għandu jitwaqqaf, u jingħata kortikosteroidi. Għal ħafna mill-Grad 2 u xi reazzjonijiet avversi speċifiċi ta' Grad 3 jew 4 medjati mill-immunità, l-amministrazzjoni għandha titwaqqaf sakemm tirkupra jew titjeb għal Grad 1. Serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjonijiet avversi speċifiċi ta' Grad 4 u ta' Grad 3 medjati mill-immunità. Għal Grad 3, 4 u xi reazzjonijiet avversi speċifiċi medjati mill-immunità ta' Grad 2 (eż., pulmonite medjata mill-immunità, mijokardite medjata mill-immunità), kortikosteroidi (1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti) u trattamenti sintomatiċi oħra għandhom jingħataw skont is-sintomi kliniċi sakemm tirkupra jew titjeb għal Grad 1. Mat-titjib għal Grad ≤ 1, it-tnaqqis tal-kortikosteroidi għandu jinbeda u jitkompla għal mill-inqas xahar. It-tnaqqis rapidu jista' jwassal għal aggravar jew rikorrenza tar-reazzjoni avversa. Terapija immunosoppressiva mhux kortikosteroidi (eż., infliximab) għandha tiżdied jekk ikun hemm aggravar jew l-ebda titjib minkejja l-użu tal-kortikosteroidi.

Mard tal-pulmun medjat mill-immunità

Pnewmonite medjata mill-immunità, inklużi każijiet fatali, ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu HETRONIFLY (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pnewmonite medjata mill-immunità bħal bidliet radjografici (eż., opaċitajiet fokali tal-ħġieġ mithun, filtrati irqiq), dispnea, u ipoksja. Pnewmonite suspettata medjata mill-immunità għandha tiġi kkonfermata b'immagħni radjografika, u kawżi oħra esklużi. Għall-modifika tat-trattament, ara sezzjoni 4.2.

Kolite medjata mill-immunità

Kolite medjata mill-immunità, inklużi każijiet fatali, giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite medjata mill-immunità, bħal uġiġ addominali, dijarea, mukus, jew demm fl-ippurgar. Infezzjonijiet u etjoloġiji oħra relatati mal-mard għandhom jiġu esklużi. Għall-modifika tat-trattament, ara sezzjoni 4.2. Ir-riskju potenzjali ta' perforazzjoni gastrointestinali għandu jiġi kkunsidrat u kkonfermat permezz ta' immaġini radjografiċi u/jew endoskopija jekk meħtieġ.

Epatite medjata mill-immunità

Epatite medjata mill-immunità, inklużi każijiet fatali, giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied u sinjali u sintomi kliniċi ta' epatite medjata mill-immunità bħal transaminase u żidiet totali tal-bilirubin perjodikament (kull xahar). Etjoloġiji relatati mal-infezzjoni u l-mard għandhom jiġu esklużi. Il-frekwenza tat-test tal-funzjoni tal-fwied għandha tiżdied, jekk isseħħ epatite medjata mill-immunità. Għall-modifika tat-trattament, ara sezzjoni 4.2.

Nefrite medjata mill-immunità u insuffiċjenza renali

Nefrite medjata mill-immunità u insuffiċjenza renali ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni renali u sinjali u sintomi kliniċi ta' nefrite medjata mill-immunità u insuffiċjenza renali perjodikament (kull xahar). Il-frekwenza tat-test tal-funzjoni renali għandha tiżdied, jekk isseħħ nefrite medjata mill-immunità. Hafna mill-pazjenti juru żidiet bla sintomi fil-kreatininina fis-serum. Etjoloġiji relatati mal-mard għandhom jiġu esklużi. Għall-modifika tat-trattament, ara sezzjoni 4.2.

Endokrinopatiji medjati mill-immunità

Mard tat-tirojde

Disturbi tat-tirojde, inklużi ipertirojdiżmu, ipotirojdiżmu, u tirojdite ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tat-tirojde u sinjali u sintomi kliniċi ta' disturbi tat-tirojde. Għal ipotirojdiżmu sintomatiku ta' Grad 2 jew 3, serplulimab għandu jinżamm u s-sostituzzjoni tal-ormon tat-tirojde għandha tinbeda kif meħtieġ. Għal ipertirojdiżmu sintomatiku ta' Grad 2 jew 3, serplulimab għandu jinżamm u għandu jinbeda prodott mediċinali kontra-t-tirojde kif meħtieġ. Jekk tkun suspettata infjammazzjoni akuta tat-tirojde, serplulimab għandu jinżamm u tinbeda terapija bl-ormoni. It-trattament jista' jerga' jibda meta s-sintomi ta' ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu jkunu kkontrollati, u l-funzjoni tat-tirojde titjeb. Għal ipertirojdiżmu jew ipotirojdiżmu li jhedded il-ħajja, serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata kontinwament biex jiġi żgurat sostituzzjoni xierqa tal-ormoni (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi pitwitarji

L-ipofizite giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ipofizite, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Għal ipofizite sintomatika ta' Grad 2 jew 3, serplulimab għandu jinżamm, u s-sostituzzjoni tal-ormoni għandha tinbeda kif meħtieġ. Jekk ikun hemm suspett ta' ipofizite akuta, għandhom jinbdew kortikosteroidi. Għal ipofizite ta' Grad 4 li tkun ta' theddida-għall-ħajja, serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza adrenali

Insuffiċjenza adrenali giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi, u kawżi oħra għandhom jiġu esklużi. Għal insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2, serplulimab għandu jinżamm u s-sostituzzjoni tal-ormoni għandha tinbeda kif meħtieġ. Għal insuffiċjenza adrenali ta' Grad 3 jew 4 ta' theddida-għall-ħajja, serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Il-funzjoni tal-glandola adrenali u l-livelli tal-

ormoni għandhom jiġu mmonitorjati kontinwament biex jiġi żgurat sostituzzjoni xierqa tal-ormoni (ara sezzjoni 4.2).

Iperglicemija

Iperglicemija jew dijabete mellitus tat-tip 1 ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal-livell ta' glukozju fid-demm u sinjali u sintomi kliniċi relatati. Terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina għandha tinbeda kif meħtieġ. Għal dijabete mellitus tat-tip 1 b'kontroll hażin tal-glukozju fid-demm, serplulimab għandu jinżamm, u terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina għandha tinbeda sakemm is-sintomi jitjiebu. Għal dijabete mellitus tat-tip 1 ta' Grad 4 ta' theddida-għall-ħajja, serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Il-livelli tal-glukozju fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati kontinwament biex jiġi żgurat sostituzzjoni xierqa tal-insulina (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet tal-ġilda medjati mill-immunità

Reazzjonijiet tal-ġilda medjati mill-immunità ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Għal raxx ta' Grad 1 jew 2, serplulimab jista' jtkompla, u tista' tingħata kura sintomatika jew kura lokali b'kortikosteroidi. Għal raxx ta' Grad 3, serplulimab għandu jinżamm, u għandha tingħata kura sintomatika jew kura lokali b'kortikosteroidi. Għal raxx ta' Grad 4, sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), jew nekrolisi epidermali tossika (TEN), serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Pankreatite medjata mill-immunità

Pankreatite medjata mill-immunità, inkluż zidiet fil-livelli ta' amylase u lipase fis-serum u każijiet fatali, ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fis-serum lipase u amylase (fil-bidu tat-trattament, perijodikament waqt it-trattament, u kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika), u sinjali u sintomi kliniċi ta' pankreatite. Serplulimab għandu jinżamm għal żieda ta' Grad 3 jew 4 fil-livelli ta' amylase jew lipase fis-serum, u pankreatite ta' Grad 2 jew 3. Għal pankreatite ta' Grad 4 jew pankreatite rikorrenti ta' kwalunkwe grad, serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Mijokardite medjata mill-immunità

Mijokardite medjata mill-immunità, inklużi każijiet fatali, ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' mijokardite. Miyokardite medjata mill-immunità suspettata għandha tiġi kkonfermata b'eżamijiet tal-enzimi mijokardijaċi, u kawżi oħra esklużi. Għal mijokardite ta' Grad 2, serplulimab għandu jinżamm, u għandha tingħata kura b'kortikosteroidi. Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid tal-kura b'serplulimab f'pazjenti li qabel kellhom mijokardite medjata mill-immunità mhijiex ċara. Diskussjoni multidixxiplinarja hija rrakkomandata qabel ma jerga' jibda serplulimab f'pazjenti b'mijokardite ta' Grad 2 preċedenti, u d-deċiżjoni għandha tkun ibbażata fuq diversi fatturi kliniċi, inkluż il-grad ta' rkupru kardijaku, rispons onkoloġiku għat-trattament, disponibbiltà ta' trattamenti onkoloġiċi alternattivi u pronjożi. Għal mijokardite ta' Grad 3 jew 4, serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u għandha tinbeda terapija b'kortikosteroidi. Ladarba tiġi stabbilita dijanjosi ta' mijokardite, serplulimab għandu jinżamm jew jitwaqqaf b'mod permanenti. L-enzimi mijokardijaċi u l-funzjoni kardijaka għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal kull grad ta' mijokardite (ara sezzjoni 4.2).

Uveite medjata mill-immunità

Jekk fl-istess hin isehhu uveite u reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità, bħas-sindromu Vogt-Koyanagi-Harada, għandhom jingħataw kortikosteroidi sistemiċi biex jipprevjenu għama permanenti.

Reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' serplulimab, jistgħu jseħhu reazzjonijiet avversi potenzjali oħra medjati mill-immunità. Reazzjonijiet avversi oħra fatali u ta' theddida-medjati mill-immunità-ġew osservati f'pazjenti kkurati b'serplulimab fi provi kliniċi f'dożi u tipi ta' tumuri: tromboċitopenja, sindromu koronarju akut, infart mijokardijaku, enċefalite medjata mill-immunità, *myasthenia gravis* u sindromu mijasteniku (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tas-sintomi ta' *myasthenia gravis* u tas-sindromi majasteniċi (eż. dgħufija fil-muskoli u gheja faċli) u għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjatament jekk isehħu sintomi. Għal reazzjonijiet avversi suspettati oħra medjati mill-immunità, għandha ssir evalwazzjoni adegwata biex tikkonferma l-etjoloġija u teskludi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjonijiet avversi, serplulimab għandu jinżamm għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 jew 3 medjati mill-immunità li jseħhu għall-ewwel darba. Għal reazzjonijiet avversi rikorrenti ta' Grad 3 medjati mill-immunità (hlief endokrinopatiji) u reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 medjati mill-immunità, serplulimab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Kortikosteroidi jistgħu jinbdew kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet-relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu serplulimab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad 1 jistgħu jkomplu jingħataw taħt monitoraġġ mill-qrib. Ir-rata ta' infużjoni għandha titnaqqas, jew it-trattament għandu jiġi interrott f'pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad 2. Jistgħu jiġu kkunsidrati antipiretiċi u antistaminiċi. It-trattament b'serplulimab jista' jerga' jibda taħt monitoraġġ mill-qrib meta reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad 2 jiġu kkontrollati. Għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad ≥ 3 , l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u għandha tingħata kura xierqa (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti esklużi minn provi kliniċi

Pazjenti bil-kundizzjonijiet li ġejjin ġew esklużi mill-provi kliniċi: mard awtoimmuni attiv jew dokumentat minn qabel, pazjenti b'tuberkulożi attiva jew epatite B jew C jew infezzjoni bl-HIV jew pazjenti li kienu qed jirċievu vaċċin haġ attenwat fi żmien 28 jum qabel l-għoti ta' serplulimab, pazjenti bi kwalunkwe infezzjoni attiva li teħtieġ terapija sistemika kontra l-infezzjoni fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża, storja ta' pnemonite jew mard interstizjali tal-pulmun, pazjenti b'metastasi attivi fil-moħħ, storja ta' mard kardjovaskulari sinifikanti (eż. infart mijokardijaku fi żmien nofs sena), storja ta' sensittività eċċessiva għal antikorp monoklonali ieħor, prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ma tirċievi serplulimab.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.98 mmol (jew 22.5 mg) ta' sodju għal kull kunjett ta' 10 ml, ekwivalenti għal 1.1% tal-konsum massimu rakkomandat ta' kuljum tad-WHO ta' 2 g ta' sodju għal adult.

Din il-mediċina fiha 2.0 mg ta' polysorbate 80 (E 433) f'kull kunjett ta' 10 ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Għal struzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni u l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

Karta tal-pazjent

Min jippreskrivi għandu jiddiskuti r-riskji tat-terapija serplulimab mal-pazjent. Il-pazjent jiġi pprovdut bil-karta tal-pazjent ma' kull riċetta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-interazzjoni bejn-mediċina u ohra. Peress li l-antikorpi monoklonali mhumix metabolizzati minn enzimi taċ-ċitokromju P450 (CYP) jew enzimi ohra li jimmetabolizzaw il-mediċina, l-inibizzjoni, jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi minn prodotti mediċinali mogħtija-flimkien mhux antiċipat li jaffettwa l-farmakokinetika ta' HETRONIFLY.

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti qabel jinbada serplulimab għandu jiġi evitat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja. Madankollu, kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti ohra jistgħu jintużaw biex jikkuraw reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità wara li jinbada serplulimab (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' serplulimab.

Tqala

M'hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' serplulimab f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew li l-inibizzjoni tal-mogħdija PD-1 tikkawża tossiċità embrijofetali (ara sezzjoni 5.3). IgG uman huwa magħruf li jaqşam il-barriera tal-plaċenta u serplulimab huwa IgG4; għalhekk, għandu l-potenzjal li jiġi trażmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Serplulimab mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk serplulimab jiġix eliminat fil-halib uman. IgGs umani huma magħrufa li jiġu eliminati fil-halib tas-sider matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li qed jonqos għal konċentrazzjonijiet baxxi; konsegwentement, riskju għat-tarbija mredġha ma jistax jiġi eskluż matul dan il-perjodu qasir. Wara, serplulimab jista' jintuża waqt it-treddigh jekk ikun klinikament meħtieġ.

Fertilità

Ma sarux studji biex tiġi evalwata l-fertilità. Għalhekk, l-effett ta' serplulimab fuq il-fertilità maskili u femminili mhuwix magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Serplulimab għandu influwenza żgħira fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba reazzjonijiet avversi potenzjali bħal gheja (ara sezzjoni 4.8), il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew iħaddmu makkinarju sakemm ikunu ċerti li serplulimab ma jaffettwahomx hażin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' serplulimab flimkien ma' kimoterapija hija bbażata fuq dejta miġbura f'1 343 pazjent. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu anemija (80.2%), newtopenija (74.5%), lewkopenija (71.6%), tromboċitopenija (53.8%), dardir (44.4%), tnaqqis fl-aptit (36.0%), alopeċja (33.6%), ipoproteinemija (31.3%), astenja (29.9%), u rimettar (28.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad ≥ 3 kienu newtopenija (46.2%), lewkopenija (27.3%), anemija (25.8%), tromboċitopenija (15.3%), iponatremija (6.9%), u pulmonite (5.6%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu tromboċitopenja (8.4%), pulmonite (6.6%), newtropsenja (6.0%), lewkopenja (5.9%), anemija (4.5%), u pnemonite (3.3%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni medjati mill-immunità kienu ipotirojdiżmu (11.5%), reazzjonijiet tal-ġilda medjati mill-immunità (7.6%), ipertirojdiżmu (7.1%), mard tal-pulmun medjat mill-immunità (5.5%), funzjoni anormali tal-fwied (3.2%), nefrite medjata mill-immunità u insuffiċjenza tal-kliwi (3.1%), u kolite medjata mill-immunità (1.6%).

Serplulimab twaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi f'8.1% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal twaqqif tat-trattament kienu pnemonite (1.6%) u pulmonite (1.3%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rappurtati fi prova klinika u fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma elenkati skont il-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenza (ara Tabella 2). Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi għal kull-kawża identifikati fil-provi, li fihom 1 343 pazjent ġew esposti għall-iserplulimab f'kombinazzjoni ma' kimoterapija. Ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni dwar il-karatteristiċi ewlenin tal-pazjenti fil-provi kliniċi ċentrali.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti kkurati b'serplulimab*

	Serplulimab flimkien mal-kimoterapija
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	pulmonite ^a
Komuni	infezzjoni fl-apparat urinarju ^b , infezzjoni fl-apparat respiratorju ^c , infezzjoni tal-ġilda
Mhux komuni	xokk settiku
Rari	infezzjoni gastrointestinali, meningoencefalite erpetika
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	newtropsenja, lewkopenja, anemija, tromboċitopenja, limfopenja
Komuni	test tal-funzjoni tal-koagulazzjoni anormali ^d , granuloċitopenja, newtropsenja bid-deni
Rari	limfadenite
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Komuni	rezzjoni relatata mal-infużjoni ^e
Mhux komuni	reazzjoni anafilattika
Disturbi endokrinali	
Komuni ħafna	ipotirojdiżmu ^f , ipertirojdiżmu ^g , iperglicemija jew dijabete mellitus tat-tip 1 ^h
Komuni	tirojdite ⁱ
Mhux komuni	insuffiċjenza adrenalj ^j , disturb ieħor tat-tirojde ^k , ipofizite, test tal-funzjoni tat-tirojde anormali ^l , ipoparatiroidiżmu

Rari	iperadrenokortiċiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	iperlipidemija, tnaqqis fl-aptit, ipoproteinemija, iperuriċemija, żbilanċ fl-elettroliti ^m , tnaqqis fil-piż
Komuni	ipoglicemija
Mhux komuni	lipoproteina anormali
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna	insomnija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	parestesija, uġiġħ ta' ras, sturdament, newropatija periferali ⁿ
Mhux komuni	vertigo, enċefalite medjata mill-immunità ^o , newrotossicità, infart ċerebrali, disturb fit-togħma, indeboliment tal-memorja
Rari	insuffiċjenza motorja, <i>myasthenia gravis</i> , sindromu mijasteniku
Disturbi fl-ġhajnejn	
Mhux komuni	vista mċajpra, keratite, konguntivite
Disturbi tal-qalb	
Komuni ħafna	arritmija ^p
Komuni	takikardija tas-sinus, difetti fonduzzjoni ^q , bradikardija tas-sinus, insuffiċjenza kardijaka ^r , żieda fit-troponin, korrimment mijokardijaku
Mhux komuni	iskemija mijokardijaka, effużjoni perikardjali, mijokardite
Rari	kardjomijopatija
Disturbi vaskulari	
Komuni	pressjoni għolja, vaskulite, pressjoni għolja
Mhux komuni	trombożi fil-vini
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	sogħla, uġiġħ fis-sider
Komuni	pulmonite ^s , dispnea, disfonija, emboliżmu pulmonari
Mhux komuni	insuffiċjenza respiratorja
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	dardir, stitikezza, dijarea, rimettar
Komuni	disfaġġja, uġiġħ addominali, flatulenza, disturb gastrointestinali ^t , stomatite, dispepsja, ħalq xott, gastrite
Mhux komuni	enterite ^u , pankreatite medjata mill-immunità, fsada ġingivali, esofaġite, ulċera gastrika
Disturbi tal-fwied u tal-marrara	
Komuni ħafna	alanine aminotransferase miżġuda, aspartate aminotransferase miżġuda
Komuni	gamma-glutamyltransferase miżġuda, iperbilirubinemija, ħsara fil-fwied ^v
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti taht il-ġilda	
Komuni ħafna	raxx ^w , alopeċja
Komuni	ħakk, dermatite ^x
Mhux komuni	disturb tal-pigmentazzjoni, psorjasi, ġilda xotta, iperidrożi
Rari	nekroliżi epidermali tossika

Disturbi muskuloskeletali u tat-tessut konnettiv	
Komuni ħafna	uġiġ muskuloskeletali
Komuni	artrite
Rari	mijosite ^y
Disturbi renali u urinarji	
Mhux komuni	proteina fl-awrina preżenti, krejatinina fid-demm miżjuda ^z
Komuni	urea fid-demm miżjuda, ematurja, ħsara fil-kliwi ^z
Mhux komuni	disurja, pollakjurja
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet tas-sit ta' amministrazzjoni	
Komuni ħafna	deni, astenja
Komuni	telqa, edema
Mhux komuni	tkexkix ta' bard
Investigazzjonijiet	
Komuni	żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm, żieda fid-demm tal-mijoglobina, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, żieda fl-amylase
Mhux komuni	żieda fil-lipase

* Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi ppreżentati fit-Tabella 2 jistgħu ma jkunux kompletament attribwibbli għal serplulimab biss iżda jista' jkun fihom kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti jew minn prodotti mediċinali ohra użati f'kombinazzjoni.

It-termini li ġejjin jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti relatati li jiddeskrivu kundizzjoni medika aktar milli avveniment wiehed:

- Jinkludi pnemonja, axxess mill-pulmun.
- Jinkludi infezzjoni fl-apparat urinarju, batterjurja bla sintomi, pożittività għaċ-ċelloli bojod tad-demm fl-awrina.
- Jinkludi infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, faringotonsillite, tonsillite, mard jixbah l-influenza, infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju.
- Jinkludi ħin ta' tromboplastin parzjali attiv imtawwal, ħin ta' tromboplastin parzjali attiv, ħin ta' tromboplastin parzjali attiv imqassar, proporzjon normalizzat internazzjonali mnaqqas, livell ta' protrombin miżjuda, koagulopatija, iperkoagulazzjoni.
- Jinkludi sensitività eċċessiva għall-mediċina, reazzjoni relatata mal-infużjoni.
- Jinkludi ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm, tnaqqis mingħajr thyroxine, tnaqqis tat-thyroxine, ipotirojdiżmu ċentrali, tri-iodothyronine naqas, tnaqqis mingħajr tri-iodothyronine, ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja.
- Jinkludi ipertirojdiżmu, tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm, żieda fit-thyroxine, żieda fit-tri-iodothyronine, żieda mingħajr tri-iodothyronine, żieda mingħajr thyroxine, ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja.
- Jinkludi ipergliċemija, dijabete mellitus tat-tip 1, żieda fil-glucose fid-demm, dijabete mellitus tat-tip 2, glucose indebolit fi stat sajjem, ketoacidożi diabetika, żieda fil-korp ketone fid-demm, tolleranza għall-glukożju indebolita, ketoacidożi, glikosurja.
- Jinkludi disturb tat-tirojde, tirojdite.
- Jinkludi insuffiċjenza adrenali, tnaqqis fil-cortisol.
- Jinkludi s-sindromu tal-morda ewtirojde, ultrasound tat-tirojde anormali.
- Jinkludi pożittività għall-antikorp kontra t-tirojde, żieda fit-thyroglobulin.
- Jinkludi iponatremija, ipokalcemija, ipokalinija, ipomanjesimja, ipofosfatemija, ipokloremija, iperfosfatemija, iperkalemija, ipermanjeżimja, iperkalcemija.
- Jinkludi newropatija periferali, newropatija sensorjomotriċi periferali, newropatija medjata mill-immunità.
- Jinkludi enċefalite medjata mill-immunità, enċefalite awtoimmuni.

- p. Jinkludi ekstrasistoli supraventrikulari, takikardija supraventrikulari, aritmija, ekstrasistoli ventrikulari, aritmija supraventrikulari, fibrillazzjoni atrijali, takikardija atrijali, bradiaritmja, sindromu ta' repolarizzazzjoni bikrija, aritmija ventrikulari, palpitazzjonijiet, elettrokardjogramma anormali.
 - q. Jinkludi blokk atrioventrikulari tal-ewwel grad, blokk tal-fergħat tal-faxxa tal-lemin, titwil tal-hin tal-konduzzjoni atrijali, blokk tal-fergħat tal-faxxa tax-xellug, difett tal-konduzzjoni intraventrikulari.
 - r. Jinkludi insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza kardijaka akuta, insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza kardjopulmonari, zieda fil-proormon natriuretic peptide tal-moħħ N terminali.
 - s. Jinkludi mard tal-pulmun medjat mill-immunità, pnemonite, mard tal-pulmun interstizjali.
 - t. Jinkludi fistula tat-trakea u tal-esofagu akkwizita, emorraġija gastrointestinali, disturb gastrointestinali, ostruzzjoni gastrointestinali.
 - u. Jinkludi enterite, eneterite infettiva, enterokolite medjata mill-immunità, kolite, kolite ulċerattiva, enterokolite, duodenite.
 - v. Jinkludi funzjoni tal-fwied anormali, korrimient tal-fwied-ikkawżat mid-droga, korrimient tal-fwied, epatite medjata mill-immunità, disturb epatiku medjat mill-immunità **, insuffiċjenza epatika **.
 - w. Jinkludi raxx, raxx maculo-papular, ekżema, eruzzjoni tad-droga, eritema, tossiċità tal-ġilda, sindrome tal-eritrosistesi plamari-plantari.
 - x. Jinkludi dermatite awtoimmuni, dermatite, dermatite allergika, dermatite bullous, dermatite seborrhoic.
 - y. Jinkludi mijosite **, mijosite medjata mill-immunità.
 - z. Jinkludi korrimient akut fil-kliwi, insuffiċjenza renali, indeboliment renali, korrimient renali, mard kroniku tal-fwied, tnaqqis fl-eliminazzjoni renali tal-kreatinina, nefrite medjata mill-immunità.
- ** Avveniment ta' wara-t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Serplulimab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità. Id-dejta għar-reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li ġejjin hija bbażata fuq 2 086 pazjent li rċevew serplulimab monoterapija (n=292) jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra (n=1 794) fuq disa' dożi (0.3, 1, 3, 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 4.5 mg/kg kull 3 ġimgħat, 200 mg kull ġimagħtejn, 300 mg kull 3 ġimgħat, 400 mg kull 4 ġimgħat, jew 600 mg kull 6 ġimgħat) f'għaxar provi kliniċi. Il-linji gwida ta' ġestjoni għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Mard tal-pulmun medjat mill-immunità

Mard tal-pulmun medjat mill-immunità seħħ f'4.9% tal-pazjenti, inklużi Grad 3, 4 jew 5 f'1.2%, 0.2%, u 0.3% tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 4.40 xhur (medda: 0.03-34.53 xhur). It-tul medjan kien 1.76 xhur (medda: 0.10-13.34 xhur). 2.5% tal-pazjenti rċevew kura b'doża-għolja ta' kortikosteroidi. Mard tal-pulmun medjat mill-immunità wassal għal twaqqif f'1.3% tal-pazjenti.

Kolite medjata mill-immunità

Kolite medjata mill-immunità seħħet f'2.0% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.6% tal-pazjenti u Grad 5 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 3.35 xhur (medda: 0.03-30.55 xhur). It-tul medjan kien 0.43 xhur (medda: 0.03-8.94 xhur). 0.7 % tal-pazjenti rċevew kura b'doża-għolja ta' kortikosteroidi. Il-kolite medjata mill-immunità wasslet għal twaqqif f'0.2 % tal-pazjenti.

Epatite medjata mill-immunità

L-epatite seħħet f'0.8% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.3% tal-pazjenti, Grad 4 f'0.1% tal-pazjenti, u Grad 5 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 2.48 xhur (medda: 0.36-26.78 xhur). It-tul medjan kien 0.95 xhur (medda: 0.10-8.48 xhur). 0.4% tal-pazjenti rċevew kura b'doża-għolja ta'

kortikosteroidi. L-epatite wasslet għat-twaqqif f'0.3% tal-pazjenti. Funzjoni anormali tal-fwied seħhet f'3.7% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.8% tal-pazjenti, u Grad 4 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 2.30 xhur (medda: 0.07-45.31 xhur). It-tul medjan kien 1.31 xahar (medda: 0.26-17.54 xhur). 0.5% tal-pazjenti rċewew kura b'doża-għolja ta' kortikosteroidi. Funzjoni anormali tal-fwied wasslet għal twaqqif f'0.2% tal-pazjenti.

Nefrite medjata mill-immunità u insuffiċjenza renali

Nefrite medjata mill-immunità u insuffiċjenza renali seħhew f'3.0% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.3% tal-pazjenti u Grad 4 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 2.83 xhur (medda: 0.23-17.77 xhur). It-tul medjan kien 1.48 xhur (medda: 0.13-17.94 xhur). 0.4% tal-pazjenti rċewew kura b'doża għolja ta' kortikosteroidi. Nefrite medjata mill-immunità u insuffiċjenza renali wasslu għal waqfien f'0.2% tal-pazjenti.

Endokrinopatiji medjati mill-immunità

Ipotirojdiżmu

L-ipotirojdiżmu seħh f'11.7% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 3.83 xhur (medda: 0.46 -34.10 xhur). It-tul medjan kien 2.73 xhur (medda: 0.13-29.08 xhur). 6.7% tal-pazjenti rċewew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde. < 0.1% tal-pazjenti waqqfu serplulimab minhabba ipotirojdiżmu.

Ipertirojdiżmu

L-ipertirojdiżmu seħh f'6.7% tal-pazjenti, u ma kien hemm l-ebda ipertirojdiżmu ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan għall-bidu kien 2.73 xhur (medda: 0.62-31.18 xhur). It-tul medjan kien 1.45 xhur (medda: 0.07-17.77 xhur). L-ebda pazjent ma waqqaf serplulimab minhabba ipertirojdiżmu.

Tirojdite

Tirojdite seħhet f'0.7% tal-pazjenti, u ma kien hemm l-ebda tirojdite ta' Grad ≥ 3 . Iż-żmien medjan għall-bidu kien 6.64 xhur (medda: 0.99-13.50 xhur). It-tul medjan kien 1.30 xhur (medda: 0.56-11.30 xhur). 0.2% tal-pazjenti rċewew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde. L-ebda pazjent ma waqqaf serplulimab minhabba tirojdite.

Disturbi tal-glandola adrenali

Disturbi fil-glandola adrenali seħhew f'0.5% tal-pazjenti, inkluż ta' Grad 3 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 6.24 xhur (medda: 3.55-21.45 xhur). It-tul medjan kien ta' 4.60 xhur. < 0.1% tal-pazjent irċewew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi. L-ebda pazjent ma waqqaf serplulimab minhabba disturbi fil-glandola adrenali.

Disturbi pitwitarji

Disturbi pitwitarji seħhew f'0.8% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 6.72 xhur (medda: 1.41-20.53 xhur). It-tul medjan kien ta' 3.25 xhur. 0.2% tal-pazjenti rċewew kura b'doża-għolja ta' kortikosteroidi. Disturbi pitwitarji wasslu għal twaqqif f'0.1% tal-pazjenti.

Dijabete mellitus tat-tip 1/iperqliċemija

Dijabete mellitus tat-tip 1/iperqliċemija seħhet f'0.9% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.4% tal-pazjenti u Grad 4 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 4.34 xhur (medda: 0.69-40.28 xhur). It-tul medjan kien ta' 3.48 xhur (medda: 0.53-10.68). 0.5% tal-pazjenti rċewew terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina. Id-dijabete mellitus tat-tip 1/iperqliċemija wasslet għal twaqqif f'< 0.1% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda medjati mill-immunità

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda medjati mill-immunità seħhew f'7.8% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.8% tal-pazjenti, Grad 4 f'< 0.1% tal-pazjenti, u Grad 5 f'< 0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 2.96 xhur (medda: 0.03-30.52 xhur). It-tul medjan kien 1.56 xhur (medda: 0.07-19.06

xhur). 1.2% tal-pazjenti rċevew kura b'doża-gholja ta' kortikosteroidi. Reazzjonijiet avversi tal-gilda medjati mill-immunità wasslu għal twaqqif f'0.5% tal-pazjenti.

Pankreatite medjata mill-immunità

Pankreatite medjata mill-immunità seħhet f'1.0% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.3% tal-pazjenti, Grad 4 f'0.1% tal-pazjenti u Grad 5 f'< 0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 2.86 xhur (medda: 0.23-13.67 xhur). It-tul medjan kien 0.76 xhur (medda: 0.16-10.12 xhur). 0.1% tal-pazjenti rċevew kura b'doża-gholja ta' kortikosteroidi. Pankreatite medjata mill-immunità wasslet għal waqfien f'0.2% tal-pazjenti.

Mijokardite medjata mill-immunità

Mijokardite medjata mill-immunità seħhet f'0.7% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.1% tal-pazjenti, Grad 4 f'< 0.1% tal-pazjenti u Grad 5 f'0.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 1.71 xhur (medda: 0.26-20.70 xhur). It-tul medjan kien 0.79 xhur (medda: 0.30-5.72 xhur). 0.5% tal-pazjenti rċevew kura b'doża-gholja ta' kortikosteroidi. Mijokardite medjata mill-immunità wasslet għal waqfien f'0.3% tal-pazjenti.

Uveite medjata mill-immunità

Uveite medjata mill-immunità seħhet f'< 0.1% tal-pazjenti, li kienet Grad 1. Iż-żmien għall-bidu kien 6.90 xhur. It-tul ta' uveite medjata mill-immunità kien ta' 1.35 xhur. L-avveniment solvut għall-pazjent.

Reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità

Reazzjonijiet avversi oħra klinikament sinifikanti medjati mill-immunità rrappurtati f'pazjenti li rċevew serplulimab kienu kif ġej. Każijiet severi jew fatali ġew irrappurtati għal xi whud minn dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Demm u sistema limfatika: anemija, lewkopenija, tromboċitopenja, newtropenja.

Sistema nervuża: enċefalite medjata mill-immunità, newropatija periferali, epilessija, enċefalopatija, newropatija senorimotorja periferali.

Disturbi fl-ghajnejn: viżjoni mċajpra.

Kardijaku/vaskulari: sindromu koronarju akut, infart mijokardijaku, insuffiċjenza kardijaka, kardjotossiċità, troponin miżjuda, test tal-funzjoni kardijaka anormali.

Respiratorji, toraċiċi u medjastinali: dispnea, mard pulmonari ostruttiv kroniku, insuffiċjenza respiratorja.

Gastrointestinali: ulċerazzjoni fil-ħalq, rimettar, proctite, emoraġġija fil-parti ta' guq tal-apparat gastrointestinali.

Disturbi generali u kundizzjonijiet tas-sit ta' amministrazzjoni: astenja, għeja, deni.

Oħrajn: disturb ta' paniku, imġiba anormali, kolangite akuta, sepsis, peritonite, zieda ta' alkaline phosphatase fid-demm, zieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, zieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, zieda fil-proormon natriuretic peptide tal-moħħ n-terminali, zieda fil-kolesterol fid-demm, żbilanċ fl-elettroliti, mard tal-kliewi kroniku, infjammazzjoni tal-apparat tal-awrina.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni sehhew f'1.7% tal-pazjenti, inkluż Grad 3 f'0.1% tal-pazjenti u Grad 4 f'0.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 1.74 xhur (medda: 0.03-34.04 xhur). It-tul medjan kien 0.07 xhur (medda: 0.03-6.70 xhur). L-ebda pazjent ma waqqaf serplulimab minhabba reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità fil-laboratorju ta' Grad ≥ 3 kienu kif ġej: 0.5% għall-għadd tal-plejtlits naqas, 0.3% għall-għadd tan-newtrofili naqas, 0.2% għall-creatine phosphokinase fid-demm żdied, 0.1% għall-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm naqas, 0.1% għall-lactate dehydrogenase fid-demm żdied, u 0.1% għall-troponin I żdied.

Anzjani

L-ebda differenzi ġenerali fis-sigurtà ma ġew irrappurtati bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar. Id-dejta għal pazjenti ≥ 75 sena hija limitata wisq biex wiehed jasal għal konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Ir-rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali huwa importanti. Jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ benefiċċju/riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema nazzjonali ta' rappurtar elenkata [Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u trattament sintomatiku xieraq jinbeda immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati tad-droga tal-antikorpi, inibituri PD-1/PD-L1 (Mewt taċ-ċelluli pprogrammat-1/ligand tal-mewt 1)
Kodiċi ATC: L01FF12.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Serplulimab (HLX10) huwa antikorp IgG4 monoklonali umanizzat, li jingħaqad mar-riċettur programmat cell death-1 (PD-1) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu mal-ligands PD-L1 u PD-L2. Ir-riċettur PD-1 huwa regolatur negattiv tal-attività T-cell li ntwerha li huwa involut fil-kontroll tar-risponsi immuni T-cell. L-ingaġġ ta' PD-1 mal-ligandi PD-L1 u PD-L2, li huma espressi f'ċelluli li jipprezentaw l-antigen u jistgħu jiġu espressi minn tumuri jew ċelluli oħra fil-mikroambjent tat-tumur, jirriżulta f'inibizzjoni tal-proliferazzjoni taċ-ċelluli-T u sekrezzjoni taċ-ċitokini. Serplulimab isahħah ir-risponsi tat-T-cell, inklużi r-risponsi kontra-t-tumur, permezz tal-imblokk tal-irbit ta' PD-1 mal-ligandi PD-L1 u PD-L2.

L-okkupazzjoni tar-riċettur PD-1 taċ-ċelluli T periferali u l-kapaċità ta' rilaxx ta' interleukin-2 (IL-2) in vitro ġew studjati fil-prova tal-fażi 1 li involva 29 pazjent Ċiniż b'tumur solidu avanzat li ġew injettati b'dożi singoli u multipli (0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) ta' serplulimab. Ir-riżultat wera li serplulimab jista' jżomm b'mod stabbli l-istat ta' saturazzjoni tal-okkupazzjoni tar-riċettur u l-imblikkar funzjonali sostnut fid-dożaġġ minn 0.3 mg/kg sa 10 mg/kg kull intervall ta' ġimagħtejn.

Effikaċja u sigurtà klinika

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli żgħar (SCLC, small cell lung cancer)

ASTRUM-005: Prova randomizzata ta' fażi III f'pazjenti b'SCLC ta' stadju estensiv li qatt ma kienu ngħataw kimoterapija qabel, flimkien ma' carboplatin u etoposide

L-effikaċja ta' serplulimab flimkien ma' kimoterapija (carboplatin flimkien ma' etoposide) għall-kura primarja ta' ES-SCLC giet evalwata fil-prova ASTRUM005 (NCT04063163), prova klinika multireġjonali, randomizzata, double-blind, ta' fażi 3. L-endpoint primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza ġenerali (OS). L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), rata ta' rispons ogġettiv (ORR) u tul ta' rispons (DOR) kif evalwati minn kumitat ta' reviżjoni tar-radjoloġija indipendenti (IRRC) u investigatur ibbażat fuq RECIST 1.1. Analizi għall-endpoint primarju saret 25 u 33 xahar mill-bidu tal-prova klinika. Ir-reġimi tat-trattament tal-istudju inkixfu wara l-analiżi primarja.

Il-prova kienet tinkludi pazjenti adulti (18-il sena jew aktar) b'ES-SCLC (skont is-sistema ta' stadju tal-Veterans Administration Lung Study Group [VALG]) li ma kinux ġew ittrattati b'terapija sistemika u b'punteġġ tal-istat-ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom metastasi tas-sistema nervuża ċentrali attivi jew mhux ittrattati; mard awtoimmuni attiv; għoti ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża.

Total ta' 585 pazjent ġew irreġistrati u randomised (2:1) biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 3. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-livell ta' espressjoni PD-L1 (negattiv: punteġġ tal-proporzjon tat-tumur [TPS] < 1%, pożittiv: TPS ≥ 1%, jew mhux evalwabbli/mhux disponibbli, imkejla bil-kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), metastasi fil-mohħ (iva kontra le), u età (≥ 65 sena kontra < 65 sena).

Tabella 3. Reġimi ta' trattament ġol-vini

Kors ta' trattament	Induzzjoni (Erba' Ċikli-ta' 21 Jum)	Manutenzjoni (Ċikli-ta' 21 Jum)
A	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a + carboplatin (AUC=5, sa 750 mg) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a
B	Plaċebo + karboplatin (AUC=5, sa 750 mg) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Plaċebo

a. Serplulimab ingħata sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

b. Carboplatin u etoposide ingħataw sat-tlestija ta' 4 ċikli, jew mard progressiv jew tossiċità inaċċettabbli, liema minnhom seħħet l-ewwel.

c. Etoposide ingħata fil-jum 1, 2 u 3 ta' kull ċiklu.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-fergħat tat-trattament. Fost il-pazjenti rreġistrati, 68.5% kienu Ażjatiċi (401 pazjent), u 31.5% kienu mhux-Ażjatiċi (184 pazjent), li kollha kienu Bojod. L-età medjana kienet 62 sena (medda: 28-83) b'39.3% tal-pazjenti ≥ 65 sena, u 1.9% tal-pazjenti ≥ 75 sena. 82.2% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-punteġġ tal-istatus-tal-prestazzjoni ECOG tal-linja bażi kien 0 (17.6%) jew 1 (82.4%). 15.6% tal-pazjenti kienu PD-L1 pożittivi (TPS ≥ 1%). 13.3% tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-mohħ.

Fiz-żmien tal-qtugħ-interim tal-analiżi fit-22 ta' Ottubru 2021 meta ġew osservati 66% tal-avvenimenti OS definiti minn qabel (definiti madwar 226, 246 avvenimenti attwali tal-OS), il-pazjenti kellhom żmien medjan ta' segwitu ta' sopravivenza ta' 12.3 xhur. Ir-riżultati OS, PFS u ORR mill-analiżi interim huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4.

Tabella 4. Dejta dwar l-effikaċja fl-analiżi primarja (data-tal-qtugħ tad-dejta: 22 ta' Ottubru 2021)

	Driegħ A	Driegħ B
--	----------	----------

		(Serplulimab + carboplatin + etoposide)	(Plaċebo + carboplatin + etoposide)
Numru ta' pazjenti		389	196
Endpoint primarju			
OS	Numru ta' pazjenti b'avvenimenti, n (%)	146 (37.5%)	100 (51.0%)
	OS medjan (xhur)	15.4	10.9
	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.63 (0.49-0.82)	
	p-value	< 0.001	
Punti finali sekondarji			
PFS -IRRC għal kull RECIST 1.1	PFS medjan (xhur)	5.7	4.3
	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.48 (0.38-0.59)	
ORR ikkonfermat	(%)	67.4%	58.7%
DOR medjan	Xhur (95% CI)	5.8 (5.2-7.5)	4.1 (3.0-4.2)

Analizi aġġornata wara l-kxif b'tul ta' segwitu itwal (medjan: 19.7 xhur) twettqet sad-data-tal-qtugħ tat-13 ta' Ġunju 2022 meta ġew osservati 100% tal-avvenimenti OS predefiniti (definiti madwar 342, 363 avvenimenti attwali tal-OS). L-OS medjan kien ta' 15.8 xhur fil-grupp ta' serplulimab u 11.1 xhur fil-grupp tal-plaċebo. L-HR stratifikat (95% CI) kien 0.62 (0.50, 0.76). Il-PFS medjan mill-valutazzjoni IRRC għal kull RECIST 1.1 kienet 5.7 xhur u 4.3 xhur, rispettivament, b'HR stratifikat (95% CI) ta' 0.47 (0.38, 0.58). Ir-riżultati tal-effikaċja tal-analizi finali kienu konsistenti mal-analizi primarja. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS u PFS tal-analizi finali huma ppreżentati fil-Figuri 1 u 2.

Figura 1. Kurva Kaplan-Meier ta' OS fil-popolazzjoni ġenerali fl-analizi aġġornata (ITT) (data tal-qtugħ tad-dejta: 13 ta' Ġunju 2022)

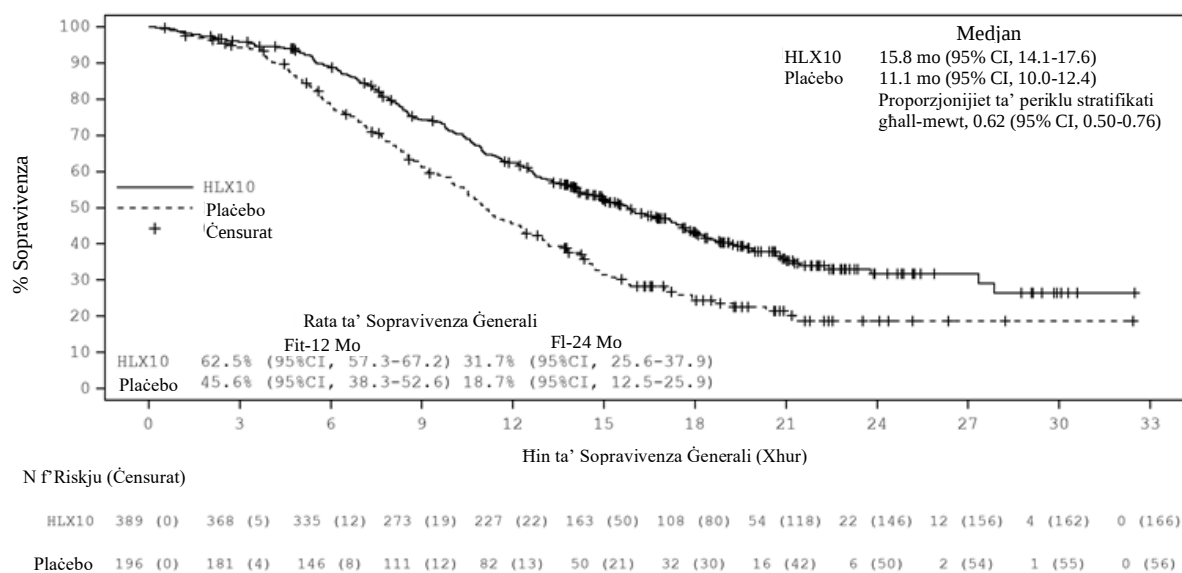
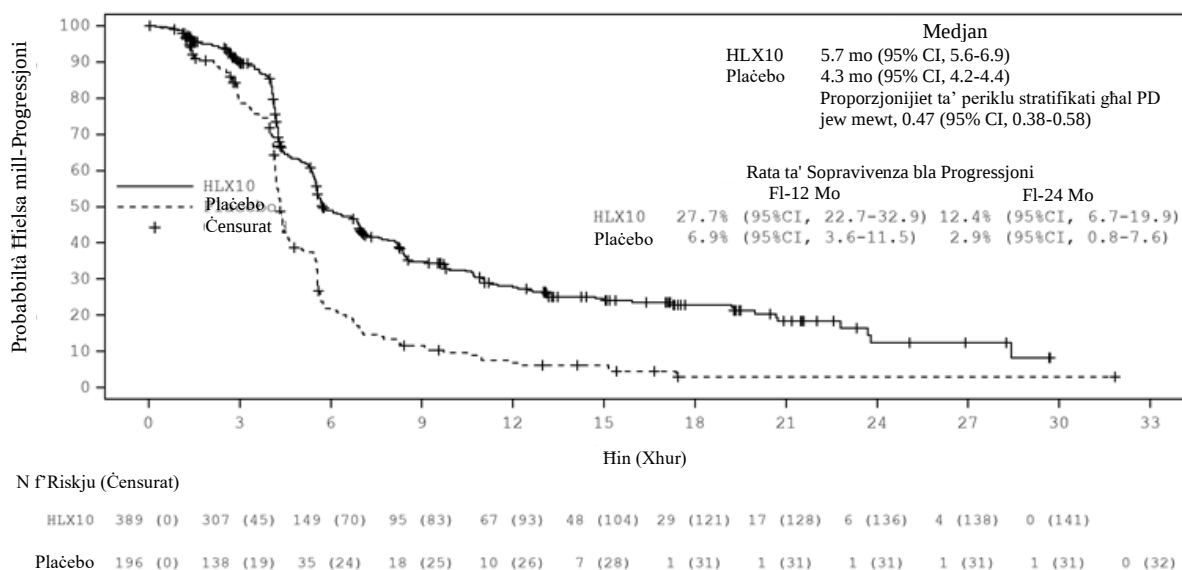


Figura 2. Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (RECIST 1.1) mill-IRRC fil-popolazzjoni ġenerali fl-analizi aġġornata (ITT) (data-tal-qtugħ tad-dejta: 13 ta' Ġunju 2022)



Karċinoma tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar (NSCLC, non-small cell lung carcinoma)
 ASTRUM-002: Prova randomizzata ta' fażi III f'pazjenti li qatt ma kienu ngħataw kimoterapija qabel b'NSCLC mhux skwamuża avvanzata lokalment jew metastatika, flimkien ma' carboplatin u pemetrexed

ASTRUM-002 kien jikkonsisti minn żewġ stadji. Stadju I kien run-in tas-sigurtà bi grupp wieħed maħsub biex jevalwa s-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja preliminari ta' serplulimab flimkien ma' bevacizumab u kimoterapija (carboplatin + pemetrexed) bħala trattament tal-ewwel linja għal NSCLC avvanzata mhux skwamuża. Stadju II kien prova klinika ta' Fażi III bi tliet gruppi, randomizzata, double-blind u multiċentrika. Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) kif ievalwata minn kumitat indipendenti ta' rieżami radjoloġiku (IRRC, independent radiology review committee), il-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS, overall survival). Punti finali sekondarji oħra tal-effikaċja kienu l-PFS kif evalwata mill-investigatur, ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR, objective response rate) u t-tul tar-rispons (DOR, duration of response) kif evalwati mill-IRRC u mill-investigatur abbażi ta' RECIST 1.1.

Il-prova inkludiet pazjenti adulti (≥ 18 -il sena u ≤ 75 sena) b' NSCLC mhux skwamuża tal-istadju IIIB, IIIC, jew IV ikkonfermata istoloġikament jew ċitoloġikament, li ma setgħetx titneħħa jew li kienet radjoloġikament ineligibbli, mingħajr mutazzjonijiet sensitizzanti għall-EGFR jew arrangamenti mill-ġdid tal- ALK/ROS1, u mingħajr ebda terapija sistemika preċedenti għal mard avvanzat. Il-pazjenti kienu meħtieġa jkollhom ≥ 1 leżjoni li tista' titkejjel skont RECIST 1.1 kif evalwata mill-IRRC u ECOG PS 0-1.

Il-pazjenti b'mard awtoimmunitarju attiv/suspettat, b'metastasi attivi tas-CNS u/jew b'meningite karċinomuża, jew li kellhom trattament preċedenti b'inibituri tal-punt ta' kontroll immunitarju (eż., antikorpi kontra PD-1, PD-L1, CTLA-4) kienu esklużi.

Sitt individwi kienu rreġistrati fl-Istadju I tal-istudju. Total ta' 636 pazjent kienu rreġistrati fi Stadju II u ġew randomizzati (1:1:1). Fil-Grupp A, il-pazjenti rċevew serplulimab 4.5 mg/kg, bevacizumab 15 mg/kg, carboplatin (AUC=5, sa 800 mg, sa erba' ċikli), u pemetrexed (500 mg/m²) kull tliet ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti li ġew randomizzati għall-Grupp B u l-Grupp Ċ ingħataw it-trattamenti murija f'Tabella 5. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-espressjoni ta' PD-L1 imkejla bil-kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (negattiv

[CPS < 1] kontra pożittiv [CPS ≥ 1] kontra indeterminat), l-istorja tat-tipjip (iva kontra le), u l-metastasi tal-moħħ (iva kontra le).

Tabella 5. Korsijiet ta' trattament ġol-vini

Regimen ta' trattament	Induzzjoni (Erba' ċikli ta' 21 jum)	Manutenzjoni (Ċikli ta' 21 jum)
B	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a + plaċebo (15 mg/kg) ^a + carboplatin (AUC=5, sa 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a + plaċebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a
C	Plaċebo (4.5 mg/kg) ^a + plaċebo (15 mg/kg) ^a + carboplatin (AUC=5, sa 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	Plaċebo (4.5 mg/kg) ^a + plaċebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^{a,c}

a. Serplulimab u pemetrexed ingħataw sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

b. Carboplatin ingħata sat-tlestija ta' 4 ċikli, jew mard progressiv jew tossiċità inaċċettabbli, skont liema seħħ l-ewwel.

c. L-individwi thallew jaqsmu mill-grupp C biex jirċievu serplulimab 4.5 mg/kg kull 3 ġimgħat u t-trattament b'bevacizumab 15 mg/kg kull 3 ġimgħat.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-gruppi tat-trattament. Fost il-pazjenti rreġistrati, 100% kienu Asjatiċi (636 pazjent). L-età medjana kienet ta' 61 sena (medda: 27 sa 75), u 73.1% tal-pazjenti kienu rġiel, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu jew dak iż-żmien jew fil-passat (66.8%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (26.9%) jew 1 (73.0%). Disgħa u tletin fil-mija kellhom espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ta' TPS < 1% [negattiv], 31% kellhom TPS 1-49%, 28% kellhom TPS ≥ 50%. Total ta' 78.0% tat-tumuri tal-pazjenti kellhom espressjoni PD-L1 pożittiva (CPS ≥ 1) u 18.7% kellhom metastasi fil-moħħ fil-linja bażi. 79 individwu (37.6%) fil-Grupp C irċewew trattament b'serplulimab flimkien ma' bevacizumab wara progressjoni kkonfermata tal-marda.

Is-segwitu medjan tas-sopravivenza kien ta' 23.1 xahar fl-analiżi primarja (data tal-qtugħ għad-data: il-15 ta' Ġunju 2023) u 45.4 xahar fl-analiżi aġġornata (data tal-qtugħ għad-data: is-7 ta' Awwissu 2025). Ir-riżultati tal-PFS, tal-ORR u tad-DOR mill-analiżi primarja, u r-riżultati tal-OS mill-analiżi aġġornata huma miġbura fil-qosor f'Tabella 6. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS tal-analiżi primarja u l-OS tal-analiżi aġġornata huma ppreżentati fil-Figura 3 u l-Figura 4.

Tabella 6. Data tal-effikaċja f'ASTRUM-002

		Grupp B (Serplulimab + carboplatin + pemetrexed)	Grupp C (Plaċebo + carboplatin + pemetrexed)
Numru ta' pazjenti		214	210
Punt finali primarju			
PFS ¹ -IRRC skont RECIST 1.1	Numru ta' pazjenti b'avvenimenti, n (%)	130 (60.7%)	156 (74.3%)
	PFS medjana (xhur, 95% CI)	11.0 (8.4, 12.7)	5.6 (4.8, 6.8)
	Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.55 (0.43-0.69)	
	Valur p	< 0.0001	
Punti finali sekondarji			
OS ²	Numru ta' pazjenti b'avvenimenti, n (%)	132 (61.7%)	162 (77.1%)
	OS medjana (xhur, 95% CI)	26.8 (21.2, 30.9)	20.3 (16.2, 24.6)

	Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.66 (0.52-0.83)	
ORR ikkonfermat[†]	(%, 95% CI)	52.8% (45.9%-59.7%)	27.6% (21.7%-34.2%)

¹Ir-rizultati tal-PFS u tal-ORR huma bbażati fuq l-analizi interim speċifikata minn qabel bid-data tal-qtugħ għad-data tkun il-15 ta' Ġunju 2023.

²Ir-rizultati tal-OS huma bbażati fuq l-analizi finali bid-data tal-qtugħ għad-data tkun is-7 ta' Awwissu 2025.

Figura 3. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS (RECIST 1.1) mill-IRRC fil-popolazzjoni globali fl-analizi primarja (data tal-qtugħ għad-data: il-15 ta' Ġunju 2023)

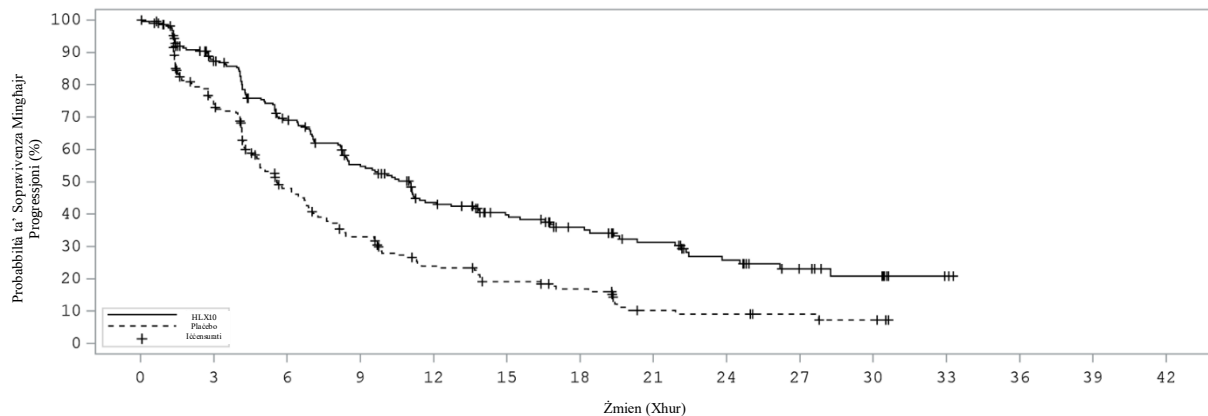
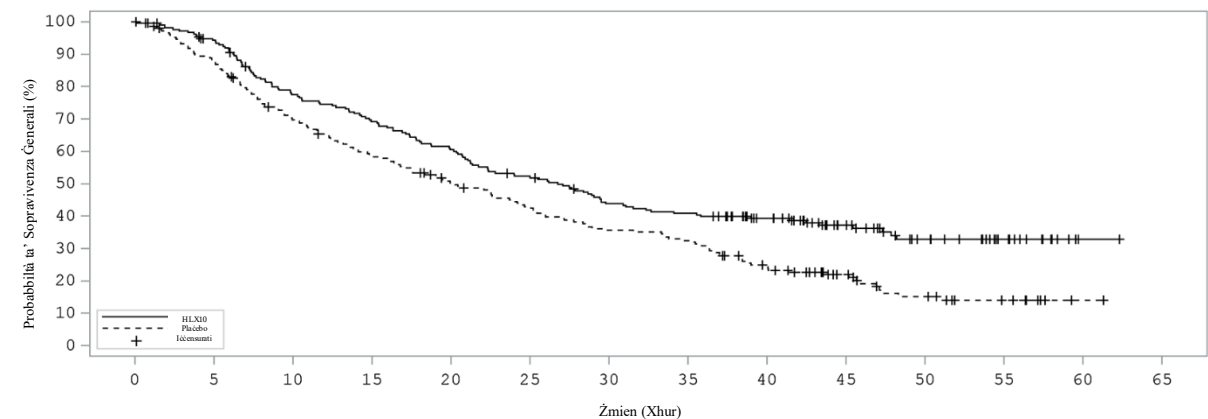


Figura 4. Kurva Kaplan-Meier tal-OS fil-popolazzjoni globali fl-analizi aġġornata (data tal-qtugħ għad-data: is-7 ta' Awwissu 2025)



It-Tabella 7 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-PFS għas-sottogruppi ta' PD-L1 (TPS < 1%, 1% ≤ TPS < 50%, u TPS ≥ 50%) mill-analiżi aġġornata.

Tabella 7. PFS kif ivvalutata mill-IRRC skont l-espressjoni ta' PD-L1 (data tal-qtugħ għad-data: is-7 ta' Awwissu 2025)

	Grupp B (Serplulimab + carboplatin + pemetrexed)		Grupp C (Plaċebo + carboplatin + pemetrexed)		
Espressjoni PD-L1	Avvenimenti/N (%)	Medjan (xhur, 95% CI)	Avvenimenti/N (%)	Medjan (xhur, 95% CI)	Proporzjon ta' periklu stratifikat (95 % CI)
TPS < 1%	59/84 (70.2%)	8.5 (5.6, 13.9)	51/68 (75.0%)	6.8 (4.6, 9.8)	0.83 (0.55, 1.26)
1% ≤ TPS < 50%	45/64 (70.3%)	10.3 (8.1, 15.5)	62/73 (84.9%)	6.9 (5.1, 8.4)	0.63 (0.43, 0.94)
TPS ≥ 50%	37/62 (59.7%)	12.1 (9.5, 45.4)	51/62 (82.3%)	4.4 (4.0, 5.8)	0.36 (0.23, 0.57)

ASTRUM-004: Prova ta' fażi III fejn il-pazjenti b'NSCLC skwamuża lokalment avvanzata jew metastatika ntgħażlu b'mod każwali u li qatt ma kienu ngħataw kimoterapija qabel, flimkien ma' carboplatin u nab-paclitaxel

L-effikaċja ta' serplulimab flimkien ma' kimoterapija (carboplatin flimkien ma' nab-paclitaxel) għat-trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC skwamuża ġiet evalwata fil-prova ASTRUM-004 (NCT04033354), prova klinika multireġjonali, double-blind, ta' fażi 3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali. Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif ivvalutata minn kumitat indipendenti ta' rieżami radjoloġiku (IRRC). Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu s-sopravivenza ġenerali (OS), il-PFS kif ivvalutata mill-investigatur, ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u t-tul tar-rispons (DOR) mill-IRRC u mill-investigatur abbażi ta' RECIST 1.1.

Il-prova kienet tinkludi pazjenti adulti (18-il sena jew aktar) b'NSCLC skwamuża tal-Istadju IIIB/IIIC jew tal-Istadju IV (American Joint Committee on Cancer Edition 8), mingħajr mutazzjonijiet sensitizzanti għall-EGFR jew arrangamenti mill-ġdid tal-ALK/ROS1, u mingħajr ebda terapija sistemika preċedenti għal mard avvanzat. Il-pazjenti kienu meħtieġa jkollhom ≥ 1 leżjoni fil-mira li tista' titkejjel skont RECIST 1.1 kif ivvalutata mill-IRRC u mill-istatus tal-prestazzjoni ECOG ta' 0-1. Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom metastasi tas-sistema nervuża ċentrali attivi jew mhux ittrattati; mard awtoimmuni attiv; għoti ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża.

Total ta' 537 pazjent ġew irreġistrati u ntgħażlu b'mod każwali (2:1) biex jirċievu wiehed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 8. L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata skont il-livell ta' espressjoni PD-L1 (punteggi tal-proporzjon tat-tumur [TPS, tumour proportion score] ≥ 50%, 50% > TPS ≥ 1%, TPS < 1%, imkejla bil- kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), popolazzjoni Asjatika (iva jew le), u stadju NSCLC skwamuża (Stadju IIIB/IIIC jew Stadju IV).

Tabella 8. Korsijiet ta' trattament ġol-vini

Kors ta' trattament	Induzzjoni (Erba' Ċikli ta' 21 Jum)	Manutenzjoni (Ċikli ta' 21 Jum)
A	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a + Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC=5, sa 750 mg jew AUC=6, sa 900 mg) ^b	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a
B	Plaċebo + Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC=5, sa 750 mg jew AUC=6, sa 900 mg) ^b	Plaċebo ^d

a. Serplulimab ngħata sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli jew sa sentejn.

- b. Nab-paclitaxel u carboplatin ingħataw sat-tlestija ta' 4-6 ċikli, jew mard progressiv jew tossicità inaċċettabbli, skont liema sehh l-ewwel.
- c. Nab-paclitaxel ingħata f'jum 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu.
- d. L-individwi thallew jaqsmu mill-grupp B biex jirċievu monoterapija b'serplulimab 4.5 mg/kg kull 3 ġimgħat wara li l-pazjenti jkunu esperjenzaw l-ewwel PD evalwat ibbażata fuq RECIST 1.1.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilancjati bejn il-gruppi tat-trattament. Fost il-pazjenti rreġistrati, 66.9% kienu Asjatiċi (359 pazjent), u 33.1% ma kinux Asjatiċi (178 pazjent), li kollha kienu Bojod. L-età medjana kienet ta' 63 sena (medda: 35-86) b'42.3% tal-pazjenti ≥ 65 sena, u 5.2% tal-pazjenti ≥ 75 sena. 90.9% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (16.9%) jew 1 (83.1%). 62.2% tal-pazjenti kienu pożittivi għal PD-L1 (TPS $\geq 1\%$). 71.7% tal-pazjenti kienu fl-istadju IV. 13.0% tal-pazjenti qatt ma kienu pejpu u 87.0% tal-pazjenti kienu jpejpu/ipejpu attwalment; 7.1% b'metastasi fil-moħħ.

Fiz-żmien tal-qtugħ tal-analiżi interim fit-30 ta' Marzu 2021, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta' segwitu tas-sopravivenza ta' 8.9 xhur. Analizi aġġornata b'tul ta' segwitu itwal (medjan: 31.1 xahar) twettaq sad-data tal-qtugħ tal-31 ta' Jannar 2023.

Ir-riżultati tal-PFS u tal-ORR mill-analiżi interim (analizi primarja), u r-riżultati tal-OS mill-analiżi finali huma miġbura fil-qosor f'Tabella 9. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS tal-analiżi primarja u l-OS tal-analiżi finali huma pprezentati f'Figura 5 u Figura 6.

Tabella 9. Data tal-effikaċja f'ASTRUM-004

		Grupp A (Serplulimab + Nab-paclitaxel + carboplatin)	Grupp B (Placebo + Nab-paclitaxel + carboplatin)
Numru ta' pazjenti		358	179
Punt finali primarju			
PFS ¹ -IRRC skont RECIST 1.1	Numru ta' pazjenti b'avvenimenti, n (%)	146 (40.8%)	93 (52.0%)
	PFS medjana (xhur, 95% CI)	8.3 (6.9, 10.4)	5.7 (5.2, 6.8)
	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.55 (0.42, 0.73)	
	Valur p	< 0.001	
Punti finali sekondarji			
OS ²	Numru ta' pazjenti b'avvenimenti, n (%)	196 (54.7%)	116 (64.8%)
	OS Medjana (xhur, 95% CI)	22.7 (18.6, 27.4)	18.2 (14.1, 20.6)
	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.73 (0.58, 0.93)	
ORR ikkonferma ta ¹	(%, 95% CI)	52.8% (47.5, 58.1)	34.6% (27.7, 42.1)

¹Ir-riżultati tal-PFS u tal-ORR huma bbażati fuq l-analiżi primarja speċifikata minn qabel bid-data tal-qtugħ għad-data tkun it-30 ta' Marzu 2021.

²Ir-riżultati tal-OS huma bbażati fuq l-analiżi finali bid-data tal-qtugħ għad-data tkun il-31 ta' Jannar 2023.

Figura 5. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS (RECIST 1.1) mill-IRRC fil-popolazzjoni globali fl-analiżi primarja (data tal-qtugħ għad-data: 30 ta' Marzu 2021)

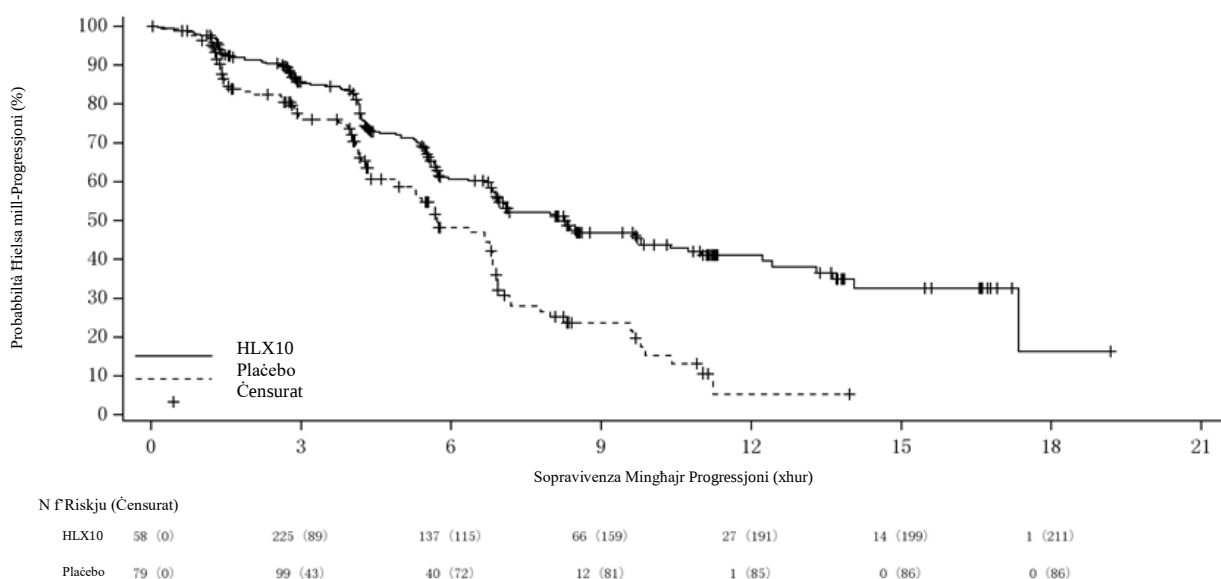
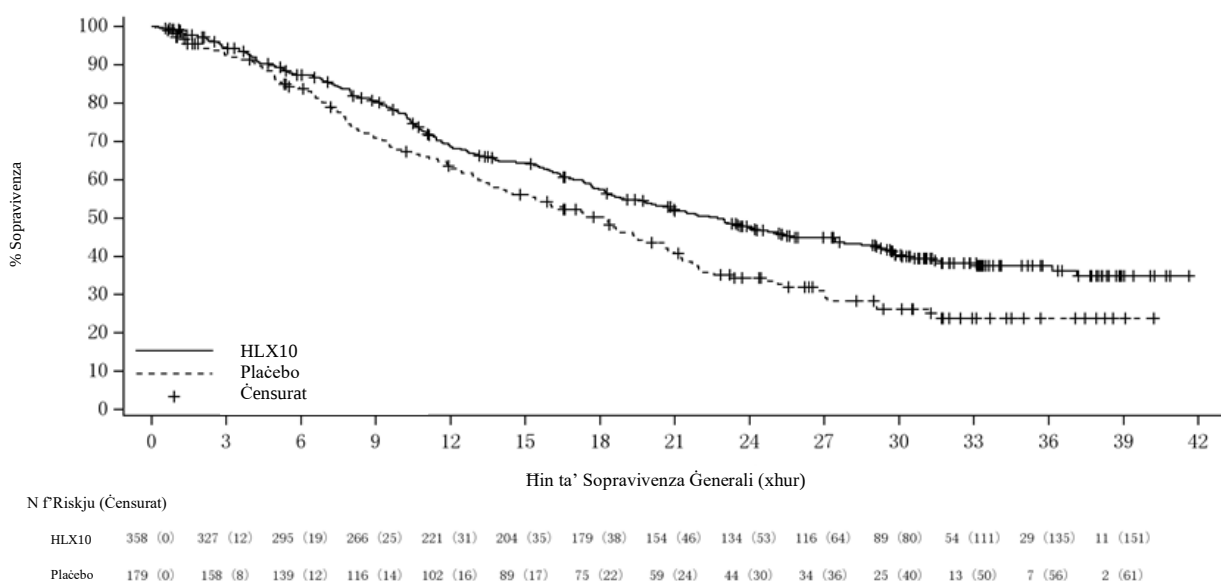


Figura 6. Kurva Kaplan-Meier tal-OS fil-popolazzjoni globali fl-analiżi finali (data tal-qtugħ għad-data: 31 ta' Jannar 2023)



L-analiżijiet tas-sottogruppi tal-PFS fl-analiżi primarja u l-OS fl-analiżi aġġornata twettqu skont ir-razza. F'pazjenti mhux Asjatiċi, il-PFS medjana kienet ta' 4.21 xhur (95% CI: 4.11, 5.55) fil-grupp ta' serplulimab vs 6.41 xhur (95% CI: 6.41, 6.83) fil-grupp tal-plaċebo, b'HR stratifikat ta' 1.10 (95% CI: 0.64, 1.91). L-OS medjana kienet ta' 16.30 xahar (95% CI: 10.64, 19.78) fil-grupp ta' serplulimab vs 15.41 xahar (95% CI: 9.56, 23.29) fil-grupp tal-plaċebo, b'HR stratifikat ta' 1.04 (95% CI: 0.68, 1.60). F'pazjenti Asjatiċi, il-PFS medjana kienet ta' 9.79 xhur (95% CI: 8.28, 13.63) fil-grupp ta' serplulimab vs 5.72 xhur (95% CI: 5.22, 6.90) fil-grupp tal-plaċebo, b'HR stratifikat ta' 0.44 (95% CI: 0.32, 0.59). L-OS medjana kienet ta' 27.40 xahar (95% CI: 21.82, 31.41) fil-grupp ta' serplulimab vs 18.37 xahar (95% CI: 14.49, 21.26) fil-grupp tal-plaċebo, b'HR stratifikat ta' 0.62 (95% CI: 0.47, 0.82).

Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu (OSCC)

ASTRUM-007: Prova randomizzata ta' fażi III ta' terapija kombinata f'pazjenti b'karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu

L-effikaċja ta' serplulimab flimkien mal-kimoterapija ġiet investigata f'ASTRUM-007 (NCT03958890), studju multiċentriku, randomizzat, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo f'pazjenti b'karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu li ma tistax titneħħa, lokalment avvanzata, rikorrenti jew metastatika. Il-punti finali primarji doppji kienu s-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif evalwata minn Kumitat Indipendenti ta' Rieżami Radjoloġiku (IRRC) ibbażata fuq RECIST v1.1, u s-sopravivenza globali (OS) fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT, intent-to-treat). Il-punti finali sekondarji kienu jinkludu l-PFS kif evalwata mill-investigatur, ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u t-tul tar-rispons (DOR) kif evalwati mill-IRRC u mill-investigatur. Il-korsijiet ta' trattament tal-istudju kienu unblinded wara l-analiżi primarja.

Il-prova inkludiet pazjenti adulti (≥ 18 -il sena u ≤ 75 sena) b'karċinoma taċ-ċelloli skwamużi lokalment avvanzata, rikorrenti jew distantament metastatika (inkluż il-ġunzjoni gastroesofagali) dijanjostikata istoloġikament, u l-ebda terapija sistemika preċedenti għal rikorrenza jew metastasi. Il-pazjenti b'OSCC rikorrenti li kienu rċewew trattament neoagġuvanti/agġuvanti jew kimoradjuterapija jew radjuterapija kurattiva fl-istess hin setgħu jiġu inklużi jekk l-aħħar trattament kien aktar minn 6 xhur mir-rikaduta jew mill-progressjoni tal-marda. Il-pazjenti kienu meħtieġa jkollhom ≥ 1 leżjoni li tista' titkejjel skont RECIST 1.1 evalwata mill-IRRC, espressjoni pożittiva ta' PD-L1 b'CPS ≥ 1 abbażi tal-Kitt PD-L1 IHC 22C3 pharmDx u ECOG PS 0 jew 1. Pazjenti bi storja ta' perforazzjoni gastrointestinali u/jew fistuli fis-6 xhur qabel l-ewwel doża tal-prodott taht studju, b'mard awtoimmunitarji attiv, b'metastasi tas-CNS, jew bi trattament preċedenti b'antikorpi kontra PD-1 jew kontra PD-L1 kienu esklużi.

Total ta' 551 pazjent ġew irreġistrati u randomizzati (2:1) biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 10. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-livell ta' espressjoni ta' PD-L1 ($1 \leq \text{CPS} < 10$ kontra $\text{CPS} \geq 10$), l-età (≥ 65 sena kontra < 65 sena), u l-istat tat-tumur (lokalment avvanzat kontra metastasi distanti).

Tabella 10. Korsijiet ta' trattament ġol-vini

Regimen ta' trattament	Induzzjoni (Ċikli ta' 14-il jum)	Manutenzjoni (Ċikli ta' 14-il jum)
A	Serplulimab (3.0 mg/kg) ^a + cisplatin (50 mg/m ²) ^b + 5-fluorouracil (5-FU, 2400 mg/m ²) ^c	Serplulimab (3.0 mg/kg) ^a
B	Plaċebo + cisplatin (50 mg/m ²) ^b + 5-FU (2400 mg/m ²) ^c	Plaċebo

a. Serplulimab ngħata sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew sa sentejn.

b. Cisplatin ingħata sat-tlestija ta' 8 ċikli, jew mard progressiv jew tossiċità inaċċettabbli, skont liema seħħ l-ewwel.

c. 5-FU ngħata permezz ta' dripp kontinwu ġol-vini għal 44-48 siegħa f'kull ċiklu sat-tlestija ta' 12-il ċiklu jew mard progressiv jew tossiċità inaċċettabbli, skont liema seħħ l-ewwel.

Mill-551 pazjent irreġistrati, 343 (62.3%) kellhom tumuri li esprimew PD-L1 b' CPS ≥ 5 . Fost dawn it-343 pazjent, kollha kienu Asjatiċi. L-età medjana kienet ta' 64 sena (medda: 34-75) bi 48.4% tal-pazjenti jkollhom età ta' ≥ 65 sena. 85.7% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-puntegġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bazi kien 0 (26.2%) jew 1 (73.8%). 70.3% tal-pazjenti kienu CPS ≥ 10 . 14.0% tal-pazjenti kellhom mard lokalment avvanzat. 34.7% tal-pazjenti kienu rċewew trattament preċedenti kontra l-kanċer inkluż kirurgija, radjuterapija u terapija sistemika kontra l-kanċer qabel ma ġew irreġistrati f'dan l-istudju.

Fiz-żmien tal-qtugħ tal-analiżi interim fil-15 ta' April 2022, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta' segwitu tas-sopravivenza ta' 14.9 xahar. Għall-pazjenti kollha rreġistrati f'dan l-istudju, il-PFS medjana skont l-evalwazzjoni tal-IRRC skont RECIST 1.1 kienet ta' 5.8 (95% CI: 5.7, 6.9) xhur fil-

grupp ta' serplulimab u 5.3 (95% CI: 4.3, 5.6) xhur fil-grupp tal-placebo, rispettivament, b'HR stratifikat (95% CI) ta' 0.60 (0.48, 0.75). L-OS medjana kienet ta' 15.3 (95% CI: 14.0, 18.6) xahar fil-grupp ta' serplulimab u 11.8 (95% CI: 9.7, 14.0) xahar fil-grupp tal-placebo. L-HR stratifikat (95% CI) kien 0.68 (0.53, 0.87).

Analizi agġornata wara l-unblinding b' tul ta' segwitu itwal (medjan: 24.3 xahar) twettqet bid-data tal-qtugħ tad-9 ta' Jannar 2023 u wriet riżultati tal-effikaċja konsistenti mal-analiżi interim. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi agġornata (data tal-qtugħ tad-9 ta' Jannar 2023) għall-pazjenti b'CPS $\geq$ 5 huma miġbura fil-qosor f'Tabella 11. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS u għall-OS tal-analiżi agġornata f'pazjenti b'CPS $\geq$ 5 huma ppreżentati f'Figura 7 u f'Figura 8.

Tabella 11. Data tal-effikaċja fl-analiżi agġornata għall-pazjenti b'CPS $\geq$ 5 (data tal-qtugħ għad-data: id-9 ta' Jannar 2023)

		Grupp A (Serplulimab + cisplatin + 5-FU)	Grupp B (Plaċebo + cisplatin + 5-FU)
Numru ta' pazjenti		230	113
Punti finali primarji doppji			
PFS - IRRC skont RECIST 1.1	Numru ta' pazjenti b'avvenimenti, n (%)	154 (67.0%)	84 (74.3%)
	PFS medjana (95% CI) (xhur)	6.9 (5.7, 8.1)	5.3 (4.1, 5.8)
	Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.57 (0.43, 0.75)	
OS	Numru ta' pazjenti b'avvenimenti, n (%)	144 (62.6%)	89 (78.8%)
	OS medjana (95% CI) (xhur)	16.5 (13.8, 19.5)	10.7 (8.7, 13.9)
	Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.60 (0.46, 0.79)	
Punti finali sekondarji			
ORR ikkonferma ta	% (95% CI)	65.2% (58.7%, 71.4%)	39.8% (30.7%, 49.5%)

Figura 7. Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (RECIST 1.1) skont l-IRRC f'pazjenti b'puntegg CPS ≥ 5 fl-analizi agġornata (data tal-qtugħ għad-data: id-9 ta' Jannar 2023)

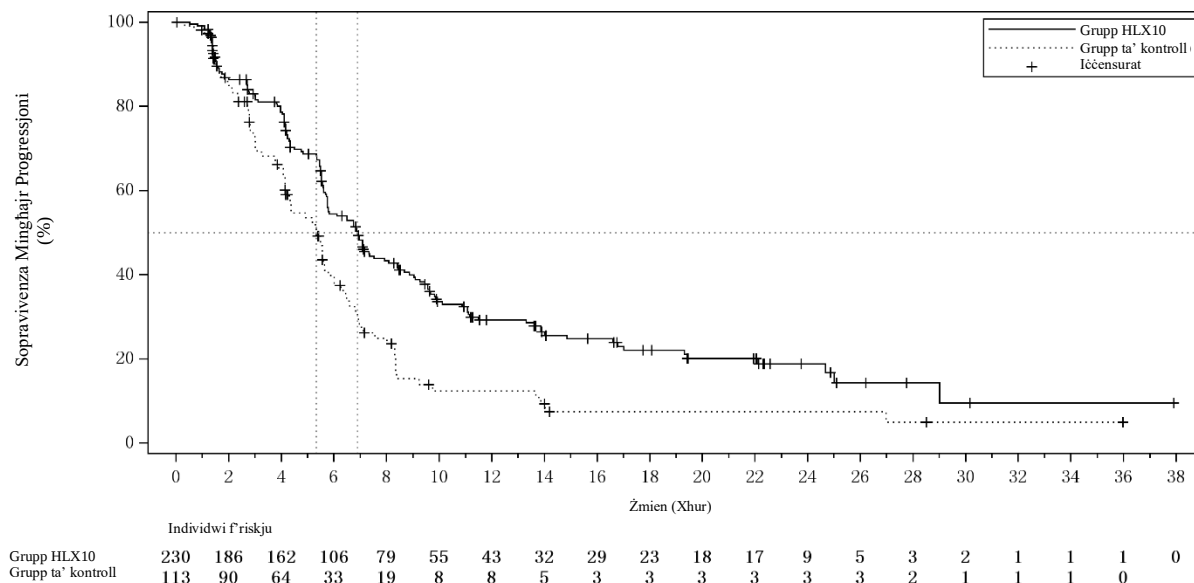
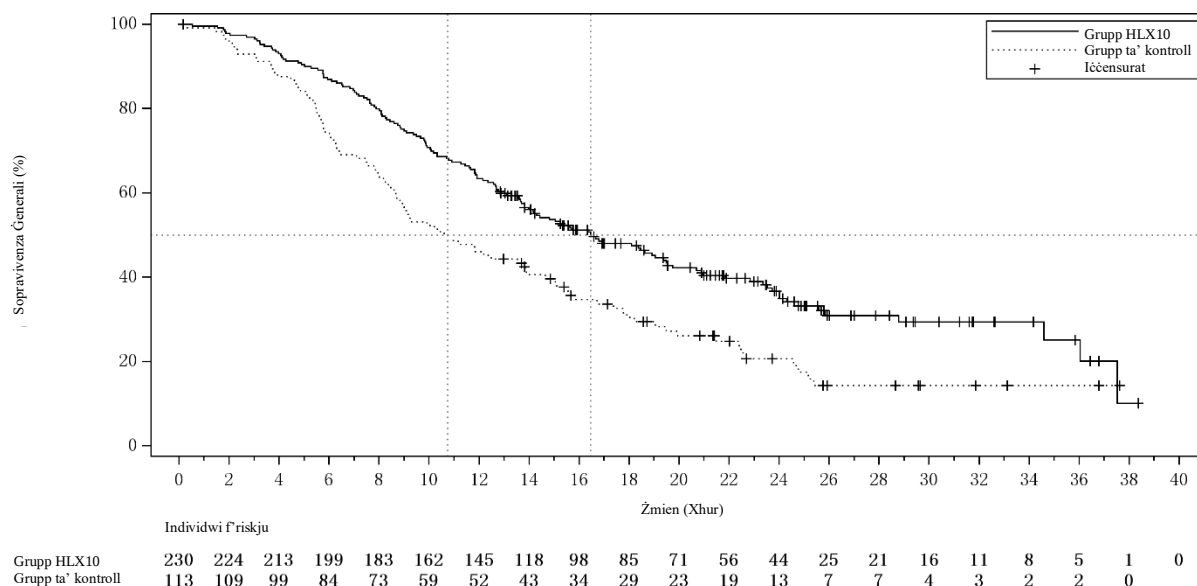


Figura 8. Kurva Kaplan-Meier ta' OS f'pazjenti b'CPS ≥ 5 fl-analizi agġornata (data tal-qtugħ għad-data: id-9 ta' Jannar 2023)



Immunogeniċità

L-immunogeniċità ta' serplulimab giet evalwata f'1 795 pazjent evalwabbli f'5 studji kliniċi b'dożi li varjaw minn 0.3 mg/kg kull ġimagħtejn (Q2W) sa 10 mg/kg Q2W, inklużi korsijiet approvati u proposti bħala monoterapija jew flimkien ma' agenti oħra kontra l-kanċer.

Mill-pazjenti evalwabbli, 82 (4.6%) pazjent irriżultaw pożittivi għal antikorpi kontra l-mediċina (ADAs) fi kwalunkwe vista, u 70 (3.9%) pazjent kellhom risponsi għal ADA li feġġet mit-trattament (TE-ADA), definita bħala mill-inqas pożittiv wieħed għal ADA wara l-linja bażi. Antikorpi newtralizzanti (NABs) kontra serplulimab instabu f'0.2% (3/1 795) tal-pazjenti.

Ma giet osservata ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq farmokoninetiċi, l-effikaċja jew is-sigurtà.

Pazjenti anzjani

Fil-provi ASTRUM-005, ASTRUM-002, ASTRUM-007 u ASTRUM-004, mill-1 343 pazjent fil-grupp ta' serplulimab fil-popolazzjoni ġenerali, 637 (47.4%) kienu ≥ 65 sena. L-ebda differenza ġenerali fl-effikaċja ma kienet osservata bejn pazjenti anzjani u pazjenti iżgħar. Id-*data* għall-pazjenti ≥ 75 sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat mill-obbligu li tissottometti r-riżultati ta' studji b'serplulimab fis-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika għal neoplażmi malinni (ħlief għat-tessut ematopojetiku u tal-limfojde) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' serplulimab giet investigata f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni (popPK) li inkludiet 2 110 pazjenti b'kanċers (inkluz OSCC, SCLC, NSCLC) u tipi oħra ta' kanċer solidu minn 11-il studju. Il-pazjenti rċewew serplulimab ġol-vina bħala monoterapija jew terapija kombinata fil-medda ta' doża ta' 0.3 sa 10 mg/kg Q2W, 4.5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W u 400 mg Q4W. Il-PK kien deskritt minn mudell b'żewġ kompartimenti bi tneħħija dipendenti fuq il-ħin (CL). Il-varjabbiltà interindividwali (koeffiċjent tal-varjazzjoni, CV) tvarja minn 16.3% sa 54.3%. Il-medjan (CV) osservat permezz ta' konċentrazzjoni fi stat stabbli jvarja minn 44.2 µg/mL (34.7%) sa 60.7 µg/mL (30.3%) fit-tipi tat-tumur kollha.

Assorbiment

Serplulimab jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini u għalhekk huwa immedjatament u kompletament bijodisponibbli. Rotot oħra ta' amministrazzjoni ma ġewx investigati.

Distribuzzjoni

Ibbażat fuq analizi popPK il-volum ta' distribuzzjoni ta' serplulimab huwa bejn wieħed u ieħor fil-medda ta' 6.17 L sa 6.46 L.

Bijotrasformazzjoni

Il-mogħdija metabolika ta' serplulimab ma gietx ikkaratterizzata. Serplulimab huwa mistenni li jiġi katabolizzat f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz ta' proċessi ġenerali ta' degradazzjoni tal-proteini.

Eliminazzjoni

Ibbażat fuq analizi popPK, it-tneħħija ta' serplulimab (CL) wara l-ewwel doża hija fil-medda ta' 0.171 L/jum sa 0.211 L/jum. It-tneħħija maż-żmien tonqos b'massimu ta' 8.8% (CV 34.1%) b'221 jum biex jintlaħaq nofs l-effett massimu. In-nofs ħajja fi stat stabbli hija fil-medda ta' 25.0-31.2 jum.

Linearità/non-linearità

Serplulimab wera farmakokinetiċi lineari fuq il-medda ta' doża ta' 0.3 sa 10 mg/kg Q2W (inkluzi doži ċatti ta' 200 mg Q2W, 300 mg Q3W u 400 mg Q4W) kemm wara doži singoli kif ukoll multipli.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma sarux studji dedikati f'popolazzjonijiet speċjali. Analizi popPK ssuġġeriet l-ebda differenza fit-tneħħija sistemika totali ta' serplulimab ibbażata fuq l-età (23-83 sena), ir-razza (n=265 Bojod u n=1 845 Asjatiku), u l-punteġġ tal-istat-tal-prestazzjoni ECOG (0 jew 1). It-tneħħija ta' Serplulimab żdied maż-żieda tal-piż tal-ġisem.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda effett tat-tneħħija tal-krejinina jew tal-krejinina (CRCL) (Cockcroft-Gault) ma nstab fuq serplulimab CL ibbażat fuq analizi popPK f'pazjenti b'mod ħafif (CRCL=60-89 ml/min; n=917), moderat (CRCL=30-59 ml/min; n=216), u sever (CRCL=15-29 ml/min; n=1) indeboliment renali, u funzjoni renali normali (CRCL ≥ 90 ml/min, n=973). M'hemmx biżżejjed dejta f'pazjenti b'indeboliment renali sever għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma nstab l-ebda effett ta' ALT, AST jew bilirubin totali fuq serplulimab CL ibbażat fuq analizi popPK f'pazjenti b'mod ħafif (bilirubina ≤ ULN u AST > ULN jew bilirubina > 1 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST; n=279) u moderat (bilirubina > 1.5 sa 3 × ULN u kwalunkwe AST n=4) indeboliment tal-fwied, u funzjoni epatika normali (bilirubina ≤ ULN u AST ≤ ULN; n=1 819). M'hemmx biżżejjed dejta f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ. Serplulimab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (bilirubina > 3 × ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doża-ripetuta

Fl-istudju dwar it-tossiċità b'doża-ripetuta f'xadini cynomolgus li ngħataw sa 31 ġimgħa, ġiet osservata inċidenza għolja ta' infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari perivaskulari relatata mal-farmakoloġija fil-plexus tal-korojda tal-moħħ b'100 mg/kg. Il-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL) fl-istudju dwar it-tossiċità ta' 31 ġimgħa kien 50 mg/kg/ġimgħa, li pproduċa espożizzjoni 36 darba (ikkalkulata b' AUC_{0-t}) l-espożizzjoni fil-bnedmin f'doża ta' 3 mg/kg kull ġimgħtejn .

Tossiċità riproduttiva

Ma sarux studji dwar it-tossiċità riproduttiva.

Il-mogħdija PD-1/PD-L1 hija mahsuba li hija involuta fiż-żamma tat-tolleranza għall-fetu matul it-tqala. L-imblokk tas-sinjalar PD-L1 intwera f'mudelli murini ta' tqala li jfixxkel it-tolleranza għall-fetu u li jirriżulta f'żieda fit-telf tal-fetu.

Żewġ antikorpi monoklonali kontra l-PD-L1 ġew evalwati fix-xadini cynomolgus għal toossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp u ntwerew li jikkawżaw twassil prematur, telf tal-fetu u mewt prematura tat-trabi meta ngħataw lil xadini tqal.

Għalhekk, ir-riskji potenzjali tal-għoti ta' serplulimab waqt it-tqala jinkludu rati akbar ta' abort jew twelid mejta. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, l-espożizzjoni tal-fetu għal serplulimab tista' żżid ir-riskju li tiżviluppa disturbi medjati mill-immunità jew li tbiddel ir-rispons immuni normali u disturbi medjati mill-immunità li ġew irrappurtati fil-ġrieden knockout PD-1.

Ġenotossiċità u karċinoġeniċità

Ma saru l-ebda studji biex jevalwaw il-potenzjal ġenotossiku jew karċinoġeniku ta' serplulimab.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium citrate (E331) (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium chloride
Mannitol (E421)
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibilità, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra, hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6. HETRONIFLY m'għandux jiġi infuż fl-istess hin fl-istess linja għol-vini ma' prodotti mediċinali oħra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin.

Soluzzjoni dilwita

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott, ladarba jiġi dilwit, għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffrizata. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet tal-ħażna waqt-l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'2°C sa 8°C. Din iż-żamma ta' 24 siegħa tista' tinkludi sa 6 sigħat f'temperatura ambjentali ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Jekk jiteksshu, il-kunjetti u/jew il-boroż għol-vini għandhom jithallew jaslu għat-temperatura tal-kamra qabel l-użu.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

Tiffriżax.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 ml ta' konċentrat f'kunnett tal-ħġieġ ċar tat-Tip I ta' 10 ml b'tapp tal-lastku tal-klorobutil u tappijiet ta' kombinazzjoni tal-aluminju-plastik li fihom 100 mg ta' serplulimab.

Pakkett ta' kunnett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni u amministrazzjoni

- L-immaniġġjar asettiku għandu jiġi żgurat waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni.
- Thawwadx il-kunjett.
- Ekwilibra l-kunjett għat-temperatura tal-kamra (f' 25°C jew inqas).
- Il-prodott għandu jiġi spezzjonat viżwalment għall-materja partikulata u t-telf tal-kulur qabel ma jingħata. Il-konċentrat huwa soluzzjoni bla kulur għal kemmxejn isfar, ċara għal kemmxejn opalexxenti. Armi l-kunjett jekk jiġu osservati partiċelli viżibbli.
- Ikkonferma d-doża tal-prodott u kkalkula l-volum meħtieġ ta' HETRONIFLY.

- Iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) li jikkorrispondi għall-volum ta' prodott infuż mill-borża ta' ġol-vini fil-mira bl-użu ta' siringa sterili u armi.
- Uża siringa biex tiġbed il-volum meħtieġ ta' HETRONIFLY mill-kunjett u injettah fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) biex thejji soluzzjoni dilwita b'firxa ta' konċentrazzjoni finali minn 1.0 mg/ml sa 8.0 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni ġentili.
- Amministra s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini billi tuża filtru in-line jew add-on sterili, mhux-piroġeniku, b'livell baxx-ta' proteini ta' 0.2 sa 5.0 µm.
- Issettja r-rata tal-infużjoni inizjali għal 100 ml fis-siegħa (25 qatra kull minuta hija rakkomandata). Ir-rata ta' infużjoni tista' tiġi aġġustata jekk isehħu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.2). Jekk ma jkun hemm l-ebda reazzjoni avversa relatata mal-infużjoni fl-ewwel infużjoni, it-tul ta' żmien ta' l-għoti sussegwenti jista' jitqassar għal 30 minuta ($\pm$ 10 minuti).
- Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott, ladarba jiġi dilwit, għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffriżata. Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen għal 24 siegħa f'2°C sa 8°C. Din iż-żamma ta' 24 siegħa tista' tinkludi sa 6 sigħat f'temperatura tal-kamra ($\leq$ 25°C). Jekk jitkessħu, il-kunjetti u/jew il-boroż ġol-vini għandhom jiġihallaw jaslu għat-temperatura tal-kamra qabel l-użu (ara sezzjoni 6.3).
- Fl-aħħar tal-infużjoni, it-tubu ta' l-infużjoni jitlaħlaħ b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) skont il-proċedura ta' operazzjoni ta' rutina tal-isptar.
- Tagħtix flimkien-prodotti mediċi oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- Sabiex titjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

Kwalunkwe prodott mediċinali mhux użat jew skart għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1870/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Frar 2025

10. DATA TAR-REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali hija disponibbli fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA ATTIVA BIJOLOĠIKA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHAL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA ATTIVA BIJOLOĠIKA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
(Building D) Block 1
No. 1289 Yishan Road
Distrett ta' Xuhui, Shanghai
Iċ-Ċina

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott

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

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

Il-fuljett tal-pakkett stampat tal-prodott mediċinali għandu jiddikjara l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali soġġett għal riċetta medika ristretta (ara l-Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, taqsima 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tal-PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista taht l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti ippubblikat fuq il-portal-tal-web Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jissottometti l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni.

D. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi ta' farmakovigilanza meħtieġa dettaljati fl-RMP miftiehem ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti miftiehma tal-RMP. Għandu jiġi sottomess RMP aġġornat:

- Fuq talba tal-Aġenzija Ewropea tal-Mediċini;

- Kull meta s-sistema ta' ġestjoni tar-riskju tigi modifikata, speċjalment bħala riżultat ta' informazzjoni ġdida li tkun riċevuta li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil ta' benefiċċju/riskju jew bħala riżultat ta' tragward importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju).

• **Miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju**

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn HETRONIFLY huwa kkummerċjalizzat, il-pazjenti/dawk li jiehdu ħsiebhom kollha li jużaw HETRONIFLY jigu pprovduti bil-materjal edukattiv tal-pazjent.

• **Kompożizzjoni tal-pakkett tal-materjal edukattiv:**

- Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott/fuljett tal-pakkett (se jiġi pprovdut volontarjament)
- Karta tal-pazjent

• **Riskji koperti mill-materjal edukattiv:**

- Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità
- Reazzjonijiet severi għall-infużjoni

Il-Materjal Edukattiv jinkludi informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, kif ukoll il-gwida għall-importanza tal-monitoraġġ tal-pazjent u l-ġestjoni klinika ta' dawn l-avvenimenti. Il-materjal se jitqassam lill-HCPs rilevanti bħala pakkett u l-pazjenti se jirċievu l-materjali tagħhom permezz tal-HCP.

ANNESS III
TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUN TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

HETRONIFLY 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
serplulimab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

ml wiehed ta' konċentrat fih 10 mg ta' serplulimab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium chloride, mannitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

100 mg/10 ml

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu gol-vini wara dilwizzjoni.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Thawwadx.

Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.

Tiffriżax.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1870/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI GHALL-PROVVISTA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ġustifikazzjoni biex ma jiġix inkluż il-Braille aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

Barcode 2D li jgħorr l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA LI JINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

HETRONIFLY 10 mg/ml konċentrat sterili
serplulimab
Użu IV wara dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg/10 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

HETRONIFLY 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni serplulimab

▼ Din il-medicina hija sogġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sikurezza. Tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem tas-sezzjoni 4 għal kif tirrapporta l-effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina għax fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn taqrah mill-ġdid.
- Huwa importanti li żżomm miegħek il-Karta tal-Pazjent waqt il-kura.
- Jekk għandek aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

X'fih dan il-fuljett

1. X'inhu HETRONIFLY u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata HETRONIFLY
3. Kif tinghata HETRONIFLY
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen HETRONIFLY
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu HETRONIFLY u għal xiex jintuża

HETRONIFLY huwa medicina tal-kanċer li fiha s-sustanza attiva serplulimab. Huwa antikorp monoklonali, tip ta' proteina li hija mfassla biex tagħraf u tehel ma' mira speċifika fil-ġisem imsejha riċettur tal-mewt programmata-1 (PD-1) li jinsab fuq il-wiċċ taċ-ċelluli T u B (tipi ta' ċelluli bojad tad-demm li jiffurmaw parti mill-immunità mis-sistema immuni, id-difiżi naturali tal-ġisem). Meta PD-1 jiġi attivat miċ-ċelloli tal-kanċer jista' jitfi l-attività taċ-ċelloli T. Billi jimblokka l-PD-1, HETRONIFLY ma jhallihx jitfi ċ-ċelluli T tiegħek li jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer.

HETRONIFLY jintuża biex jikkura adulti b'

- kanċer tal-pulmun ta' ċelluli żgħar ta' stadju estensiv (ES-SCLC) li ma ġiex ittrattat qabel.
- kanċer tal-pulmun mhux ta' ċelluli żgħar (NSCLC) li ma wera l-ebda bidla fil-ġeni msejha EGFR (epidermal growth factor receptor), ALK (anaplastic lymphoma kinase) jew ROS1 (c-ros oncogene 1).
- karċinoma tal-pulmun taċ-ċelluli skwamużi mhux żgħar li ma tistax titneħħa b'kirurgija, li hija lokalment avanzata jew li nfirxet f'partijiet oħra tal-ġisem.
- karċinoma ta' ċelluli skwamużi tal-esofagu (OSCC) li ma tistax titneħħa b'kirurgija jwq li nfirxet f'partijiet oħra tal-ġisem.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem HETRONIFLY jew għaliex din il-medicina ġiet preskritta għalik, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

HETRONIFLY se jinghata flimkien mal-kimoterapija. Huwa importanti li taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għall-kimoterapija speċifika li tista' tkun qed tirċievi. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-medicini.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata HETRONIFLY

M'ghandekx tinghata HETRONIFLY

Jekk inti allergiku għal serplulimab jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina.

Jekk m'intix ċert jekk inti allergiku, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata HETRONIFLY.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata HETRONIFLY jekk għandek:

- marda awtoimmuni (marda fejn is-sistema immunitarja tattakka ċ-ċelloli tagħha stess)
- problemi tal-fwied
- hsara fil-kliwi
- problemi fil-pulmun jew problemi tan-nifs
- kellu trapjant ta' organu
- kellu reazzjoni allergika għal medicini oħra tal-kancer li jahdmu bl-istess mod (terapiji ta' antikorpi monoklonali)

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata HETRONIFLY.

Meta tinghata HETRONIFLY jista' jkollok xi effetti sekondarji serji (Ara sezzjoni 4).

Jekk għandek xi wahda mill-kundizzjonijiet li ġejjin, ċempel jew ara lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicini oħra li jipprevjenu kumplikazzjonijiet aktar severi u biex jgħinuk tnaqqas is-sintomi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jdewwem id-doża li jmiss ta' HETRONIFLY jew iwaqqaf il-kura tiegħek b'HETRONIFLY.

Kellem lit-tabib tiegħek immedjament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- infjammazzjoni tal-pulmoni: is-sintomi jistgħu jinkludu sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar, qtugħ ta' nifs jew uġiġħ fis-sider
- infjammazzjoni tal-fwied u tal-kanali tal-bili: is-sintomi jistgħu jinkludu dardir jew rimettar, thossok inqas bil-ġuħ, uġiġħ fuq in-naha tal-lemin tal-istonku, sfurija tal-ġilda jew abjad tal-ghajnejn, nghan, awrina skura jew fsada jew tbenġil aktar faċilment min-normal
- infjammazzjoni tal-imsaren: is-sintomi jistgħu jinkludu dijarea jew movimenti tal-musrana aktar mis-soltu, jew ippurgar iswed, qatran jew li jwajhal mad-demmi jew mukus, uġiġħ qawwi fl-istonku jew sensitività
- infjammazzjoni tal-kliwi: is-sintomi jistgħu jinkludu tnaqqis fl-ammont ta' awrina li tgħaddi
- infjammazzjoni tal-ġilda: is-sintomi jistgħu jinkludu raxx, ħakk, infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew fuq uċuħ niedja oħra
- infjammazzjoni tal-glandoli (speċjalment it-tirojde, l-adrenali, il-pitwitarja u l-frixa): is-sintomi jistgħu jinkludu rata tal-qalb mgħagħla, gheja estrema, žieda fil-piż jew tnaqqis fil-piż, sturdament jew ħass ħazin, telf ta' xagħar, thossok kiesaħ, stitikezza, uġiġħ ta' ras li ma jmurx jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu, uġiġħ addominali, dardir u rimettar
- Dijabete tat-tip 1: is-sintomi jistgħu jinkludu zokkor għoli fid-demmi, thossok aktar bil-ġuħ jew għatx mis-soltu, tgħaddi l-awrina aktar spiss mis-soltu, nifs mgħagħel u profund, konfużjoni, jew riha helwa għan-nifs tiegħek, toghma helwa jew metallika f'ħalqek jew riha differenti għall-awrina jew għaraq tiegħek
- reazzjonijiet relatati mal-infużjoni: is-sintomi jistgħu jinkludu tkexkix ta' bard jew rogħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtugħ ta' nifs jew tharhir, sturdament jew deni
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb: is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, jew taħbit irregolari tal-qalb
- infjammazzjoni jew problemi tal-muskoli: is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fil-muskoli, jew dgħujfija fil-muskoli jew gheja rapida
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite): is-sintomi jistgħu jinkludu aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, deni, tertir, rimettar, konfużjoni u problemi tal-memorja

- infjammazzjoni tal-ġhajnejn, li tista' tinkludi bidliet fil-vista
- numru baxx ta' platelets: is-sintomi jistgħu jinkludu fsada (fsada mill-imnieher jew mill-ħanek) u/jew tbengil

Tfal u adolexxenti

HETRONIFLY mhux rakkomandat għal xi hadd taħt it-18-il sena. Dan għaliex m'hemm l-ebda informazzjoni dwar kemm taħdem tajjeb f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u HETRONIFLY

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini erbali u mediċini miksuba mingħajr riċetta.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini oħra li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek, eżempji jinkludu derivattivi tal-kortisone, bħal prednisone. Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-mod kif jaħdem HETRONIFLY. Madankollu, ladarba tkun ikkurat b'HETRONIFLY, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi biex tnaqqas l-effetti-sekondarji possibbli b'HETRONIFLY. Il-kortikosteroidi jistgħu wkoll jingħataw lilek qabel ma tirċievi HETRONIFLY flimkien ma' kimoterapija biex jipprevjenu u/jew jikkuraw dardir, rimettar, u effetti sekondarji oħra kkawżati mill-kimoterapija.

Tqala u-treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Tqala

M'għandekx tuża HETRONIFLY jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandax speċifikament.

HETRONIFLY jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-għuf tiegħek.

Treddigh

Mhux magħruf jekk serplulimab jgħaddix fil-halib tas-sider. Int u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu jekk għandekx-tredda' wara li tirċievi serplulimab.

Sewqan u użu ta' magni

HETRONIFLY jista' jikkawża għeja u reazzjonijiet avversi oħra. Issuqx jew tużax magni wara li tkun ingħatajt HETRONIFLY sakemm ma tkunx ċert li tħossok tajjeb.

HETRONIFLY fih is-sodju

Din il-mediċina fiha 22.5 mg ta' sodju (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull kunjett ta' 10 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 1.1 % tal-konsum massimu rakkomandat ta' kuljum tad-dieta ta' sodju għal adult.

HETRONIFLY fih polysorbate 80

Din il-mediċina fiha 2.0 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 10 ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif tingħata HETRONIFLY

HETRONIFLY se jingħatalek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza.

Id-doża rakkomandata ta' HETRONIFLY hija

- 4.5 mg għal kull kg tal-piż tal-gisem tiegħek kull 3 ġimgħat għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli żgħar ta' stadju estensiv.
- 3 mg għal kull kg tal-piż tal-gisem tiegħek kull ġimagħtejn għal karċinoma ta' ċelluli skwamużi tal-esofagu.

It-tabib tiegħek ser jagħtik HETRONIFLY permezz ta' infużjoni (dripp) fil-vina tiegħek. L-ewwel infużjoni tingħata fuq perjodu ta' madwar siegħa. L-infużjonijiet li jmiss jingħataw fuq perjodu ta' 30 minuta.

Jekk tiehu HETRONIFLY aktar milli suppost

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'serplulimab. Din il-mediċina tingħatalek minn professjonist b'esperjenza. Il-possibbiltà ta' doża eċċessiva hija baxxa. F'każ ta' doża eċċessiva, inti

tkun immonitorjat mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi. It-tabib tiegħek ser jibda trattament xieraq.

Jekk tifle appuntament biex tiehu HETRONIFLY

Huwa importanti hafna li ma titlifix doża ta' din il-medicina. Jekk taqbez appuntament, ċempel lit-tabib tiegħek minnufih biex terġa' tiskeda l-appuntament tiegħek.

Jekk tiegħaf tirċievi HETRONIFLY

It-twaqqif tal-kura jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx il-kura b'HETRONIFLY sakemm ma ddiskutejtx dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-kura tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Kun konxju ta' sintomi importanti ta' infjammazzjoni.

HETRONIFLY jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek u jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet ta' ġismek. Dan jista' jagħmel ħsara serja lil ġismek. Xi kundizzjonijiet infjammatorji jistgħu jkunu ta' theddida-għall-ħajja u jehtieġu kura jew irtirar ta' HETRONIFLY (ara sezzjoni 2).

Effetti sekondarji serji

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota xi whud mis-sintomi serji li ġejjin. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni serja, possibbilment fatali. Li tiehu kura medika minnufih jista' jgħin biex dawn il-problemi ma jkomplux jiggravaw.

- infjammazzjoni tal-pulmuni (komuni): is-sintomi jistgħu jinkludu sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar, qtugħ ta' nifs jew uġiġh fis-sider
- infjammazzjoni tal-fwied u tal-kanali tal-bili (komuni): is-sintomi jistgħu jinkludu dardir jew rimettar, thossok inqas bil-ġuħ, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija tal-ġilda jew abjad tal-ghajnejn, nġhas, awrina skura jew fsada jew tbengi aktar faċilment min-normal
- infjammazzjoni tal-imsaren (mhux komuni): is-sintomi jistgħu jinkludu dijarea jew movimenti tal-musrana aktar mis-soltu, jew ippurgar iswed, qatran jew li jwahaħal mad-demmm jew mukus, uġiġh qawwi fl-istonku jew sensittività
- infjammazzjoni tal-frixa (mhux komuni): is-sintomi jistgħu jinkludu
- uġiġh addominali, dardir u rimettar
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mhux komuni): is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, jew taħbit irregolari tal-qalb
- *myasthenia gravis* u sindromi mijastenici (rari): sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskoli u għeja malajr

Effetti sekondarji oħra

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin li ġew irrappurtati fi provi klinici b'pazjenti li qed jirċievu HETRONIFLY flimkien ma' kimoterapija:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkoċiti, newtrofili, limfoċiti), ċelluli ħomor tad-demmm (anemija) jew plejtlits (tromboċitopenja)
- attività mnaqqsa tal-glandola tat-tirojde (jista' jikkawża għeja jew zieda fil-piż) jew attività tal-glandola tat-tirojde attiva żżejjed
- testijiet tad-demmm li juru livelli għoljin ta' glukozju (iperglicemija jew dijabete mellitus tat-tip 1)
- testijiet tad-demmm li juru livelli għoljin ta' aċidu uriku (iperuricemija) jew lipidi (iperlipidemija)

- testijiet tad-demmm li juru livelli anormali ta' elettroliti (potassju, sodju, kalċju, manjesju, fosfat, jew klorur)
- testijiet tad-demmm li juru livelli baxxi ta' proteina (ipoproteinemija)
- tnaqqis fl-aptit
- telf ta' piż
- problemi biex torqod
- ritmu anormali tal-qalb
- sogħla
- uġiġh fis-sider
- dardir
- stitikezza
- dijarea
- rimettar
- żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fid-demmm (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase)
- raxx
- telf ta' xagħar
- uġiġh fil-muskoli u l-għadam
- proteina fl-awrina
- deni
- dgħjufija
- livell oġhla ta' creatinine fid-demmm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni tal-passaġġ urinarju
- infezzjoni tal-pajp tan-nifs jew tal-passaġġ respiratorju
- infezzjoni tal-ġilda
- test tal-funzjoni tal-koagulazzjoni anormali
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (granuloċiti)
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm bid-deni
- reazzjoni relatata mal-infużjoni
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde
- tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali
- livell baxx taz-zokkor fid-demmm
- sturdament, uġiġh ta' ras, disturb tas-sensazzjoni (paresteżija), ħsara lis-sistema nervuża periferali li tikkawża tnefnim
- ritmu kardijaku regolari li fih il-qalb tħabbat aktar malajr min-normal, taħbit tal-qalb bil-mod, difetti fil-konduzzjoni, insuffiċjenza tal-qalb, livell oġhla ta' troponin, ħsara mijokardijaka
- pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa, infjammazzjoni tal-vini tad-demmm
- qtugħ ta' nifs, għoqda tad-demmm (normalment minn vina fir-riġel) li timxi lejn il-pulmun u timblokka arterja, diffikultà biex titkellem
- infjammazzjoni tal-mukoża tal-ħalq, indiġestjoni, diffikultà biex tibra', distensjoni jew uġiġh addominali, disturb gastrointestinali, ħalq xott, infjammazzjoni tal-istonku
- żieda fil-livell ta' gamma glutamyltransferase fid-demmm
- żieda fil-bilirubin fid-demmm (prodott tat-tkissir tal-emoglobina)
- ħakk, infjammazzjoni tal-ġilda
- ċelluli homor tad-demmm pożittivi fl-awrina, korrimment renali
- żieda fil-livell ta' urea fid-demmm
- skumdità ġenerali, nefħa
- żieda fil-livell ta' alkaline phosphatase, mijoglobina, creatine phosphokinase, jew amylase fid-demmm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- infezzjoni severa

- reazzjoni anafilattika
- test anormali tal-funzjoni tat-tirojde, disturb iehor tat-tirojde, infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-mohħ, tnaqqis fl-attività tal-glandola paratirojde
- lipoproteina anormali fid-demmm
- thoss kollox idur bik, infjammazzjoni tal-mohħ, newrotossicità, puplesija fil-mohħ, tibdil fit-toghma tal-ikel, indeboliment tal-memorja
- vista mċajpra, infjammazzjoni tal-kornea jew tal-konguntiva
- tnaqqis fil-fluss tad-demmm lejn il-muskolu tal-qalb (iskemija mijokardijaka), ġabra ta' fluwidu fil-perikardju
- għoqda tad-demmm fil-vini
- il-pulmun ma jkunx jista' jossigena d-demmm
- fsada ġingivali, infjammazzjoni tal-esofagu, ulċera fl-istonku
- pigmentazzjoni irregolari tal-ġilda, irqajja' hoxnin, xi kultant bil-qoxra, b'bidliet fil-kulur, ġilda xotta, għaraq eċċessiva
- infjammazzjoni tal-ġog
- zieda fil-frekwenza li biha tgħaddi l-awrina, diffikultà biex tgħaddi l-awrina
- tkexxix ta' bard

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- infezzjoni tal-istonku u tal-musrana, infezzjoni tal-mohħ u tal-kisja tal-mohħ ikkawżata mill-virus tal-herpes simplex
- infjammazzjoni tal-glandola limfatika
- attività tal-glandola adrenali attiva żżejjed
- insuffiċjenza motorja
- kundizzjoni fejn il-muskoli jiddgħajfu u jgħejjew faċilment (*myasthenia gravis* u sindrome mijasteniku)
- infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite)
- mard tal-muskolu tal-qalb marda tal-ġilda severa u possibilment fatali kkaratterizzata minn infafet, tqaxxir jew fsada fi kwalunkwe parti tal-ġilda tiegħek (inklużi ix-xufftejn, l-għajnejn, il-ħalqek, l-imnieher, il-ġenitali, l-idejn jew is-saqajn) b'raxx jew mingħajru (nekrolizi epidermali tossika)
- zieda fil-livell ta' lipase fid-demmm

Rappurtar ta' effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta l-effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata fl-[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex ttiprovdi aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen HETRONIFLY

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ (2°C sa 8°C).

Tiffriżax.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-prodott, ladarba jiġi dilwit, għandu jintuża immedjatament. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffrizata. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita ntweriet li hija stabbli għal 24 siegħa fi frigġ (2°C sa 8°C), li jista' jinkludi sa 6 sigħat f'temperatura ambjentali (f'25°C jew inqas).

Tużax din il-medicina jekk tinnota frak vizibbli.

Tarmi l-ebda medicina mal-ilma tad-dranagħ jew mal-iskart domestiku. Il-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek se jarmi kwalunkwe medicina li m'għadhiex tintuża. Dawn il-miżuri se jgħinu biex jipproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih HETRONIFLY

Is-sustanza attiva hija serplulimab.

Kull ml ta' konċentrat fih 10 mg ta' serplulimab. Kunjett wieħed ta' 10 ml fih 100 mg ta' serplulimab.

Is-sustanzi l-oħra huma citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium chloride (Ara sezzjoni 2: HETRONIFLY fih sodju), mannitol, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

Id-dehra ta' HETRONIFLY u l-kontenut tal-pakkett

HETRONIFLY huwa konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni gol-vini, li huwa fornut f'kunjett tal-ħgiegħ b'tapp tal-gomma. Il-kunjett fih 10 mg/ml ta' serplulimab. Il-konċentrat huwa likwidu bla kulur għal kemxejn isfar, ċar għal kemxejn opalexxenti. Kull kartuna fiha kunjett 1.

Detentur ta' Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Dan il-fuljett għe rivedut l-aħħar fi

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Preparazzjoni u amministrazzjoni tal-infużjoni

L-immaniġġjar asettiku għandu jiġi żgurat waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni.

- Thawwadx il-kunjett.
- Ekwilibra l-kunjett għat-temperatura tal-kamra (f'25°C jew inqas).

- Il-prodott għandu jiġi spezzjonat viżwalment għall-materja partikulata u t-telf tal-kulur qabel ma jingħata. Il-konċentrat huwa soluzzjoni bla kulur għal kemxejn isfar, ċara għal kemxejn opalexxenti. Armi l-kunjett jekk il-partiċelli viżibbli tiġi osservata.
- Ikkonferma d-doża tal-prodott u kkalkula l-volum meħtieġ ta' HETRONIFLY.
- Iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) li jikkorrispondi għall-volum tal-prodott infuż mill-borża ta' ġol-vini fil-mira bl-użu ta' siringa sterili u armi.
- Uża siringa biex tiġbed il-volum meħtieġ ta' HETRONIFLY mill-kunjett u injettah fis-soluzzjoni għall-injezzjoni tal-klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'firxa ta' konċentrazzjoni finali minn 1.0 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni ġentili.
- Amministra s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini billi tuża filtru in-line jew add-on sterili, mhux piroġeniku, b'livell baxx ta' proteini ta' 0.2 sa 5.0 µm.
- Issettja r-rata tal-infużjoni inizjali għal 100 ml fis-siegħa (25 qatra kull minuta hija rakkomandata). Ir-rata ta' infużjoni tista' tiġi aġġustata jekk isehħu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Jekk ma jkun hemm l-ebda reazzjoni avversa relatata mal-infużjoni fl-ewwel infużjoni, it-tul ta' żmien tal-ġhoti sussegwenti jista' jitqassar għal 30 minuta (± 10 minuti).
- Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott, ladarba jiġi dilwit, għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tiġi ffriżata. Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen għal 24 siegħa f'2°C sa 8°C. Din iż-żamma ta' 24 siegħa tista' tinkludi sa 6 sigħat f'temperatura tal-kamra (≤25°C). Jekk jitkesshu, il-kunjetti u/jew il-boroż ġol-vini għandhom jithallew jaslu għat-temperatura tal-kamra qabel l-użu.
- Fl-aħħar tal-infużjoni, it-tubu tal-infużjoni jitlaħlaħ b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) skont il-proċedura ta' operazzjoni ta' rutina tal-isptar.
- Tagħtix flimkien-prodotti mediċi oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- Sabiex titjieb it-traċċabbilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

Kwalunkwe prodott mediċinali mhux użat jew skart għandu jintrema skont ir-rekwiziti lokali.