

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

HETRONIFLY 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 10 mg serplulimab.
Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 100 mg serplulimab.

Serplulimab er et humanisert antistoff (IgG4/kappa-isotype med stabiliserende sekvensendring i hengselregionen) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 0,98 mmol (22,5 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende oppløsning, pH 5,2–5,8, osmolalitet på ca. 280–340 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

HETRONIFLY i kombinasjon med karboplatin og etoposid er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med omfattende småcellet lungekreft (ES-SCLC).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av kreft.

Dosering

Den anbefalte dosen er 4,5 mg/kg serplulimab hver 3. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Doseutsettelse eller seponering (se også pkt. 4.4)

Doseøkning eller -reduksjon av HETRONIFLY anbefales ikke. Tilbakeholdelse eller seponering av dosen kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Tilbakeholdelse av dosen i opptil 12 uker for tolerabilitet er akseptabelt (se pkt. 4.4).

Serplulimab skal holdes tilbake eller seponeres for å håndtere bivirkninger som beskrevet i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalte behandlingsmodifikasjoner

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon[#]
Immunrelatert lungesykdom	Grad 2	Hold tilbake inntil bivirkningene bedres eller forbedres til grad 1
	Grad 3 eller 4 eller tilbakevendende grad 2	Seponer permanent
Kolitt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake inntil bivirkningene bedres eller forbedres til grad 1
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer permanent
Hepatitt	Grad 2 med ASAT eller ALAT > 3 til 5 ganger ULN, eller total bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN	Hold tilbake inntil bivirkningene bedres eller forbedres til grad 1
	Grad 3 eller 4 med ASAT eller ALAT > 5 ganger ULN eller total bilirubin > 3 ganger ULN	Seponer permanent
Nefritt og nyredysfunksjon	Grad 2 økning av serumkreatinin	Hold tilbake inntil bivirkningene bedres eller forbedres til grad 1
	Grad 3 eller 4 økning av serumkreatinin	Seponer permanent
Endokrinopatii	Symptomatisk Grad 2 eller 3 hypotyreose, Grad 2 eller 3 hypertyreose, Grad 2 eller 3 hypofysitt, Grad 2 binyreinsuffisiens, Grad 3 hyperglykemi eller diabetes mellitus type 1	Hold tilbake til symptomene forsvinner og behandlingen med kortikosteroider er fullført. Behandlingen skal fortsette sammen med hormonsubstitusjonsbehandling så lenge ingen symptomer er til stede
	Grad 4 hypotyreose Grad 4 hypertyreose Grad 4 hypofysitt Grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens Grad 4 hyperglykemi	Seponer permanent
Bivirkninger i huden	Grad 3	Hold tilbake inntil bivirkningene bedres eller forbedres til grad 1
	Grad 4 Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Seponer permanent
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 3 eller 4 økning av serumalamyse eller -lipase Grad 2 eller 3 pankreatitt Grad 2 myokarditt* Grad 2 eller 3 andre immunmedierte bivirkninger forekom for første gang Grad 3 redusert antall blodplater (trombocytopeni) eller antall hvite blodceller	Hold tilbake inntil bivirkningene bedres eller forbedres til grad 1
	Grad 4 pankreatitt eller tilbakevendende pankreatitt av enhver grad Grad 3 eller 4 myokarditt Grad 3 eller 4 encefalitt Grad 4 andre immunrelaterte bivirkninger forekom for første gang	Seponer permanent

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon [#]
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3 redusert antall blodplater (trombocytopeni) eller antall hvite blodceller	
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 2	Halver infusjonshastigheten eller avbryt. Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen har opphørt
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent

Merk: Toksisitetsgrader er i samsvar med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

ALAT: alanin-aminotransferase, ASAT: aspartat-aminotransferase, ULN: øvre normalgrense.

[#]: Serplulimab må seponeres permanent ved enhver grad 3 immunrelatert bivirkning som kommer tilbake og ved enhver grad 4 immunmedierte bivirkninger, bortsett fra endokrinopater som kontrolleres med hormonsubstitusjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

*: Sikkerheten ved gjentatt behandling med serplulimab hos pasienter som opplevde immunrelatert myokarditt er ikke klar.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett (CRCL = 60–89 ml/min) eller moderat (CRCL = 30–59 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data og ingen doseringsanbefalinger kan bli utført for pasienter med alvorlig (CRCL = 15–29 ml/min) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett ($BIL \leq ULN$ og $ASAT > ULN$ eller $BIL > 1$ til $1,5 \times ULN$ og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for doseringsanbefalinger hos pasienter med moderat ($BIL > 1,5$ til $3 \times ULN$ og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon, og ingen data er tilgjengelig for alvorlig ($BIL > 3 \times ULN$ og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon. Ingen doseanbefalinger kan bli utført for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. (Se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke serplulimab i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen småcellet lungekreft.

Administrasjonsmåte

HETRONIFLY er til intravenøs bruk.

Den innledende infusjonshastigheten skal settes til opptil 100 ml per time. Hvis den første infusjonen tolereres godt, kan alle påfølgende infusjoner forkortes til 30 minutter (± 10 minutter).

Når det administreres i kombinasjon med kjemoterapi, skal HETRONIFLY gis først, etterfulgt av kjemoterapi samme dag. Bruk separate infusjonsposser til hver infusjon.

HETRONIFLY må ikke administreres som intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

Den totale dosen med HETRONIFLY som er nødvendig skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om fortynning og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Immunrelaterte bivirkninger

Immunrelaterte bivirkninger, inkludert alvorlige og fatale tilfeller, har forekommet hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). De fleste immunrelaterte bivirkningene som oppsto under behandlingen var reversible og ble håndtert ved å holde tilbake behandling, administrering av kortikosteroider og/eller støttebehandling (se pkt. 4.2). Immunrelaterte bivirkninger har også forekommet opptil 3,6 måneder etter siste dose. Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett kroppssystem kan forekomme samtidig.

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger skal adekvat evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker sikres. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen, skal behandlingen holdes tilbake og kortikosteroid administreres. For de fleste grad 2 og noen spesifikke grad 3 eller 4 immunrelaterte bivirkninger, skal administreringen holdes tilbake til restitusjon eller forbedring til grad 1. Serplulimab må seponeres permanent ved alle grad 4 og noen spesifikke grad 3 immunrelaterte bivirkninger. For grad 3, 4 og noen spesifikke grad 2 immunrelaterte bivirkninger (f.eks. immunrelatert pneumonitt, immunrelatert myokarditt), skal kortikosteroid (1–2 mg/kg/dag med prednison eller tilsvarende) og andre symptomatiske behandlinger gis i henhold til de kliniske symptomene til restitusjon eller forbedring til grad 1. Ved forbedring til grad ≤ 1 skal nedtrapping av kortikosteroider startes og fortsette i minst 1 måned. Rask nedtrapping kan føre til forverring eller tilbakefall av bivirkningen. Ikke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling (f.eks. infliksimab) skal legges til hvis det er forverring eller ingen forbedring til tross for bruk av kortikosteroider.

Immunrelatert lungesykdom

Immunrelatert pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får HETRONIFLY (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelatert pneumonitt som radiografiske endringer (f.eks. fokale mattglassfortetninger, ujevne filtrater), dyspné og hypoksi. Mistanke om immunrelatert pneumonitt skal bekreftes med radiografisk bildediagnostikk, og andre årsaker utelukkes. For behandlingsmodifikasjon, se pkt. 4.2.

Immunrelatert kolitt

Immunrelatert kolitt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelatert kolitt, som magesmerter, diaré, slim eller blod i avføringen. Infeksjon og annen sykdomsrelatert etiologi skal utelukkes. For behandlingsmodifikasjon, se pkt. 4.2. Den potensielle risikoen for gastrointestinal perforasjon skal tas i betraktning og bekreftes med radiografisk bildediagnostikk og/eller endoskopi om nødvendig.

Immunrelatert hepatitt

Immunrelatert hepatitt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes regelmessig (hver måned) for endringer i leverfunksjon og kliniske tegn og symptomer på immunrelatert hepatitt, som økning i transaminaser og total bilirubin. Infeksjon og sykdomsrelatert etiologi skal utelukkes. Hyppigheten av leverfunksjonstester skal økes hvis immunrelatert hepatitt oppstår. For behandlingsmodifikasjon, se pkt. 4.2.

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes regelmessig (hver måned) for endringer i nyrefunksjon og kliniske tegn og symptomer på immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon. Hyppigheten av nyrefunksjonstester skal økes hvis immunrelatert nefritt oppstår. De fleste pasienter har asymptomatisk økning i serumkreatinin. Sykdomsrelatert etiologi skal utelukkes. For behandlingsmodifikasjon, se pkt. 4.2.

Immunrelaterte endokrinopatii

Sykdommer i skjoldbruskkjertelen

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen, inkludert hypertyreose, hypotyreose og tyreoiditt er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for endringer i skjoldbruskkjertelfunksjon og kliniske tegn og symptomer på forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen. Ved grad 2 eller 3 symptomatisk hypotyreose skal serplulimab holdes tilbake og substitusjon av skjoldbruskkjertelhormoner startes ved behov. Ved grad 2 eller 3 symptomatisk hypertyreose skal serplulimab holdes tilbake og legemidler med tyreoidaantistoffer startes ved behov. Ved mistanke om akutt betennelse i skjoldbruskkjertelen skal serplulimab holdes tilbake og hormonbehandling startes. Behandlingen kan gjenopptas når symptomene på hypotyreose eller hypertyreose er under kontroll, og skjoldbruskkjertelfunksjonen er forbedret. Ved livstruende hypertyreose eller hypotyreose må serplulimab seponeres permanent. Skjoldbruskkjertelfunksjonen skal overvåkes kontinuerlig for å sikre egnet hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2).

Sykdommer i hypofysen

Hypofysitt er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hypofysitt, og andre årsaker skal utelukkes. Ved grad 2 eller 3 symptomatisk hypofysitt skal serplulimab holdes tilbake og hormonsubstitusjon startes ved behov. Ved mistanke om akutt hypofysitt skal kortikosteroider startes. Ved livstruende grad 4 hypofysitt må serplulimab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Binyreinsuffisiens

Binyreinsuffisiens er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer, og andre årsaker skal utelukkes. Ved grad 2 binyreinsuffisiens skal serplulimab holdes tilbake og hormonsubstitusjon startes ved behov. Ved livstruende grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens må serplulimab seponeres permanent. Binyrefunksjon og hormonnivåer skal overvåkes kontinuerlig for å sikre egnet hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2).

Hyperglykemi

Hyperglykemi eller diabetes mellitus type 1 er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for blodglukosenivåer og relaterte kliniske tegn og symptomer. Insulinsubstitusjonsbehandling skal startes etter behov. Ved diabetes mellitus type 1 med dårlig blodglukosekontroll skal serplulimab holdes tilbake og insulinsubstitusjonsbehandling startes inntil symptomene bedres. Ved livstruende grad 4 diabetes type 1 må serplulimab seponeres permanent. Blodglukosenivåene skal overvåkes kontinuerlig for å sikre egnet insulinsubstitusjon (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte bivirkninger i huden

Immunrelaterte bivirkninger i huden er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Ved grad 1 eller 2 utslett kan serplulimab fortsettes, og symptomatisk behandling eller lokal kortikosteroidbehandling kan gis. Ved grad 3 utslett skal serplulimab holdes tilbake, og symptomatisk behandling eller lokal kortikosteroidbehandling skal gis. Ved grad 4 utslett, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN), skal serplulimab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Immunrelatert pankreatitt

Immunrelatert pankreatitt, inkludert økning i nivåer av serumamylase og -lipase og fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for endringer i serumlipase og -amylase (i begynnelsen av behandlingen, regelmessig under behandlingen og som indisert basert på klinisk evaluering) og kliniske tegn og symptomer på pankreatitt. Serplulimab skal holdes tilbake ved grad 3 eller 4 økning i nivåer av serumamylase- eller lipase og grad 2 eller 3 pankreatitt. Ved grad 4 pankreatitt eller tilbakevendende pankreatitt, uansett grad, skal serplulimab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Immunrelatert myokarditt

Immunrelatert myokarditt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får serplulimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på myokarditt. Mistanke om immunmediert myokarditt skal bekreftes med myokardenzymundersøkelser, og andre årsaker utelukkes. Ved grad 2 myokarditt skal serplulimab holdes tilbake, og kortikosteroidbehandling skal gis. Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med serplulimab hos pasienter som tidligere har opplevd immunrelatert myokarditt er uklar. En tverrfaglig diskusjon anbefales før behandling med serplulimab gjenopptas hos pasienter med tidligere grad 2 myokarditt, og avgjørelsen bør baseres på ulike kliniske faktorer, inkludert grad av bedring av hjertet, onkologisk respons på behandlingen, tilgjengelighet av alternativ onkologisk behandling og prognose. Ved grad 3 eller 4 myokarditt må serplulimab seponeres permanent og kortikosteroidbehandling skal startes. Når myokarditt er diagnostisert, skal serplulimab holdes tilbake eller seponeres permanent. Myokardenzymene og hjertefunksjon skal overvåkes nøye for enhver grad av myokarditt (se pkt. 4.2).

Immunrelatert uveitt

Hvis uveitt og andre immunmedierte bivirkninger oppstår samtidig, som Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, skal systemiske kortikosteroider gis for å forhindre permanent blindhet.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Tatt i betraktning virkningsmekanismen til serplulimab, kan andre potensielle immunrelaterte bivirkninger forekomme. Andre fatale og livstruende immunmedierte bivirkninger er observert hos pasienter behandlet med serplulimab i kliniske studier på tvers av doser og tumortyper: trombocytopeni, akutt koronarsyndrom, hjerteinfarkt og immunmediert encefalitt (se pkt. 4.8). Ved mistanke om andre immunrelaterte bivirkninger bør adekvat evaluering utføres for å bekrefte etiologi og utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkninger, skal serplulimab holdes tilbake for grad 2 eller 3 immunrelaterte bivirkninger som oppstår for første gang. Ved tilbakevendende grad 3 immunrelaterte bivirkninger (unntatt endokrinopati) og grad 4 immunrelaterte bivirkninger, må serplulimab seponeres permanent. Kortikosteroider kan startes som klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er rapportert hos pasienter som får serplulimab. Pasienter skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner. Pasienter med grad 1 infusjonsrelaterte reaksjoner kan fortsette administreringen under nøye overvåking.

Infusjonshastigheten skal reduseres eller behandlingen skal avbrytes hos pasienter med grad 2 infusjonsrelaterte reaksjoner. Antipyretika og antihistaminer kan vurderes. Behandling med serplulimab kan gjenopptas under nøye overvåkning når grad 2 infusjonsrelaterte reaksjoner er under kontroll. Ved grad ≥ 3 infusjonsrelaterte reaksjoner skal infusjonen stoppes umiddelbart, behandlingen seponeres permanent og egnet behandling gis (se pkt. 4.2).

Pasienter som er ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: tidligere aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom, pasienter med aktiv tuberkulose eller hepatitt B- eller C- eller HIV-infeksjon eller pasienter som har fått levende, svekket virus-vaksine innen 28 dager før administrering av serplulimab, pasienter med en aktiv infeksjon som krever systemisk antiinfeksjonsbehandling innen 14 dager før den første dosen, tidligere pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, pasienter med aktive hjernemetastaser, tidligere signifikant kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjerteinfarkt innen et halvt år), tidligere overfølsomhet overfor et annet monoklonalt antistoff, systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før behandling med serplulimab.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,98 mmol (eller 22,5 mg) natrium per 10 ml hetteglass, tilsvarende 1,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen.

Pasientkort

Forskrivende lege må diskutere risikoen ved behandling med serplulimab med pasienten. Pasienten får pasientkortet med hver resept.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Siden monoklonale antistoffer ikke metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)-enzymer eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer, forventes det ikke at hemming eller induksjon av disse enzymene av legemidler som administreres samtidig vil påvirke farmakokinetikken til HETRONIFLY.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før oppstart med serplulimab skal unngås på grunn av deres potensielle interferens med farmakodynamisk aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes til å behandle immunrelaterte bivirkninger etter oppstart av serplulimab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter siste dose med serplulimab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av serplulimab hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist at hemming av PD 1-veien forårsaker embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Humant IgG er kjent for å krysse placentabarrieren og serplulimab er et IgG4. Derfor har det potensial til å bli overført fra moren til det utviklende fosteret. Serplulimab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om serplulimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Humant IgG er kjent for å skilles ut i morsmelk i løpet av de første dagene etter fødselen, og synker snart til lave konsentrasjoner. En risiko for barnet som ammes kan derfor ikke utelukkes i denne korte perioden. Etterpå kan serplulimab benyttes under amming hvis det er klinisk behov for det.

Fertilitet

Studier for å evaluere fertilitet er ikke utført. Effekten av serplulimab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Serplulimab har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av potensielle bivirkninger som fatigue (se pkt. 4.8), skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner inntil de er sikre på at serplulimab ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av serplulimab i kombinasjon med kjemoterapi er basert på data fra 389 pasienter med ES-SCLC. De vanligste bivirkningene var nøytropeni (82,8 %), leukopeni (74,0 %), anemi (72,8 %), trombocytopeni (56,0 %), alopesi (54,2 %), kvalme (36,2 %), hyperlipidemi (32,1 %), nedsatt appetitt (28,3 %), hypoproteinemi (25,4 %) og hyponatremi (25,4 %).

De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 var nøytropeni (65,3 %), leukopeni (33,7 %), trombocytopeni (23,1 %), anemi (19,8 %), hyponatremi (10,0 %) og lymfopeni (5,1 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var trombocytopeni (9,3 %), nøytropeni (7,7 %), leukopeni (6,7 %), pneumoni (3,3 %) og hyperglykemi eller diabetes mellitus (2,3 %).

De vanligste immunrelaterte bivirkningene var hypotyreose (13,1 %), hypertyreose (10,8 %), immunrelaterte bivirkninger i huden (7,5 %), unormal leverfunksjon (4,1 %), immunrelatert lungesykdom (3,1 %), anemi (2,8 %), malaise (2,1 %), hyperglykemi eller diabetes mellitus (1,8 %), immunrelatert kolitt (1,8 %) og redusert blodplattetall (1,5 %).

Serplulimab ble seponert på grunn av bivirkninger hos 5,4 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og opplevd etter markedsføring er ført opp etter organklasser og frekvens (se tabell 2). Med mindre annet er angitt, er frekvensen av bivirkninger basert på alle bivirkningsfrekvenser identifisert i ASTRUM 005, hvor 389 pasienter ble eksponert for serplulimab i kombinasjon med kjemoterapi i en medianvarighet på 22 uker. Se pkt. 5.1 for informasjon om de viktigste karakteristika for pasienter i den kliniske hovedstudien.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2. Bivirkninger hos pasienter behandlet med HETRONIFLY* i ASTRUM-005

Serplulimab med karboplatin og etoposid	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	pneumoni ^a
Vanlige	urinveisinfeksjon ^b , luftveisinfeksjon ^c
Mindre vanlige	septisk sjokk, infeksjon i huden, infeksiøs enteritt, leppeinfeksjon, herpetisk meningoencefalitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, lymfopeni
Vanlige	unormal koagulasjonsfunksjonstest ^d , granulocytopeni
Mindre vanlige	lymfadenitt
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon ^e
Mindre vanlige	anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige	hypotyreose ^f , hypertyreose, hyperglykemi eller diabetes mellitus ^g
Vanlige	unormal tyreoidfunksjonstest ^h , tyreoiditt ⁱ
Mindre vanlige	binyreinsuffisiens ^j , andre forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen ^k , hyperadrenokortisisme ^l , hypofysitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	hyperlipidemi, nedsatt appetitt, hypoproteinemi, hyperurikemi, elektrolyttforstyrrelser ^m
Vanlige	vekttap, hypoglykemi
Mindre vanlige	unormale lipoproteiner
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati ⁿ
Mindre vanlige	immunmediert encefalitt ^o , vertigo, nevrotoksisitet, motorisk dysfunksjon
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	tåkesyn
Hjertesykdommer	
Svært vanlige	arytmi ^p
Vanlige	sinustakykardi, ledningsdefekter ^q , sinusbradykardi, hjertesvikt ^r , økning i N-terminalt prohormon for hjernens natriuretiske peptid
Mindre vanlige	kardiomyopati ^s , myokardiskemi, perikardeffusjon, økning i myokardnekrosemarkør, myokarditt
Karsykdommer	
Vanlige	hypertensjon, vaskulitt ^t

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	hoste
Vanlige	pneumonitt ^u , dyspné, brystmerter
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	kvalme, forstoppelse, magesmerter, diaré, oppkast
Vanlige	dysfagi, flatulens, gastrointestinal lidelse ^v , stomatitt, dyspepsi
Mindre vanlige	munntørhet, enteritt ^w , gastritt, immunmediert pankreatitt, gingivalblødning
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige	økning i alaninaminotransferase, økning i aspartataminotransferase, økning i gamma-glutamyltransferase
Vanlige	hyperbilirubinemi, leverskade ^x
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	utslett ^y , alopeci
Vanlige	kløe, dermatitt ^z , hyperhidrose
Mindre vanlige	pigmenteringsforstyrrelse, psoriasis, tørr hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^{aa}
Vanlige	artralgi, smerter i ekstremiteter, ubehag i muskler og skjelett ^{bb}
Mindre vanlige	autoimmun myositt, leddgikt
Ikke kjent	myositt ^{cc}
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	økning i urea i blod, protein i urinen, hematuri, nyreskade ^{dd} , økning i kreatinin i blodet, glykosuri, hvite blodceller i urinen er positive
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	pyreksi, asteni
Vanlige	fatigue, malaise, ødem ^{ee}
Mindre vanlige	frysninger
Undersøkelser	
Svært vanlige	økt alkalisk fosfatase i blodet
Vanlige	økning i myoglobinblod, økning i kreatinfosfokinase i blod, økning i troponin

* Bivirkningsfrekvensene presentert i tabell 2 kan ikke fullt ut tilskrives HETRONIFLY alene, men kan inneholde bidrag fra den underliggende sykdommen eller fra andre legemidler brukt i en kombinasjon.

Følgende begreper representerer en gruppe relaterte hendelser som beskriver en medisinsk tilstand i stedet for en enkelt hendelse:

- Inkluderer pneumoni, pneumoni forårsaket av sopp.
- Inkluderer urinveisinfeksjon, asymptomatisk bakteriuri.
- Inkluderer øvre luftveisinfeksjon, faryngotonsillitt, tonsillitt.
- Inkluderer forlenget aktivert partiell tromboplastintid, aktivert partiell tromboplastintid, forkortet aktivert partiell tromboplastintid, redusert internasjonal normalisert ratio, økt protrombinnivå.
- Inkluderer legemiddelhypersensitivitet, infusjonsrelatert reaksjon.
- Inkluderer hypotyreose, økt tyreoidestimulerende hormon i blodet, redusert fritt thyroksin, sentral hypotyreose, redusert trijodtyronin.

- g. Inkluderer hyperglykemi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, økt ketonlegeme i blodet, nedsatt glukosetoleranse, ketoacidose.
 - h. Inkluderer redusert tyreoidestimulerende hormon i blodet, forhøyet trijodtyronin, anti-tyreoidaantistoff er positivt, økt tyreoglobulin, økt tyroksin.
 - i. Inkluderer forstyrrelse i skjoldbruskkjertelen, tyreoiditt.
 - j. Inkluderer binyreinsuffisiens, redusert kortisol.
 - k. Inkluderer euthyroid sick syndrome, unormal ultralyd av skjoldbruskkjertel.
 - l. Inkluderer økt kortisol, hyperadrenokortisisme.
 - m. Inkluderer hyponatremi, hypokalsemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hypofosfatemi, hypokloremi, hyperfosfatemi, hyperkalemi, hypermagnesemi, hyperkalsemi.
 - n. Inkluderer perifer nevropati, perifer sensomotorisk nevropati, immunmediert nevropati **.
 - o. Inkluderer immunmediert encefalitt, autoimmun encefalitt.
 - p. Inkluderer supraventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, arytmi, ventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær arytmi, atrieflimmer, atriekardi, bradyarytmi, tidlig repolariseringssyndrom, ventrikulær arytmi, forlenget QT-elektrokardiogram, unormal elektrokardiogramrepolarisering, unormal elektrokardiogram-T-bølge.
 - q. Inkluderer atrioventrikulær blokk av første grad, høyre grenblokkbunt, forlengelse av atrieledningstid, venstre grenblokkbunt, defekt intraventrikulær ledning.
 - r. Inkluderer hjertesvikt, akutt hjertesvikt, svikt i venstre ventrikel.
 - s. Inkluderer kardiomyopati, metabolsk kardiomyopati.
 - t. Inkluderer flebitt, overfladisk flebitt.
 - u. Inkluderer immunmediert lungesykdom, pneumonitt, interstitiell lungesykdom.
 - v. Inkluderer gastrointestinal blødning, gastrointestinal lidelse, nedre gastrointestinal blødning.
 - w. Inkluderer enteritt, immunmediert enterokolitt **.
 - x. Inkluderer unormal leverfunksjon, legemiddelindusert leverskade, leverskade, immunmediert hepatitt, immunmediert leversykdom **, leversvikt **.
 - y. Inkluderer utslett, makulopapuløst utslett, eksem, legemiddelutbrudd, erytem, hudtoksisitet.
 - z. Inkluderer autoimmun dermatitt, dermatitt, allergisk dermatitt, bulløs dermatitt, seboreisk dermatitt.
 - aa. Inkluderer ryggsmarter, myalgi, muskel- og skjelettsmerter i brystet, rygggradssmerter, nakkesmerter.
 - bb. Inkluderer muskelsvakhet, ubehag i muskler og skjelett.
 - cc. Inkluderer myositt **, immunmediert myositt **.
 - dd. Inkluderer akutt nyreskade, nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, nyreskade.
 - ee. Inkluderer ansiktsødem, perifert ødem, perifer hevelse, hevelse, hevelse i ansiktet.
- ** Hendelse etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Serplulimab er forbundet med immunrelaterte bivirkninger. Data for følgende immunrelaterte bivirkninger er basert på 1172 pasienter som fikk serplulimab som monoterapi (n = 263) eller i kombinasjon med andre legemidler (n = 909) over åtte doser (0,3, 1, 3, 10 mg/kg hver 2. uke, 4,5 mg/kg hver 3. uke, 200 mg hver 2. uke, 300 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 4. uke) i åtte kliniske studier. Retningslinjene for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunrelatert lungesykdom

Immunrelatert lungesykdom forekom hos 3,5 % av pasientene, inkludert grad 3, 4 eller 5 hos henholdsvis 0,9 %, 0,1 % og 0,3 % av pasientene. Median tid til debut var 3,25 måneder (område: 0,03–34,53 måneder). Median varighet var 1,91 måneder (område: 0,26–13,34 måneder). 1,6 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Immunrelatert lungesykdom førte til seponering hos 1,0 % av pasientene.

Immunrelatert kolitt

Immunrelatert kolitt forekom hos 2,4 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,6 % av pasientene og grad 5 hos 0,1 % av pasientene. Mediantid til debut var 3,01 måneder (område: 0,03–20,11 måneder). Medianvarighet var 0,43 måneder (område: 0,03–4,40 måneder). 0,5 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Immunrelatert kolitt førte til seponering hos 0,3 % av pasientene.

Immunrelatert hepatitt

Hepatitt forekom hos 0,7 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,3 % av pasientene, grad 4 hos 0,2 % av pasientene og grad 5 hos 0,2 % av pasientene. Mediantid til debut var 2,48 måneder (område: 0,43–6,60 måneder). Medianvarighet var 0,95 måneder (område: 0,53–1,51 måneder). 0,2 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Hepatitt førte til seponering hos 0,3 % av pasientene. Unormal leverfunksjon forekom hos 4,5 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 1,0 % av pasientene. Mediantid til debut var 1,51 måneder (område: 0,07–29,73 måneder). Medianvarighet var 1,41 måneder (område: 0,26–17,54 måneder). 0,3 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Unormal leverfunksjon førte til seponering hos 0,3 % av pasientene.

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon forekom hos 2,4 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,3 % av pasientene og grad 4 hos 0,1 % av pasientene. Mediantid til debut var 2,78 måneder (område: 0,23–17,28 måneder). Medianvarighet var 1,12 måneder (område: 0,13–5,32 måneder). 0,2 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon førte til seponering hos 0,2 % av pasientene.

Immunrelaterte endokrinopatii

Hypotyreose

Hypotyreose forekom hos 11,2 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,1 % av pasientene. Mediantid til debut var 3,84 måneder (område: 0,62–34,10 måneder). Medianvarighet var 2,76 måneder (område: 0,53–7,49 måneder). 5,9 % av pasientene fikk substitusjonsbehandling med skjoldbruskkjertelhormon. Ingen pasienter fikk seponert serplulimab på grunn av hypotyreose.

Hypertyreose

Hypertyreose forekom hos 6,3 % av pasientene, og det var ingen grad ≥ 3 av hypertyreose. Mediantid til debut var 1,79 måneder (område: 0,69–31,18 måneder). Medianvarighet var 1,41 måneder (område: 0,07–4,21 måneder). Ingen pasienter fikk seponert serplulimab på grunn av hypertyreose.

Tyreoiditt

Tyreoiditt forekom hos 0,7 % av pasientene, og det var ingen grad ≥ 3 av tyreoiditt. Mediantid til debut var 5,65 måneder (område: 1,94–13,50 måneder). Medianvarighet var 5,93 måneder (område: 0,56–11,30 måneder). 0,2 % av pasientene fikk substitusjonsbehandling med skjoldbruskkjertelhormon. Ingen pasienter fikk seponert serplulimab på grunn av tyreoiditt.

Binyrelidelser

Binyrelidelser forekom hos 0,3 % av pasientene, som alle var grad 2. Mediantid til debut var 5,78 måneder (område: 5,75–6,93 måneder). Ingen pasienter fikk seponert serplulimab på grunn av binyrelidelser.

Sykdommer i hypofysen

Sykdommer i hypofysen forekom hos 0,9 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,2 % av pasientene. Mediantid til debut var 6,97 måneder (område: 1,41–20,53 måneder). Medianvarighet var 2,43 måneder. 0,3 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Sykdommer i hypofysen førte til seponering hos 0,2 % av pasientene.

Diabetes mellitus / hyperglykemi

Diabetes mellitus / hyperglykemi forekom hos 1,0 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,5 % av pasientene og grad 4 hos 0,1 % av pasientene. Mediantid til debut var 4,09 måneder (område: 0,69–11,10 måneder). Medianvarighet var 2,96 måneder. 0,6 % av pasientene fikk substitusjonsbehandling med insulin. Diabetes mellitus / hyperglykemi førte til seponering hos 0,1 % av pasientene.

Immunrelaterte bivirkninger i huden

Immunrelaterte bivirkninger i huden forekom hos 8,7 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,8 % av pasientene. Mediantid til debut var 2,10 måneder (område: 0,03–30,52 måneder). Medianvarighet var 0,82 måneder (område: 0,07–12,39 måneder). 1,4 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Immunrelaterte bivirkninger i huden førte til seponering hos 0,4 % av pasientene.

Immunrelatert pankreatitt

Immunrelatert pankreatitt forekom hos 1,1 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,3 % av pasientene, grad 4 hos 0,2 % av pasientene og grad 5 hos 0,1 % av pasientene. Mediantid til debut var 2,30 måneder (område: 0,23–12,42 måneder). Medianvarighet var 0,76 måneder (område: 0,16–10,12 måneder). 0,2 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Immunrelatert pankreatitt førte til seponering hos 0,2 % av pasientene.

Immunrelatert myokarditt

Immunrelatert myokarditt forekom hos 0,6 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,2 % av pasientene og grad 5 hos 0,1 % av pasientene. Mediantid til debut var 1,87 måneder (område: 0,26–25,36 måneder). Medianvarighet var 0,89 måneder (område: 0,72–4,57 måneder). 0,3 % av pasientene fikk kortikosteroidbehandling med høye doser. Immunrelatert myokarditt førte til seponering hos 0,2 % av pasientene.

Immunrelatert uveitt

Immunrelatert uveitt forekom hos 0,1 % av pasientene, som var grad 1. Tid til debut var 6,90 måneder. Varigheten av immunrelatert uveitt var 1,35 måneder. Hendelsen gikk over for pasienten.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Andre klinisk signifikante immunrelaterte bivirkninger som ble rapportert hos pasienter som fikk serplulimab var som følger. Alvorlige eller fatale tilfeller er rapportert for noen av disse bivirkningene.

Blod og lymfatiske organer: anemi, leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni.

Nevrologisk: svimmelhet, immunmediert encefalitt, perifer nevropati.

Øyesykdommer: tåkesyn.

Hjerte/kar: akutt koronarsyndrom, hjerteinfarkt, akutt hjertesvikt, kardiotoxisitet, økt troponin.

Respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: dyspné, kronisk obstruktiv lungesykdom, respirasjonssvikt.

Gastrointestinalt: munnsår, oppkast, proktitt.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: asteni, fatigue, pyreksi.

Annet: panikkklidelse, tinnitus, akutt kolangitt, sepsis, redusert kortisol, økt alkalisk fosfatase i blodet, elektrolyttforstyrrelser.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner forekom hos 1,4 % av pasientene, inkludert grad 3 hos 0,2 % av pasientene og grad 4 hos 0,1 % av pasientene. Mediantid til debut var 1,02 måneder (område: 0,03–9,86 måneder). Medianvarighet var 0,07 måneder (område: 0,03–0,53 måneder). Ingen pasienter fikk seponert serplulimab på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner.

Unormale laboratorieverdier

Andelen pasienter som opplevde et skifte fra utgangsverdi til grad ≥ 3 unormale laboratorieverdier var som følger: 0,6 % for redusert blodplatetall, 0,4 % for redusert nøytrofiltall, 0,3 % for økt kreatinfosfokinase i blod, 0,2 % for redusert antall hvite blodceller, 0,1 % for økt laktatdehydrogenase i blodet og 0,1 % for økt kolesterol i blodet.

Eldre

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet ble rapportert for eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter. Data for pasienter ≥ 75 år er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering må pasientene overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling må igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoffkonjugater, PD-1/PD-L1 (programmert celledød-1/dødsligand 1)-hemmere
ATC-kode: L01FF12.

Virkningsmekanisme

Serplulimab (HLX10) er et humanisert monoklonalt IgG4-antistoff som binder seg til den programmerte celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celleimmunresponser. PD-1-engasjement med ligandene PD-L1 og PD-L2, som uttrykkes i antigenpresenterende celler og kan uttrykkes av tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, resulterer i hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Serplulimab potenserer T-celleresponser, inkludert antitumorresponser, gjennom blokkering av PD-1-binding til PD-L1- og PD-L2-ligander.

PD-1-reseptorokkupasjonen av perifere T-celler og interleukin-2 (IL-2)-frigjøringssevne in vitro ble undersøkt i fase 1-forsøket med 29 kinesiske pasienter med fremskreden solid tumor som ble injisert med enkeltdoser og gjentatte doser (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) serplulimab. Resultatet viste at serplulimab stabilt kunne opprettholde metningstilstanden for reseptorens okkupasjon og vedvarende funksjonell blokkering ved dosen fra 0,3 mg/kg til 10 mg/kg med intervaller hver 2. uke.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av serplulimab i kombinasjon med kjemoterapi (karboplatin pluss etoposid) for førstelinjebehandling av ES-SCLC ble evaluert i ASTRUM-005-forsøket (NCT04063163), en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, multiregional klinisk studie. Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Sekundære effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) vurdert av uavhengig radiologisk vurderingskomité (IRRC) og utprøver basert på RECIST 1.1. Analyse for det primære endepunktet ble utført ved måned 25 og 33 fra starten av den kliniske studien. Studiens behandlingsregimer var ikke blindet etter den primære analysen.

Forsøket inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med ES-SCLC (i henhold til stadiesystemet til Veterans Administration Lung Study Group [VALG]) som ikke hadde blitt behandlet med systemisk behandling og med en ECOG-funksjonsstatusscore på 0 eller 1. Pasienter ble ekskludert dersom de hadde aktive eller ubehandlede metastaser i sentralnervesystemet, aktiv autoimmun sykdom, administrering av systemiske immunsuppressive legemidler innen 14 dager før første dose.

Totalt 585 pasienter ble inkludert og randomisert (2:1) til å få et av behandlingsregimene beskrevet i tabell 3. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-uttrykksnivå (negativ: tumorproporsjonsscore [TPS] < 1 %, positiv: TPS ≥ 1%, eller ikke evaluerbar / ikke tilgjengelig, målt ved PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-settet), hjernemetastase (ja kontra nei) og alder (≥ 65 år kontra < 65 år).

Tabell 3. Intravenøse behandlingsregimer

Behandlingsregime	Induksjon (Fire 21-dagerssykluser)	Vedlikehold (21-dagerssykluser)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + karboplatin (AUC = 5, opptil 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + karboplatin (AUC = 5, opptil 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab ble administrert inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

b. Karboplatin og etoposid ble administrert til 4 sykluser var fullført, eller progressiv sykdom eller uakseptabel toksisitet, avhengig av hva som inntraff først.

c. Etoposid ble administrert på dag 1, 2 og 3 i hver syklus.

Karakteristika ved utgangsverdi var balansert mellom behandlingsarmene. Blant de registrerte pasientene var 68,5 % asiatiske (401 pasienter), og 31,5 % var ikke-asiatiske (184 pasienter), som alle var hvite. Medianalder 62 år (område: 28–83) med 39,3 % av pasientene ≥ 65 år og 1,9 % av pasientene ≥ 75 år. 82,2 % av pasientene var menn. Baseline ECOG-ytelsesstatusscore var 0 (17,6 %) eller 1 (82,4 %). 16,9 % av pasientene var PD-L1-positive (TPS ≥ 1 %). 13,3% av pasientene hadde en historikk med hjernemetastaser.

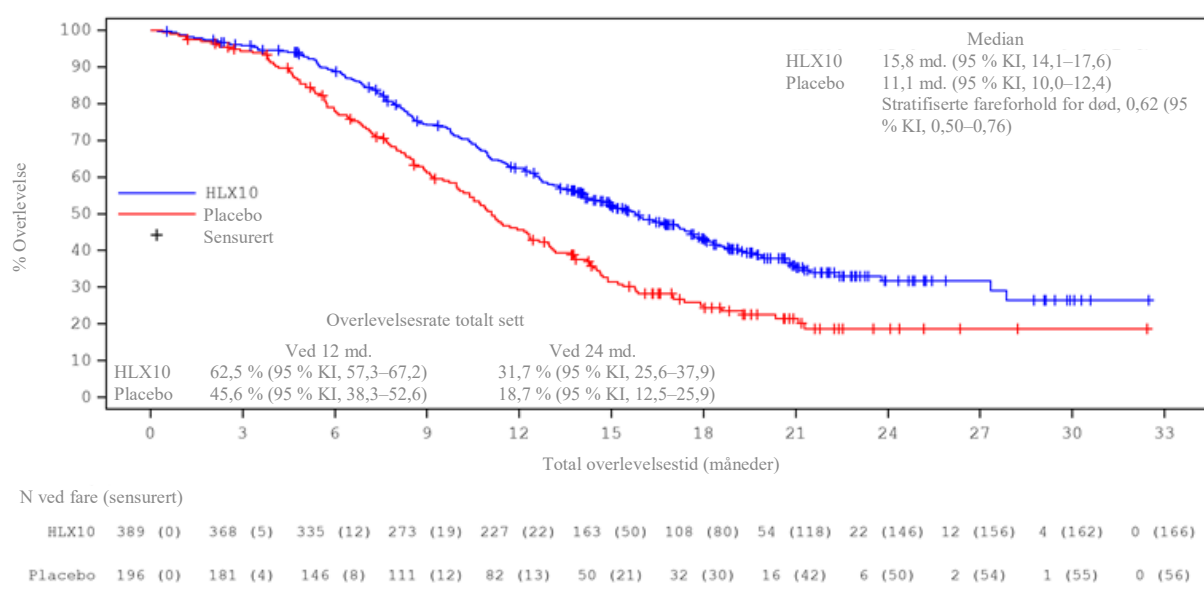
På tidspunktet for interimanalysen som ble avbrutt 22. oktober 2021 da 66 % av forhåndsdefinerte OS-hendelser var observert (definerte ca. 226, faktiske 246 OS-hendelser), hadde pasientene en median-oppfølgningstid for overlevelse på 12,3 måneder. OS-, PFS- og ORR-resultatene fra interimanalysen er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4. Effektdata ved primær analyse (dato for avslutning av data: 22. oktober 2021)

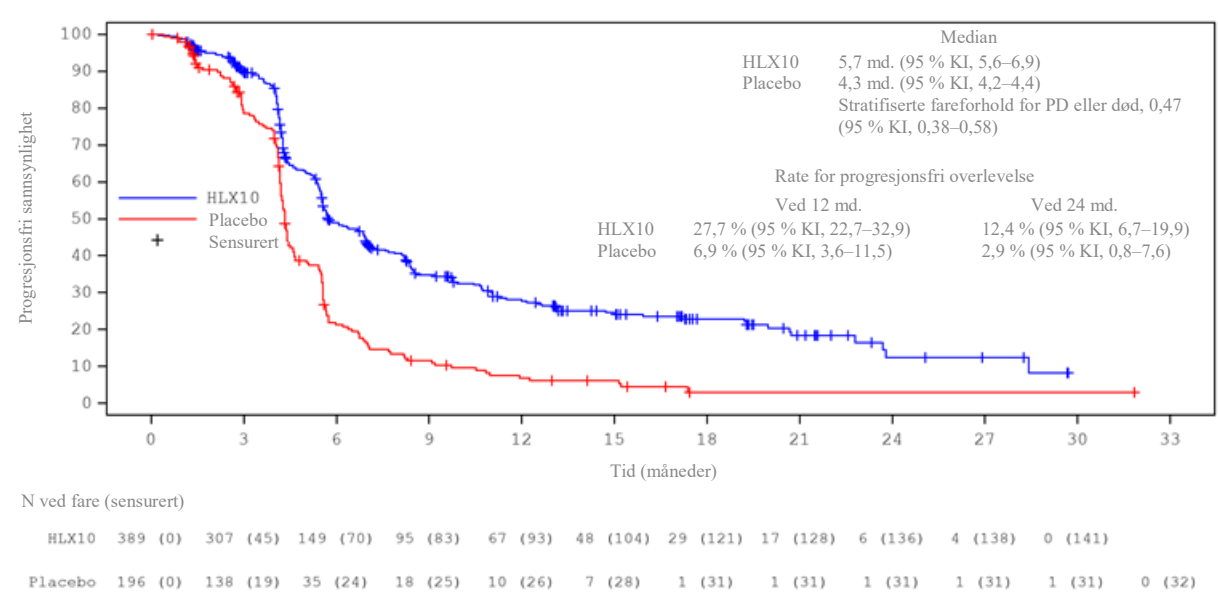
		Arm A (Serplulimab + karboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + karboplatin + etoposid)
Antall pasienter		389	196
Primært endepunkt			
OS	Antall pasienter med hendelser, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Median-OS (måneder)	15,4	10,9
	Fareforhold (95 % KI)	0,63 (0,49–0,82)	
	p-verdi	< 0,001	
Sekundære endepunkter			
PFS -IRRC per RECIST 1.1	Median-PFS (måneder)	5,7	4,3
	Fareforhold (95 % KI)	0,48 (0,38–0,59)	
Bekreftet ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
Median DOR	Måneder (95 % KI)	5,8 (5,2–7,5)	4,1 (3,0–4,2)

Oppdatert analyse etter avblinding med lengre oppfølgingstid (median: 19,7 måneder) var utført innen fristen 13. juni 2022 da 100 % av forhåndsdefinerte OS-hendelser var observert (definerte ca. 342, faktiske 363 OS-hendelser). Median-OS var 15,8 måneder i serplulimab-gruppen og 11,1 måneder i placebogruppen. Stratifisert HR (95 % KI) var 0,62 (0,50, 0,76). Median-PFS ved IRRC-vurdering per RECIST 1.1 var henholdsvis 5,7 måneder og 4,3 måneder, med stratifisert HR (95 % KI) på 0,47 (0,38, 0,58). Effekteresultatene av den endelige analysen var konsistente med den primære analysen. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS av endelig analyse er presentert i figur 1 og 2.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurven for OS i total populasjon ved oppdatert analyse (ITT) (dato for avslutning av data: 13. juni 2022)



Figur 2. Kaplan Meier-kurven for PFS (RECIST 1.1) av IRRC i total populasjon ved oppdatert analyse (ITT) (dato for avslutning av data: 13. juni 2022)



Immunogenisitet

Immunogenisiteten til serplulimab ble evaluert hos 389 pasienter behandlet med serplulimab 4,5 mg/kg Q3W i ASTRUM-005-studien. Syv pasienter (1,8 %) var ADA-positive ved ethvert besøk, hvorav 6 pasienter (1,5 %) var positive for behandlingsrelatert ADA, definert som minst ett ADA-positivt resultat etter baseline.

I doseøkings- og doseutvidelsesstudien HLX10-001 ble ADA observert hos 13 av 66 pasienter (19,7 %).

Nøytraliserende antistoffer ble ikke observert i noen av nøkkelstudiene. Ingen bevis for ADA-påvirkning på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet ble observert. Dataene er imidlertid fortsatt begrenset.

Eldre pasienter

I ASTRUM-005-forsøket var 153 (39,3 %) av de 389 pasientene i serplulimab-gruppen i den totale populasjonen ≥ 65 år. Ingen generelle forskjeller i effekt ble observert mellom eldre pasienter og yngre pasienter.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med serplulimab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved lungekreft (småcellet og ikke-småcellet lungekreft) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til serplulimab er undersøkt i en populasjonsfarmakokinetisk (popPK) analyse som inkluderte 1144 pasienter med lungekreft (inkludert ES-SCLC) og andre solide kreftyper fra 8 studier. Pasientene fikk serplulimab intravenøst som monoterapi eller kombinasjonsbehandling i doseområdet 0,3 til 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W og 400 mg Q4W. PK ble beskrevet ved en toromsmodell med tidsavhengig clearance (CL). Interindividuell variabilitet

(variasjonskoeffisient, CV) i base-CL og sentralt distribusjonsvolum (V_c) var 25,8 % og 15,4 %. Gjennomsnittlig (CV) observert bunnkonsentrasjon ved steady state i ASTRUM-005-studien var 62,5 µg/ml (36,3 %).

Absorpsjon

Serplulimab administreres ved intravenøs infusjon og er derfor umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig. Andre administrasjonsveier er ikke utredet.

Distribusjon

Basert på en popPK-analyse er distribusjonsvolumet for serplulimab ca. 5,73 liter.

Biotransformasjon

Metabolismeveien til serplulimab er ikke karakterisert. Serplulimab forventes å bli katabolisert til små peptider og aminosyrer ved generelle proteinnedbrytningsprosesser.

Eliminasjon

Basert på en popPK-analyse er clearance av serplulimab (CL) 0,225 l/dag etter første dose. Clearance reduseres over tid med maksimalt 30,5 % (CV 26,3 %) med 106 dager for å halvere maksimal effekt. Halveringstiden ved stabil tilstand er omtrent 24,3 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Serplulimab utviste lineær farmakokinetikk i doseområdet 0,3 til 10 mg/kg Q2W (inkludert flate doser på 200 mg Q2W, 300 mg Q3W and 400 mg Q4W) både etter enkle og gjentatte doser.

Spesielle populasjoner

Ingen dedikerte studier er utført på spesielle populasjoner. En popPK-analyse antydte ingen forskjell i total systemisk clearance av serplulimab basert på alder (23–83 år), etnisk opprinnelse ($n = 247$ hvite og $n = 895$ asiater) og ECOG-ytelsesstatusscore (0 eller 1). Serplulimab-clearance økte med økende kroppsvekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen effekt av kreatinin- eller kreatininklaring (CRCL) (Cockcroft-Gault) ble funnet for serplulimab CL basert på en popPK-analyse hos pasienter med lett (CRCL = 60–89 ml/min, $n = 448$), moderat (CRCL = 30–59 ml/min, $n = 102$) og alvorlig (CRCL = 15–29 ml/min, $n = 1$) nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon (CRCL ≥ 90 ml/min, $n = 591$). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for doseringsanbefalinger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen effekt av ALAT, ASAT eller total bilirubin ble funnet for serplulimab CL basert på en popPK-analyse hos pasienter med mild (BIL $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller BIL > 1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT, $n = 176$) og moderat (BIL $> 1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT, $n = 2$) nedsatt leverfunksjon, og normal (BIL $\leq$ ULN og ASAT $\leq$ ULN, $n = 956$) leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for doseringsanbefalinger hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Serplulimab er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig (BIL $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudien med gjentatt dosering hos cynomolgusaper dosert i opptil 31 uker, ble det observert høy forekomst av farmakologirelatert perivaskulær mononukleær celleinfiltrasjon i plexus chorioideus i hjernen ved 100 mg/kg. Det høyeste nivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) i toksisitetsstudien på 31 uker var 50 mg/kg/uke, noe som ga eksponering 36 ganger (beregnet ved AUC₀₋₁) eksponeringen hos mennesker ved en dose på 3 mg/kg annenhver uke.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonstoksisitetsstudier er ikke utført.

PD-1/PD-L1-veien antas å være involvert i å opprettholde toleranse for fosteret gjennom hele svangerskapet. Blokkering av PD L1-signaler har vist seg i modeller av graviditet hos mus å forstyrre toleransen for fosteret og resultere i en økning i fostertap.

To monoklonale antistoffer mot PD-L1 ble evaluert hos cynomolgusaper for reproduksjons- og utviklingstoksisitet og viste seg å forårsake prematur fødsel, fostertap og prematur neonatal død når de ble administrert til drektige aper.

Potensiell risiko ved administrering av serplulimab under graviditet inkluderer derfor økt forekomst av spontanabort eller dødfødsel. Basert på virkningsmekanismen kan fostereksponeering for serplulimab øke risikoen for å utvikle immunmedierte sykdommer eller endre normal immunrespons og immunrelaterte forstyrrelser som er rapportert hos PD-1-knockoutmus.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Det er ikke utført studier for å vurdere det gentoksiske eller karsinogene potensialet til serplulimab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre-monohydrat
Natriumsitrat (E 331)
Natriumklorid
Mannitol (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. HETRONIFLY skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Fortynnet oppløsning

Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Den fortynnete oppløsningen skal ikke fryses. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk brukerens ansvar, og skal være høyst 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Den 24-timers oppbevaringen kan inkludere opptil 6 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C). Hvis hetteglassene og/eller de intravenøse posene oppbevares i kjøleskap, må de romtempereres før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat i et 10 ml hetteglass av type I av klart glass med gummipropp av klorbutyl og kombinasjonshetter av aluminiumplast som inneholder 100 mg serplulimab.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring og administrering

- Aseptisk håndtering skal sikres ved klargjøring av infusjon.
- Ikke rist hetteglasset.
- La hetteglasset gradvis anta romtemperatur (ved høyst 25 °C).
- Produktet skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende oppløsning. Kast hetteglasset hvis synlige partikler observeres.
- Bekreft dosen av produktet og beregn nødvendig volum av HETRONIFLY.
- Trekk opp et volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, tilsvarende volumet av infusjonsproduktet fra den intravenøse målposen, ved hjelp av en steril sprøyte og kast det.
- Bruk en sprøyte til å trekke opp nødvendig volum av HETRONIFLY fra hetteglasset og injiser det inn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å klargjøre en fortynnet oppløsning med et endelig konsentrasjonsområde fra 1,0 til 8,0 mg/ml. Bland den fortynnete oppløsningen ved å vende forsiktig.
- Administrer infusjonsoppløsningen intravenøst ved bruk av en steril, ikke-pyrogen lavproteinbinding på 0,2 til 5,0 μm i slangen eller tilsett i filteret.
- Sett den innledende infusjonshastigheten til 100 ml per time (25 dråper per minutt anbefales). Infusjonshastigheten kan justeres dersom infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår (se pkt. 4.2). Hvis det ikke er noen infusjonsrelaterte bivirkninger i den første infusjonen, kan varigheten av påfølgende administrering forkortes til 30 minutter (± 10 minutter).
- Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Den fortynnete oppløsningen skal ikke fryses. Dersom den ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnete oppløsningen oppbevares i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Den 24-timers oppbevaringen kan inkludere opptil 6 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C). Hvis hetteglassene og/eller de intravenøse posene oppbevares i kjøleskap, må de romtempereres før bruk (se pkt. 6.3).
- Ved slutten av infusjonen skylles infusjonsslangen med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) i henhold til sykehusets rutinemessige operasjonsprosedyre.
- Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom samme infusjonsslange.

- For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1870/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03 februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der HETRONIFLY markedsføres, vil alle pasienter/omsorgspersoner som bruker HETRONIFLY få opplæringsmaterialet til pasienter.

- **Sammensetning av opplæringsmateriellpakke:**
 - Preparatomtale/pakningsvedlegg (vil bli gitt frivillig)
 - Pasientkort
- **Risikoer som dekkes i opplæringsmaterialet:**
 - Immunmedierte bivirkninger
 - Alvorlige infusjonsreaksjoner

Opplæringsmaterialet inneholder informasjon om tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner, samt veiledning om viktigheten av pasientovervåking og klinisk håndtering av disse hendelsene. Materialet vil bli distribuert til relevant helsepersonell som en pakke, og pasientene vil motta dette via helsepersonellet.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

HETRONIFLY 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
serplulimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml konsentrat inneholder 10 mg serplulimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

100 mg / 10 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke ristes.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1870/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET)– TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

{TYPE}

1. LEGEMIDLETS NAVN

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilt konsentrat
serplulimab
i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE**3. UTLØPSDATO**

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg / 10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

HETRONIFLY 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning serplulimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har pasientkortet med deg under behandlingen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Hetronifly er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Hetronifly
3. Hvordan du får Hetronifly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hetronifly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Hetronifly er og hva det brukes mot

Hetronifly er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet serplulimab. Det er et monoklonalt antistoff, en type protein som er designet for å gjenkjenne og feste seg til et bestemt mål i kroppen som kalles programmert død 1 (PD-1)-reseptor som finnes på overflaten av T- og B-celler (typer hvite blodceller som inngår i immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Når PD-1 aktiveres av kreftceller, kan det slå av aktiviteten til T-celler. Ved å blokkere PD-1 hindrer Hetronifly det i å slå av T-cellene dine, noe som hjelper immunforsvaret ditt med å bekjempe kreften.

Hetronifly brukes til å behandle voksne med en type lungekreft som kalles småcellet lungekreft i omfattende stadium (ES-SCLC). Det brukes når kreften:

- har spredd seg i lungene (eller til andre deler av kroppen) og
- ikke har blitt behandlet tidligere.

Kontakt lege eller apotek hvis du har spørsmål om hvordan Hetronifly virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

Hetronifly vil bli gitt i kombinasjon med cellegiftbehandling, såkalt kjemoterapi. Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for den spesifikke kjemoterapien du skal få. Kontakt legen din dersom du har spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du får Hetronifly

Du skal ikke få Hetronifly

Dersom du er allergisk overfor serplulimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet. Hvis du er usikker på om du er allergisk, må du snakke med lege eller sykepleier før du får Hetronifly.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Hetronifly hvis du har:

- en autoimmun sykdom (en sykdom der immunsystemet angriper sine egne celler)
- leverproblemer
- nyreskade
- lungeproblemer eller pusteproblemer
- du tidligere har hatt en organtransplantasjon
- du tidligere har hatt en allergisk reaksjon på andre kreftmedisiner som virker på samme måte (behandlinger med monoklonalt antistoff)

Dersom noe av det over gjelder deg (eller du er usikker), må du snakke med legen før du får Hetronifly.

Når du får Hetronifly, kan du få noen alvorlige bivirkninger (se avsnitt 4).

Hvis du har noen av følgende tilstander, må du ringe eller kontakte legen umiddelbart. Legen kan gi deg andre legemidler som forhindrer mer alvorlige komplikasjoner og bidrar til å redusere symptomene dine. Legen din kan utsette neste dose med Hetronifly eller stoppe behandlingen med Hetronifly.

Snakk med legen din umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- betennelse i lungene: symptomer kan inkludere ny eller forverret hoste, kortpustethet eller brystmerter
- betennelse i leveren og gallegangene: symptomer kan inkludere kvalme eller oppkast, mindre sultfølelse, smerter på høyre side av magen, gulfarging av hud eller det hvite i øynene, døsighet, mørk urin eller hyppigere blødninger eller blåmerker enn vanlig
- betennelse i tarmen: symptomer kan inkludere diaré eller mer avføring enn vanlig, eller avføring som er svart, tjæreaktig eller klebrig med blod eller slim, sterke magesmerter eller -ømhet
- betennelse i nyrene: symptomer kan inkludere redusert vannlatingsvolum
- betennelse i huden: symptomer kan inkludere utslett, kløe, blemmer i huden eller sår i munnen eller på andre fuktige overflater
- betennelse i kjertlene (spesielt skjoldbruskkjertelen, binyrene, hypofysen og bukspyttkjertelen): symptomer kan inkludere rask hjerterytme, ekstrem tretthet, vektøkning eller vekttap, svimmelhet eller besvimelse, håravfall, kuldefølelse, forstoppelse, hodepine som ikke avtar eller uvanlig hodepine, magesmerter, kvalme og oppkast
- diabetes type 1: symptomer kan omfatte høyt blodsukker, å føle seg mer sulten eller tørst enn vanlig, hyppigere vannlating enn vanlig, rask og dyp pusting, forvirring eller søtlig lukt fra pusten, en søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt fra urinen eller svetten
- infusjonsrelaterte reaksjoner: symptomer kan inkludere frysninger eller skjelving, kløe eller utslett, rødme, kortpustethet eller pipende pust, svimmelhet eller feber
- betennelse i hjertemuskelen: symptomer kan inkludere brystmerter, kortpustethet eller uregelmessig hjerterytme
- betennelse i eller problemer med musklene: symptomer kan inkludere muskelsmerter, eller muskelsvakhet eller plutselig utmattelse
- betennelse i hjernen (encefalitt): symptomer kan inkludere kramper, hodepine, feber, frysninger, oppkast, forvirring og hukommelsesproblemer
- betennelse i øynene, som kan inkludere endringer i synet
- lavt antall blodplater: symptomer kan inkludere blødning (nese- eller tannkjøttblødning) og/eller blåmerker

Barn og ungdom

Hetronifly anbefales ikke for personer under 18 år, siden det mangler informasjon om hvor godt det fungerer i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Hetronifly

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler.

Rådfør deg med lege hvis du tar andre legemidler som svekker immunforsvaret, for eksempel kortisonderivater som prednison. Disse legemidlene kan forstyrre måten Hetronifly virker på. Når du er behandlet med Hetronifly, kan imidlertid legen gi deg kortisonderivater for å redusere mulige bivirkninger med Hetronifly. Kortisonderivater kan også gis til deg før du får Hetronifly i kombinasjon med kjemoterapi for å forebygge og/eller behandle kvalme, oppkast og andre bivirkninger forårsaket av kjemoterapi.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du må ikke bruke Hetronifly hvis du er gravid, med mindre legen din spesifikt anbefaler det. Hetronifly kan skade det ufødte barnet.

Amming

Det er ikke kjent om serplulimab går over i morsmelk. Du og legen din vil avgjøre om du skal amme etter å ha fått serplulimab.

Kjøring og bruk av maskiner

Hetronifly kan forårsake tretthet og andre bivirkninger. Ikke kjør bil eller bruk maskiner etter at du har fått Hetronifly, med mindre du er sikker på at du føler deg bra.

Hetronifly inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 22,5 mg natrium (hovedkomponent i mat-/bordsalt) i hvert 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 1,1 % av anbefalt maksimalt daglig inntak av natrium for voksne.

3. Hvordan du får Hetronifly

Hetronifly vil bli gitt til deg på et sykehus eller en klinikk under tilsyn av en erfaren lege.

Den anbefalte dosen er 4,5 mg per kg kroppsvekt hver 3. uke.

Legen din vil gi deg Hetronifly via en infusjon (drypp) i en blodåre. Den første infusjonen gis over en periode på omtrent 1 time. De neste infusjonene gis over en periode på 30 minutter.

Dersom du tar for mye av Hetronifly

Det finnes ingen informasjon om overdosering med serplulimab. Dette legemidlet gis av en erfaren fagperson. Risikoen for overdose er lav. Ved overdose vil du bli nøye overvåket for tegn eller symptomer på bivirkninger. Legen din vil starte egnet behandling.

Dersom du går glipp av en avtale for å få Hetronifly

Det er svært viktig at du ikke glemmer en dose av dette legemidlet. Hvis du går glipp av en avtale, må du kontakte legen din med én gang for å planlegge ny avtale.

Dersom du slutter å motta Hetronifly

Avslutning av behandlingen kan stanse effekten av legemidlet. Ikke avbryt behandlingen med Hetronifly med mindre du har diskutert dette med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om behandlingen din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vær oppmerksom på viktige symptomer på betennelse.

Hetronifly virker på immunsystemet og kan forårsake betennelse i deler av kroppen. Dette kan skade kroppen din alvorlig. Noen betennelsestilstander kan være livstruende og kreve behandling eller avslutning av Hetronifly (se avsnitt 2).

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige symptomer. De kan være tegn på en alvorlig, muligens livstruende tilstand. Å få medisinsk behandling umiddelbart kan bidra til å forhindre at disse problemene blir mer alvorlige.

- betennelse i lungene (*vanlige*): symptomer kan inkludere ny eller forverret hoste, kortpustethet eller brystmerter
- betennelse i leveren og gallegangene (*vanlige*): symptomer kan inkludere kvalme eller oppkast, mindre sultfølelse, smerter på høyre side av magen, gulfarging av hud eller det hvite i øynene, døsighet, mørk urin eller hyppigere blødninger eller blåmerker enn vanlig
- betennelse i tarmen (*mindre vanlige*): symptomer kan inkludere diaré eller mer avføring enn vanlig, eller avføring som er svart, tjæreaktig eller klebrig med blod eller slim, sterke magesmerter eller -ømhet
- betennelse i bukspyttkjertelen (*mindre vanlige*): symptomer kan inkludere magesmerter, kvalme og oppkast
- betennelse i hjertemuskelen (*mindre vanlige*): symptomer kan inkludere brystmerter, kortpustethet eller uregelmessig hjerterytme

Andre bivirkninger

Snakk med legen din dersom du får noen av følgende bivirkninger som er rapportert i kliniske studier med pasienter som får Hetronifly i kombinasjon med kjemoterapi:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lungebetennelse (pneumoni)
- redusert antall hvite blodceller (leukocytter, nøytrofiler, lymfocytter), røde blodceller (anemi) eller blodplater (trombocytopeni)
- redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen (kan forårsake tretthet eller vektøkning) eller overaktivitet i skjoldbruskkjertelen
- blodprøver som viser høye nivåer av blodsukker (hyperglykemi eller diabetes mellitus)
- blodprøver som viser høye nivåer av urinsyre (hyperurikemi) eller lipider (hyperlipidemi)
- blodprøver som viser unormale nivåer av elektrolytter (kalium, natrium, kalsium, magnesium, fosfat eller klorid)
- blodprøver som viser lave nivåer av protein (hypoproteinemi)
- redusert matlyst
- søvnproblemer
- unormal hjerterytme
- hoste
- kvalme
- forstoppelse
- magesmerter
- diaré
- oppkast
- økte leverenzymnivåer i blodet (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, gamma-glutamyltransferase)
- utslett
- håravfall
- smerter i muskler og bein

- feber
- svakhet
- økte nivåer av alkalisk fosfatase i blodet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infeksjon i urinveiene
- infeksjon i øvre luftveier
- unormal koagulasjonsfunksjonstest
- infusjonsrelatert reaksjon
- betennelse i skjoldbruskkjertelen, unormal test av skjoldbruskkjertelfunksjon
- vekttap
- lavt blodsukkernivå
- skade på det perifere nervesystemet som forårsaker nummenhet, svimmelhet, hodepine, unormale hudfornemmelser (parestesi)
- regelmessig hjerterytme der hjertet slår raskere enn normalt, langsam hjerterytme, ledningsfeil, hjertesvikt, økt nivå av stoffer i hjernen (natriuretisk peptid) som kan være tegn på hjertesvikt
- høyt blodtrykk, betennelse i blodårene
- betennelse i munnslimhinnen, fordøyelsesbesvær, problemer med å svelge, oppblåst mage, mage-/tarmlidelse
- økt bilirubin i blodet (nedbrytningsprodukt av hemoglobin)
- kløe, betennelse i huden, overdreven svetting
- leddsmerter (artragi), smerter i armer eller ben, ubehag i muskler og skjelett
- glukose i urinen, protein i urinen, positive røde eller hvite blodceller i urinen, nyreskade
- økt nivå av urea eller kreatinin i blodet
- tretthetsfølelse, generelt ubehag, hevelse
- økt nivå av myokardnekrosemarkør (troponin), myoglobin eller kreatinfosfokinase i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- alvorlig infeksjon, infeksjon i huden, infeksjon i tarmen, leppeinfeksjon, infeksjon i hjernen og hjernebarken forårsaket av herpes simplex-virus
- betennelse i lymfeknutene
- anafylaktisk reaksjon
- redusert sekresjon av hormoner produsert av binyrene, andre forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen, overaktiv binyreneaktivitet, betennelse i hypofysen som ligger i bunnen av hjernen
- unormalt lipoprotein i blodet
- betennelse i hjernen, nevrotoksisitet, reisesyke, motorisk dysfunksjon
- tåkesyn
- sykdom i hjertemuskelen, redusert blodtilførsel til hjertemuskelen (myokardiskemi), vevsmyokardiskemi, væskeansamling i perikardiet, økt nivå av myokardnekrosemarkør
- munntørrehet, betennelse i magen, blødning i tannkjøttet
- fortykket, noen ganger flassende hudvekst, endringer i hudfarge, tørr hud
- autoinflammasjon i musklene (autoimmun myositt), betennelse i ledd
- frysninger

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent hyppighet (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- betennelse i musklene (myositt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hetronifly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ytre esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Den fortynnede oppløsningen må ikke fryses. Dersom den fortynnede oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er den påvist å være stabil i 24 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C), som kan omfatte opptil 6 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hetronifly

Virkestoff er serplulimab.

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg serplulimab. Ett hetteglass med 10 ml inneholder 100 mg serplulimab.

Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumklorid (se avsnitt 2: Hetronifly inneholder natrium), mannitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Hetronifly ser ut og innholdet i pakningen

Hetronifly er et konsentrat til intravenøs infusjon, oppløsning, som leveres i et hetteglass med en gummipropp. Hetteglasset inneholder 10 mg/ml serplulimab. Konsentratet er en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende væske. Hver eske inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

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

Accord Healthcare Single Member S.A.

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrering av infusjonen

Aseptisk håndtering skal sikres ved klargjøring av infusjon.

- Ikke rist hetteglasset.
- La hetteglasset gradvis anta romtemperatur (ved høyst 25 °C).
- Produktet skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende oppløsning. Kast hetteglasset hvis synlig partikkel observeres.
- Bekreft dosen av produktet og beregn nødvendig volum av Hetronifly.
- Trekk opp et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, tilsvarende volumet av infusjonsproduktet fra den intravenøse målposen, ved hjelp av en steril sprøyte og kast det.
- Bruk en sprøyte til å trekke opp nødvendig volum av Hetronifly fra hetteglasset og injiser det inn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å klargjøre en fortynnet oppløsning med et endelig konsentrasjonsområde fra 1,0 til 8,0 mg/ml. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende forsiktig.
- Administrer infusjonsoppløsningen intravenøst ved bruk av en steril, ikke-pyrogen lavproteinbinding på 0,2 til 5,0 µm i slangen eller tilsett i filteret.
- Sett den innledende infusjonshastigheten til 100 ml per time (25 dråper per minutt anbefales). Infusjonshastigheten kan justeres dersom infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår. Hvis det ikke er noen infusjonsrelaterte bivirkninger i den første infusjonen, kan varigheten av påfølgende administrering forkortes til 30 minutter (± 10 minutter).
- Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Den fortynnede oppløsningen skal ikke fryses. Dersom den ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnede oppløsningen oppbevares i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Den 24-timers oppbevaringen kan inkludere opptil 6 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C). Hvis hetteglassene og/eller de intravenøse posene oppbevares i kjøleskap, må de romtempereres før bruk.
- Ved slutten av infusjonen skylles infusjonsslangen med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9%) i henhold til sykehusets rutinemessige operasjonsprosedyre.
- Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom samme infusjonsslange.
- For å forbedre sporbarheten tilv biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.