

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg serplulimabu.

Jedna fiołka zawierająca 10 ml koncentratu zawiera 100 mg serplulimabu.

Serplulimab jest humanizowanym przeciwciałem (IgG4/ izotyp kappa ze zmianą sekwencji stabilizującej w regionie zawiasowym) wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiołka o pojemności 10 ml zawiera 0,98 mmol (22,5 mg) sodu oraz 2,0 mg polisorbátu 80 (E433).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat sterylne).

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego, przejrzysty do lekko opalizującego o pH 5,2-5,8 i osmolalności około 280-340 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy HETRONIFLY w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem jest wskazany do leczenia pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozsianej (rozsiany DRP) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać nadzorować lekarze mający doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 4,5 mg/kg mc. serplulimabu co 3 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Opóźnienie podania dawki lub przerwanie podawania (patrz także punkt 4.4)

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu leczniczego HETRONIFLY. Może być konieczne wstrzymanie lub przerwanie podawania produktu leczniczego ze względu na indywidualne bezpieczeństwo i tolerancję. Dopuszczalne jest wstrzymanie podawania produktu leczniczego na okres do 12 tygodni w celu osiągnięcia oczekiwanej tolerancji (patrz punkt 4.4).

Zalecane postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje leczenia

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia[#]
Choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1
	Stopień 3 lub 4 lub nawracający stopień 2	Trwale odstawić lek
Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1
	Stopień 4 lub nawracający stopień 3	Trwale odstawić lek
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Stopień 2 z AspAT lub AlAT >3 do 5 x GGN lub bilirubiną całkowitą >1,5 do 3 x GGN	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1
	Stopień 3 lub 4 z AspAT lub AlAT >5 x GGN lub bilirubiną całkowitą >3 x GGN [†]	Trwale odstawić lek
Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy stopnia 2	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1
	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy stopnia 3 lub 4	Trwale odstawić lek
Endokrynopatie o podłożu immunologicznym	Objawowa niedoczynność tarczycy stopnia 2 lub 3, Nadczynność tarczycy stopnia 2 lub 3, Objawowe zapalenie przysadki stopnia 2 lub 3, Niewydolność kory nadnerczy stopnia 2, Hiperglikemia stopnia 3 lub cukrzyca typu 1	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów i zakończenia leczenia kortykosteroidami. Leczenie należy kontynuować w skojarzeniu z hormonalną terapią zastępczą, dopóki nie występują objawy
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4 Nadczynność tarczycy stopnia 4 Zapalenie przysadki stopnia 4 Niewydolność kory nadnerczy stopnia 3 lub 4 Hiperglikemia stopnia 4	Trwale odstawić lek

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia[#]
Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym	Stopień 3	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1
	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens Johnson Syndrome</i> , SJS) stopnia 4 lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN)	Trwale odstawić lek
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Miastenia / zespół miasteniczny stopnia 2* Zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 Zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3 Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2* Wystąpienie po raz pierwszy innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3 Zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) lub liczby białych krwinek stopnia 3	Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1
	Miastenia / zespół miasteniczny stopnia 3 lub 4 Zapalenie trzustki stopnia 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4 Zapalenie mózgu stopnia 3 lub 4 Wystąpienie po raz pierwszy innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4 Zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) lub liczby białych krwinek stopnia 4 lub nawracające stopnia 3	Trwale odstawić lek
Reakcje związane z infuzją	Stopień 2	Zmniejszyć szybkość infuzji do połowy lub przerwać infuzję. Leczenie można wznowić po ustąpieniu działania
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić lek

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne ze wspólnymi kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute w wersji 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Serplulimab należy trwale odstawić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek nawracającego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3 oraz jakichkolwiek działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonoterapią zastępczą (patrz punkty 4.4 i 4.8).

† ALAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

*: Bezpieczeństwo ponownego leczenia serplulimabem u pacjentów, u których wystąpiła miastenia / zespół miasteniczny lub zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, nie jest jasne.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.1 i punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi ($CR_{CL} = 60-89$ ml/min) lub umiarkowanymi ($CR_{CL} = 30-59$ ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Brak wystarczających danych i dlatego nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi ($CR_{CL}=15-29$ ml/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina \leq GGN i AspAT $>$ GGN lub bilirubina $>$ 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT). Brak wystarczających danych dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 1,5 do $3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ $3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT). Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego zastosowania serplulimabu u dzieci i młodzieży we wskazaniu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.

Sposób podawania

Produkt leczniczy HETRONIFLY jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Początkową szybkość infuzji należy ustawić na 100 ml na godzinę. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można skrócić do 30 minut (± 10 minut).

W przypadku podawania w skojarzeniu z chemioterapią, produkt leczniczy HETRONIFLY należy podać jako pierwszy, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdej infuzji należy używać osobnych worków infuzyjnych.

Produktu leczniczego HETRONIFLY nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Całą wymaganą dawkę produktu leczniczego HETRONIFLY należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 6.6).

Instrukcje dotyczące rozcieńczania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących serplulimab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym przypadki ciężkie i prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8). Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia była odwracalna i można je było złagodzić poprzez wstrzymanie leczenia, podanie kortykosteroidów i (lub) leczenie wspomagające (patrz punkt 4.2). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały także w okresie do 3,6 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, wpływające na więcej niż jeden układ organizmu, mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać leczenie i podać kortykosteroidy. W przypadku większości działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 i niektórych specyficznych działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 podawanie należy wstrzymać do momentu ustąpienia objawów lub poprawy do stopnia 1. Serplulimab należy trwale odstawić w przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4 i niektórych specyficznych działań niepożądanych stopnia 3. W przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3, 4 i niektórych specyficznych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2. (np. zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym) należy zastosować kortykosteroidy (1 - 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika) oraz inne leczenie objawowe zgodnie z kliniczną oceną objawów do momentu ustąpienia objawów lub poprawy do stopnia 1. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować ich podawanie przez co najmniej 1 miesiąc. Szybkie zmniejszenie dawki może prowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. Jeśli pomimo stosowania kortykosteroidów nastąpi pogorszenie lub brak poprawy, należy włączyć leczenie immunosupresyjne niezawierające kortykosteroidów (np. infliksymab).

Choroba płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy HETRONIFLY zgłaszano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, takich jak zmiany radiograficzne (np. ogniskowe zmętnienia typu matowej szyby, niejednolite nacieki), duszność i niedotlenienie. Podejrzenie zapalenia płuc o podłożu immunologicznym należy potwierdzić w badaniu radiologicznym oraz wykluczyć inne przyczyny. Informacje na temat modyfikacji leczenia, patrz punkt 4.2.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy HETRONIFLY zgłaszano zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym, takich jak ból brzucha, biegunka, śluz lub krew w kale. Należy wykluczyć zakażenie oraz inną etiologię związaną z chorobą. Informacje na temat modyfikacji leczenia, patrz punkt 4.2. Należy uwzględnić potencjalne ryzyko perforacji przewodu pokarmowego i, jeśli to konieczne, potwierdzić je za pomocą obrazowania radiologicznego i (lub) endoskopii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy HETRONIFLY zgłaszano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy regularnie (co miesiąc) obserwować pod kątem zmian czynności wątroby oraz klinicznych objawów zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, takich jak zwiększenie aktywności aminotransferaz i całkowitego stężenia bilirubiny. Należy wykluczyć zakażenie oraz etiologię związaną z chorobą.

W przypadku wystąpienia zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy zwiększyć częstość wykonywania badań czynności wątroby. Informacje na temat modyfikacji leczenia, patrz punkt 4.2.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy HETRONIFLY zgłaszano zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy regularnie (co miesiąc) obserwować pod kątem zmian czynności nerek oraz klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek o podłożu immunologicznym. W przypadku wystąpienia zapalenia nerek o podłożu immunologicznym należy zwiększyć częstość wykonywania badań czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologię związaną z chorobą. Informacje na temat modyfikacji leczenia, patrz punkt 4.2.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Choroby tarczycy

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zaburzenia tarczycy, w tym nadczynność, niedoczynność i zapalenie tarczycy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem zmian w czynności tarczycy oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób tarczycy. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i w razie konieczności, rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy.

W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć farmakoterapię. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia tarczycy należy wstrzymać podawanie serplulimabu i rozpocząć terapię hormonalną. Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów niedoczynności lub nadczynności tarczycy i osiągnięciu poprawy czynności tarczycy. W przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy kontrolować czynność tarczycy, aby zapewnić odpowiednią suplementację hormonalną (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia przysadki mózgowej

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie przysadki mózgowej (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię hormonozastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia przysadki mózgowej należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami. W przypadku zagrażającego życiu zapalenia przysadki stopnia 4. należy trwale przerwać podawanie serplulimabu (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nadnerczy

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano niewydolność kory nadnerczy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku niewydolności nadnerczy stopnia 2 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię hormonozastępczą. W przypadku zagrażającej życiu niewydolności nadnerczy stopnia 3 lub 4 serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy kontrolować czynność nadnerczy i stężenie hormonów, aby zapewnić odpowiednią suplementację hormonalną (patrz punkt 4.2).

Hiperglikemia

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano hiperglikemię lub cukrzycę typu 1 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem stężenia glukozy we krwi i powiązanych objawów klinicznych. W razie konieczności należy rozpocząć insulinoterapię zastępczą. W przypadku cukrzycy typu 1 ze słabą kontrolą stężenia glukozy we krwi należy wstrzymać podawanie serplulimabu i rozpocząć insulinoterapię zastępczą do momentu ustąpienia objawów. W przypadku zagrażającej życiu cukrzycy typu 1 stopnia 4 serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy

kontrolować stężenie glukozy we krwi, aby zapewnić odpowiednią suplementację insuliną (patrz punkt 4.2).

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 1 lub 2 podawanie serplulimabu można kontynuować oraz zastosować leczenie objawowe lub miejscowe leczenie kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3 podawanie serplulimabu należy wstrzymać i zastosować leczenie objawowe lub miejscowe leczenie kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 4, zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej martwicy naskórka (TEN) serplulimab należy trwale odstawić (patrz punkt 4.2).

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym, w tym zwiększenie aktywności amylazy i lipazy w surowicy i przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem zmian w aktywności lipazy i amylazy w surowicy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej) oraz klinicznych objawów zapalenia trzustki. Podawanie serplulimabu należy wstrzymać w przypadku zwiększenia aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 oraz zapalenia trzustki stopnia 2 lub 3. W przypadku zapalenia trzustki 4 stopnia lub nawracającego zapalenia trzustki dowolnego stopnia serplulimab należy trwale odstawić (patrz punkt 4.2).

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego. Podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym należy potwierdzić w badaniu enzymów mięśnia sercowego i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 2 podawanie serplulimabu należy wstrzymać i zastosować leczenie kortykosteroidami. Bezpieczeństwo ponownego leczenia serplulimabem u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, nie jest jasne. Przed ponownym rozpoczęciem stosowania serplulimabu u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego stopnia 2 zaleca się konsultację interdyscyplinarną, a decyzję należy podjąć na podstawie różnych czynników klinicznych, w tym stopnia powrotu serca do normy, odpowiedzi onkologicznej na leczenie, dostępności alternatywnych metod leczenia onkologicznego i rokowania. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4 serplulimab należy trwale odstawić i rozpocząć leczenie kortykosteroidami. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie serplulimabu należy wstrzymać lub całkowicie go odstawić. Należy bardzo dokładnie kontrolować aktywność enzymów mięśnia sercowego i czynność serca pod kątem zapalenia mięśnia sercowego dowolnego stopnia (patrz punkt 4.2).

Zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym

Jeśli jednocześnie wystąpi zapalenie błony naczyniowej oka i inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, takie jak zespół Vogta-Koyanagi-Harady, należy ogólnoustrojowo podać kortykosteroidy, aby zapobiec trwałej ślepcie.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania serplulimabu, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych serplulimabem w różnych dawkach i z różnymi typami nowotworów obserwowano inne śmiertelne

i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym: małopłytkowość, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego, immunologiczne zapalenie mózgu, miastenia i zespół miasteniczny (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o objawach miastenii i zespołów miastenicznych (np. osłabieniu mięśni i szybkim męczeniu się) oraz zalecić im natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów.

W przypadku innych podejrzewanych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii i wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działań niepożądanych, w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3, które występują po raz pierwszy, podawanie serplulimabu należy wstrzymać. W przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3 (z wyjątkiem endokrynopatii) i działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4 serplulimab należy trwale odstawić. Stosowanie kortykosteroidów można rozpocząć według wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano reakcje związane z infuzją. Pacjentów należy obserwować pod kątem klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia 1, mogą kontynuować przyjmowanie leku pod ścisłym nadzorem. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia 2 należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać leczenie. Można rozważyć zastosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych. Leczenie serplulimabem można wznowić pod ścisłym nadzorem, gdy reakcje związane z infuzją stopnia 2 zostaną opanowane. W przypadku reakcji związanych z infuzją stopnia ≥ 3 należy natychmiast przerwać infuzję, trwale przerwać podawanie leku oraz zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z następującymi schorzeniami: czynna lub wcześniej udokumentowana choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, pacjenci z czynną gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C albo zakażeniem wirusem HIV lub pacjenci, którzy przyjęli, szczepionkę zawierającą żywe atenuowane drobnoustroje ciągu 28 dni przed podaniem serplulimabu, pacjenci z jakimkolwiek czynnym zakażeniem wymagającym ogólnoustrojowego leczenia przeciwniektynnego w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki, zapalenie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, pacjenci z czynnymi przerzutami do mózgu, istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego w ciągu pół roku), nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie, stosowanie ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych w ciągu 2 tygodni przed otrzymaniem serplulimabu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,98 mmol (lub 22,5 mg) sodu na fiolkę 10 ml, co odpowiada 1,1% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia sodu wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej.

Ten produkt leczniczy zawiera 2,0 mg polisorbatu 80 (E 433) w każdej fiołce o objętości 10 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Karta pacjenta

Lekarz przepisujący musi omówić z pacjentem ryzyko związane z leczeniem serplulimabem. Do każdej recepty pacjent otrzymuje kartę pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) ani inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby hamowanie lub indukcja tych enzymów przez jednocześnie podawane produkty lecznicze miały wpływ na farmakokinetykę produktu leczniczego HETRONIFLY.

Przed rozpoczęciem leczenia serplulimabem należy unikać stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub leków immunosupresyjnych ze względu na ich potencjalny wpływ na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne można jednak stosować po rozpoczęciu podawania serplulimabu w celu leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki serplulimabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania serplulimabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że hamowanie szlaku PD-1 powoduje toksyczne działanie na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka IgG przenika przez barierę łożyskową, a serplulimab jest IgG4; dlatego może zostać przeniesiony z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania serplulimabu w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy serplulimab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce ich stężenie zmniejsza się do niskiego poziomu. W związku z tym w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Następnie, jeśli będzie to klinicznie konieczne, serplulimab będzie można stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających płodność. W związku z tym wpływ serplulimabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Serplulimab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na potencjalne działania niepożądane, takie jak zmęczenie (patrz punkt 4.8), pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu uzyskania pewności, że serplulimab nie ma na nich niekorzystnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych uzyskanych od 389 pacjentów z rozsiałym DRP. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia (82,8%), leukopenia (74,0%), niedokrwistość (72,8%), trombocytopenia (56,0%), łysienie (54,2%), nudności (36,2%), hiperlipidemia (32,1%), zmniejszenie apetytu (28,3%), hipoproteinemia (25,4%) i hiponatremia (25,4%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były neutropenia (65,3%), leukopenia (33,7%), trombocytopenia (23,1%), niedokrwistość (19,8%), hiponatremia (10,0%) i limfopenia (5,1%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były trombocytopenia (9,3%), neutropenia (7,7%), leukopenia (6,7%), zapalenie płuc (3,3%) oraz hiperglikemia lub cukrzyca typu I (2,3%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (13,1%), nadczynność tarczycy (10,8%), działania niepożądane skórne o podłożu immunologicznym (7,5%), nieprawidłowa czynność wątroby (4,1%), choroba płuc o podłożu immunologicznym (3,1%), niedokrwistość (2,8%), złe samopoczucie (2,1%), hiperglikemia lub cukrzyca typu I (1,8%), zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym (1,8%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (1,5%).

Serplulimab odstawiono z powodu działań niepożądanych u 5,4% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (patrz Tabela 2). O ile nie wskazano inaczej, częstości występowania działań niepożądanych opierają się na częstości występowania działań niepożądanych z wszystkich przyczyn zidentyfikowanych na okresie próbnym ASTRUM 005, w którym 389 pacjentów otrzymywało serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią przez medianę czasu trwania wynoszącą 22 tygodnie. Informacje na temat kluczowych cech pacjentów głównego badania klinicznego podano w punkcie 5.1.

Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawiono według malejącego nasilenia.

Tabela 2. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym HETRONIFLY* w badaniu ASTRUM-005

Serplulimab z karboplatiną i etopozydem	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zapalenie płuc ^a
Często	zakażenie dróg moczowych ^b , zakażenie dróg oddechowych ^c
Niezbyt często	wstrząs septyczny, zakażenie skóry, zakażne zapalenie jelit, zakażenie warg, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia
Często	nieprawidłowy wynik testu funkcji krzepnięcia ^d , granulocytopenia
Niezbyt często	zapalenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z infuzją ^e
Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy ^f , nadczynność tarczycy, hiperglikemia lub cukrzyca typu I ^g
Często	nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy ^h , zapalenie tarczycy ⁱ

Niezbyt często	niewydolność nadnerczy ^j , inne zaburzenia tarczycy ^k , nadczynność kory nadnerczy ^l , zapalenie przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, hipoproteinemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej ^m
Często	zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia
Niezbyt często	nieprawidłowe stężenie lipoprotein we krwi
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	parestezje, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa ⁿ
Niezbyt często	immunologiczne zapalenie mózgu ^o , zawroty głowy, neurotoksyczność, zaburzenia motoryczne
Rzadko	miastenia, zespół miasteniczny
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	arytmia ^p
Często	tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodzenia ^q , bradykardia zatokowa, niewydolność serca ^r , zwiększenie stężenia N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego
Niezbyt często	kardiomiopatia ^s , niedokrwienie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zwiększenie stężenia markera martwicy mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń ^t
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel
Często	zapalenie płuc ^u , duszność i ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności, zaparcia, bóle brzucha, biegunka, wymioty
Często	dysfagia, wzdęcia, zaburzenia żołądka i jelit ^v , zapalenie jamy ustnej, niestrawność
Niezbyt często	suchość w jamie ustnej, zapalenie jelit ^w , zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym, krwawienie z dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Często	hiperbilirubinemia, uszkodzenie wątroby ^x
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^y i łysienie
Często	świąd, zapalenie skóry ^z , nadmierna potliwość
Niezbyt często	zaburzenia pigmentacji, łuszczyca, suchość skóry

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy ^{aa}
Często	ból stawów, ból kończyn, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy ^{bb}
Niezbyt często	autoimmunologiczne zapalenie mięśni, zapalenie stawów
Nieznana	zapalenie mięśni ^{cc}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, obecność białka w moczu, krwimocz, uszkodzenie nerek dd, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, cukromocz, obecność krwinek białych w moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	gorączka, astenia
Często	zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk ^{ee}
Niezbyt często	dreszcze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi
Często	zwiększenie stężenia mioglobiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia troponiny

* Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiona w Tabeli 2 może nie być w pełni związana z samym produktem leczniczym HETRONIFLY, ale może uwzględniać wpływ choroby zasadniczej lub innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu.

Poniższe terminy reprezentują grupę powiązanych zdarzeń opisujących stan chorobowy, a nie pojedyncze zdarzenie:

- a. Obejmuje zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc.
- b. Obejmuje zakażenie dróg moczowych, bezobjawową bakteriurię.
- c. Obejmuje infekcję górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i migdałków.
- d. Obejmuje wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, skrócenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zmniejszenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia protrombiny.
- e. Obejmuje nadwrażliwość na lek, reakcję związaną z infuzją.
- f. Obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny, ośrodkową niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia trójiodotyroniny.
- g. Obejmuje hiperglikemię, cukrzycę typu I, cukrzycową kwasicę ketonową, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zaburzoną tolerancję glukozy, kwasicę ketonową.
- h. Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie stężenia trójiodotyroniny, dodatni wynik przeciwciał przeciw tarczycy, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny, zwiększenie stężenia tyroksyny.
- i. Obejmuje zaburzenia tarczycy, zapalenie tarczycy.
- j. Obejmuje niewydolność nadnerczy, obniżone stężenie kortyzolu.
- k. Obejmuje zespół choroby tarczycy z eutyreozą, nieprawidłowości tarczycy w badaniu ultrasonograficznym.
- l. Obejmuje zwiększone stężenie kortyzolu i nadczynność kory nadnerczy.
- m. Obejmuje hiponatremię, hipokalcemię, hipokaliemię, hipomagnezemię, hipofosfatemię, hipochloremię, hiperfosfatemię, hiperkaliemię, hipermagnezemię, hiperkalcemię.
- n. Obejmuje neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, neuropatię o podłożu immunologicznym^{**}.
- o. Obejmuje immunologiczne zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.
- p. Obejmuje dodatkowe skurcze nadkomorowe, częstoskurcz nadkomorowy, arytmie, dodatkowe skurcze komorowe, arytmie nadkomorową, migotanie przedsionków, częstoskurcz

przedsionkowy, bradyarytmię, zespół wczesnej repolaryzacji, arytmie komorową, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, nieprawidłowość repolaryzacji w elektrokardiogramie, nieprawidłowy załamek T w elektrokardiogramie.

- q. Obejmuje blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, blok prawej odnogi pęczka Hisa, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowego, blok lewej odnogi pęczka Hisa, ubytek przewodzenia śródkomorowego.
- r. Obejmuje niewydolność serca, ostrą niewydolność serca, niewydolność lewej komory.
- s. Obejmuje kardiomiopatię, kardiomiopatię metaboliczną.
- t. Obejmuje zapalenie żył, powierzchowne zapalenie żył.
- u. Obejmuje choroby płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc.
- v. Obejmuje krwotok z przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądka i jelit, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego.
- w. Obejmuje zapalenie jelit, zapalenie jelit o podłożu immunologicznym**.
- x. Obejmuje nieprawidłową czynność wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzenia czynności wątroby o podłożu immunologicznym**, niewydolność wątroby**.
- y. Obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, egzemę, wysypkę polekową, rumień, toksyczność skórna.
- z. Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie skóry, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry.
- aa. Obejmuje ból pleców, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból kręgosłupa, ból szyi.
- bb. Obejmuje osłabienie mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.
- cc. Obejmuje zapalenie mięśni**, zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym**.
- dd. Obejmuje ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenie nerek.
- ee. Obejmuje obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, opuchliznę obwodową, obrzęk, obrzęk twarzy.

** Zdarzenie zaobserwowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Serplulimab wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opierają się na danych pochodzących od 1172 pacjentów, którzy otrzymywali serplulimab w monoterapii (n=263) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (n=909) w ośmiu dawkach (0,3, 1, 3, 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 4,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie) w ośmiu badaniach klinicznych. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w punktach 4.2 i 4.4.

Choroba płuc o podłożu immunologicznym

Choroba płuc o podłożu immunologicznym wystąpiła u 3,5% pacjentów, w tym stopnia 3, 4 lub 5 u, odpowiednio, 0,9%, 0,1% i 0,3% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 3,25 miesiąca (zakres: 0,03-34,53 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,91 miesiąca (zakres: 0,26-13,34 miesiąca). 1,6% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Choroba płuc o podłożu immunologicznym doprowadziła do przerwania leczenia u 1,0% pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 2,4% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,6% pacjentów i stopnia 5 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 3,01 miesiąca (zakres: 0,03-20,11 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,43 miesiąca (zakres: 0,03-4,40 miesiąca). 0,5% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym doprowadziło do przerwania leczenia u 0,3% pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 0,7% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,3% pacjentów, stopnia 4 u 0,2% pacjentów i stopnia 5 u 0,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,48 miesiąca (zakres: 0,43-6,60 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,95 miesiąca (zakres: 0,53-1,51 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie wątroby doprowadziło do przerwania leczenia u 0,3% pacjentów. Nieprawidłowa czynność wątroby wystąpiła u 4,5% pacjentów, w tym stopnia 3 u 1,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,51 miesiąca (zakres: 0,07-29,73 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,41 miesiąca (zakres: 0,26-17,54 miesiąca). 0,3% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Nieprawidłowa czynność wątroby doprowadziła do przerwania leczenia u 0,3% pacjentów.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym wystąpiły u 2,4% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,3% pacjentów i stopnia 4 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,78 miesiąca (zakres: 0,23-17,28 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,12 miesiąca (zakres: 0,13-5,32 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym doprowadziły do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 11,2% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 3,84 miesiąca (zakres: 0,62-34,10 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,76 miesiąca (zakres: 0,53-7,49 miesiąca). 5,9% pacjentów otrzymało terapię zastępczą hormonami tarczycy. Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu niedoczynności tarczycy.

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 6,3% pacjentów. Nie obserwowano nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,79 miesiąca (zakres: 0,69-31,18 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,41 miesiąca (zakres: 0,07-4,21 miesiąca). Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu nadczynności tarczycy.

Zapalenie tarczycy

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 0,7% pacjentów. Nie obserwowano zapalenia tarczycy stopnia ≥ 3 . Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 5,65 miesiąca (zakres: 1,94-13,50 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 5,93 miesiąca (zakres: 0,56-11,30 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymało terapię zastępczą hormonami tarczycy. Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu zapalenia tarczycy.

Zaburzenia nadnerczy

Zaburzenia nadnerczy wystąpiły u 0,3% pacjentów i wszystkie były stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 5,78 miesiąca (zakres: 5,75-6,93 miesiąca). Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu zaburzeń nadnerczy.

Zaburzenia przysadki mózgowej

Zaburzenia przysadki wystąpiły u 0,9% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 6,97 miesiąca (zakres: 1,41-20,53 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,43 miesiąca. 0,3% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zaburzenia przysadki doprowadziły do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.

Cukrzyca typu I/hiperglikemia

Cukrzyca typu I/hiperglikemia wystąpiła u 1,0% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,5% pacjentów i stopnia 4 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 4,09 miesiąca (zakres: 0,69-11,10 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,96 miesiąca. 0,6% pacjentów otrzymało insulinową terapię zastępczą. Cukrzyca typu I/hiperglikemia doprowadziły do przerwania leczenia u 0,1% pacjentów.

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym wystąpiły u 8,7% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,8% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,10 miesiąca (zakres: 0,03-30,52 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,82 miesiąca (zakres: 0,07-12,39 miesiąca). 1,4% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym doprowadziły do przerwania leczenia u 0,4% pacjentów.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym wystąpiło u 1,1% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,3% pacjentów, stopnia 4 u 0,2% pacjentów i stopnia 5 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,30 miesiąca (zakres: 0,23-12,42 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,76 miesiąca (zakres: 0,16-10,12 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym doprowadziło do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,6% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,2% pacjentów i stopnia 5 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,87 miesiąca (zakres: 0,26-25,36 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,89 miesiąca (zakres: 0,72-4,57 miesiąca). 0,3% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym doprowadziło do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.

Zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym

Zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,1% pacjentów i miało nasilenie stopnia 1. Czas do wystąpienia choroby wynosił 6,90 miesiąca. Czas trwania zapalenia błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym wynosił 1,35 miesiąca. Zdarzenie ustąpiło.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Inne klinicznie istotne działania niepożądane o podłożu immunologicznym zgłaszane u pacjentów otrzymujących serplulimab były następujące. W przypadku niektórych spośród tych działań niepożądanych zgłaszano przypadki ciężkie lub śmiertelne.

Krew i układ chłonny: niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia.

Układ nerwowy: zawroty głowy, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym, neuropatia obwodowa.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie.

Sercowe/naczyniowe: ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego, ostra niewydolność serca, kardiotoxycyzość, zwiększone stężenie troponiny.

Układ oddechowy, klatka piersiowa i śródpiersie: duszność, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność oddechowa.

Przewód pokarmowy: owrzodzenie jamy ustnej, wymioty, zapalenie odbytnicy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia, zmęczenie, gorączka.

Inne: zaburzenia lękowe, szumy uszne, ostre zapalenie dróg żółciowych, posocznica, zmniejszenie stężenia kortyzolu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją o podłożu immunologicznym wystąpiły u 1,4% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,2% pacjentów i stopnia 4 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,02 miesiąca (zakres: 0,03-9,86 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,07 miesiąca (zakres: 0,03-0,53 miesiąca). Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu reakcji związanych z infuzją.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana od wartości początkowej do nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 był następujący: 0,6% w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi, 0,4% w przypadku zmniejszenia liczby neutrofilów, 0,3% w przypadku zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, 0,2% w przypadku zmniejszenia liczby krwinek białych, 0,1% w przypadku zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi i 0,1% w przypadku zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłoszono żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i pacjentami młodszymi. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, aby można było sformułować wnioski na temat tej populacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [aneksie V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy bardzo dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki-1/ligand śmierci1).

Kod ATC: L01FF12.

Mechanizm działania

Serplulimab (HLX10) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki-1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, który, jak wykazano, bierze udział w kontrolowaniu odpowiedzi immunologicznych limfocytów T. Połączenie PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych lub innych w mikrośrodowisku nowotworu, powoduje hamowanie proliferacji limfocytów T i wydzielania cytokin. Serplulimab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez blokowanie wiązania PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zajęcie receptora PD-1 w limfocytach T krwi obwodowej i zdolność uwalniania interleukiny 2 (IL-2) *in vitro* badano na okresie próbnym I fazy z udziałem 29 chińskich pacjentów z zaawansowanym guzem litym, którym wstrzyknięto dawki pojedyncze i wielokrotne (0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc., 3 mg/kg mc., 10 mg/kg mc.) serplulimabu. Wynik wskazał, że serplulimab może stabilnie utrzymywać stan nasycenia zajętości receptorów i trwałą blokadę funkcjonalną w dawce od 0,3 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. podawanej co 2 tygodnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna i etopozyd) w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego DRP oceniano w badaniu ASTRUM-005 (NCT04063163), randomizowanym, wieloregionalnym badaniu klinicznym fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności były przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), ocenione przez niezależną komisję ds. przeglądu radiologicznego (ang. *independent radiology review committee*, IRRC) i badacza na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono po 25 i 33 miesiącach od rozpoczęcia badania klinicznego. Schematy leczenia badanego zostały odsłonięte po analizie głównej.

Do badania włączono dorosłych pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat) z rozsianym DRP (zgodnie z systemem klasyfikacji Veterans Administration Lung Study Group [VALG]), którzy nie otrzymywali leczenia ogólnoustrojowego i których stopień sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. Pacjenci byli wykluczani, jeśli mieli czynne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; czynną chorobę autoimmunologiczną; podanie ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką.

Do badania włączono i zrandomizowano (2:1) 585 pacjentów do jednego ze schematów leczenia opisanych w Tabeli 3. Randomizację stratyfikowano według poziomu ekspresji PD-L1 (ujemny: punktacja odsetka guza [TPS] < 1%, dodatni: TPS ≥ 1% lub niemożliwy do oceny/niedostępny, mierzony za pomocą zestawu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), przerzuty do mózgu (tak lub nie) i wiek (≥ 65 lat lub < 65 lat).

Tabela 3. Schematy leczenia dożylnego

Schemat leczenia	Faza indukcyjna (Cztery 21-dniowe cykle)	Faza podtrzymująca (21-dniowe cykle)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg mc.) ^a + karboplatyna (AUC=5, do 750 mg) ^b + etopozyd (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg mc.) ^a
B	Placebo + karboplatyna (AUC=5, do 750 mg) ^b + etopozyd (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

A. Serplulimab podawano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

B. Karboplatynę i etopozyd podawano do ukończenia 4 cykli, postępu choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

C. Etopozyd podawano w 1, 2 i 3 dniu każdego cyklu.

Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona pomiędzy grupami terapeutycznymi. Wśród włączonych pacjentów 68,5% stanowili Azjaci (401 pacjentów), a 31,5% osoby niebędące Azjatami (184 pacjentów), wszyscy byli rasy białej. Mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres: 28-83), przy czym 39,3% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1,9% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. 82,2% pacjentów stanowili mężczyźni. Wyjściowy wynik stopnia sprawności w skali ECOG wynosił 0 (17,6%) lub 1 (82,4%). U 16,9% pacjentów stwierdzono dodatni wynik PD-L1 (TPS $\geq 1\%$). U 13,3% pacjentów występowały przerzuty do mózgu.

W momencie zakończenia analizy okresowej w dniu 22 października 2021 r., kiedy zaobserwowano 66% wcześniej zdefiniowanych zdarzeń OS (zdefiniowano około 226, faktycznie wystąpiło 246 zdarzeń OS), średni czas obserwacji pacjentów pod kątem przeżycia wynosił 12,3 miesiąca. Wyniki OS, PFS i ORR z analizy okresowej podsumowano w Tabeli 4.

Tabela 4. Dane dotyczące skuteczności w momencie analizy głównej (data zakończenia zbierania danych: 22 października 2021 r.)

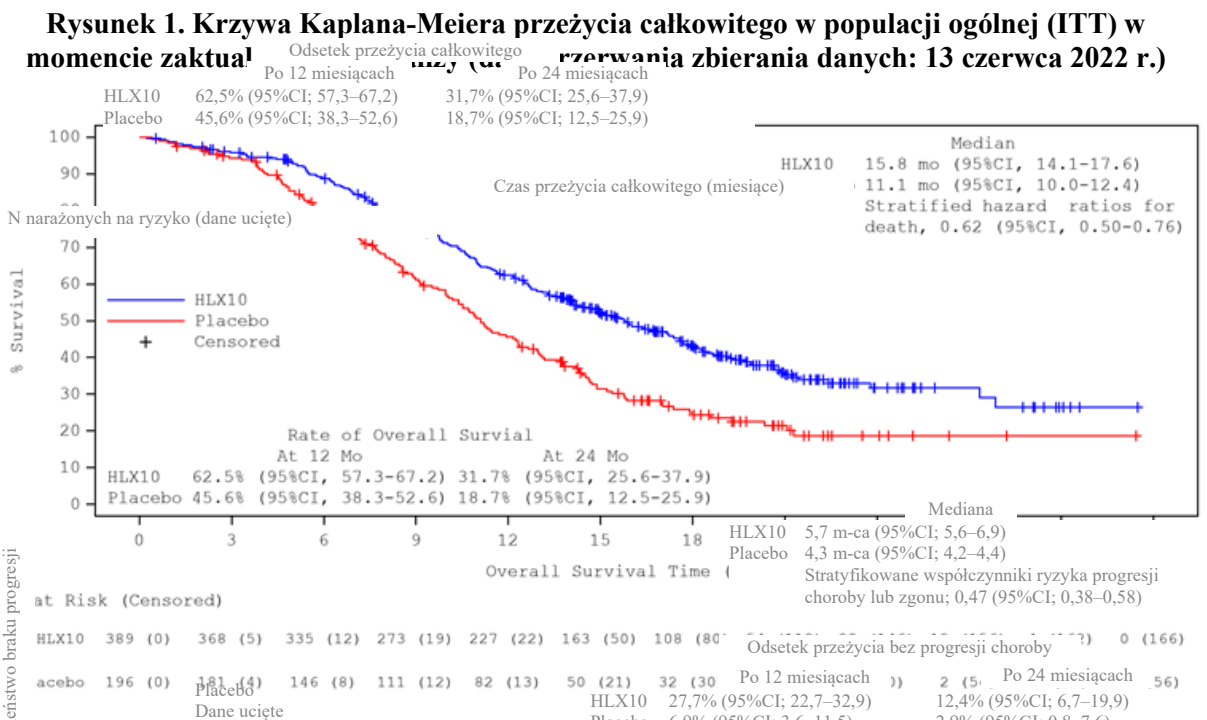
		Grupa A (serplulimab + karboplatyna + etopozyd)	Grupa B (placebo + karboplatyna + etopozyd)
Liczba pacjentów		389	196
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
OS	Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Mediana OS (miesiące)	15,4	10,9
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,63 (0,49-0,82)	
	Wartość p	< 0,001	
Drugorzędowe punkty końcowe			
PFS -IRRC według RECIST 1.1	Mediana PFS (miesiące)	5,7	4,3
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,48 (0,38-0,59)	
Potwierdzony ORR	(%)	67,4%	58,7%
Mediana DOR	Miesiące (95% CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Zaktualizowana analiza po odśledzeniu z dłuższym czasem obserwacji (mediana: 19,7 miesiąca) została przeprowadzona do daty zakończenia zbierania danych 13 czerwca 2022 r., kiedy to

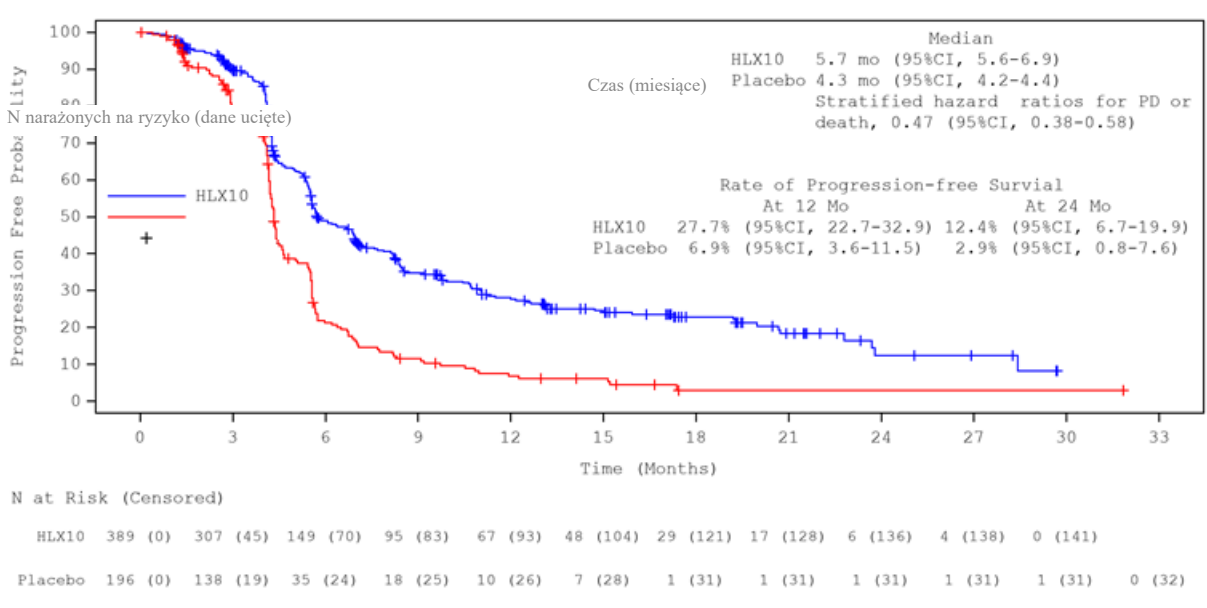
zaobserwowano 100% wcześniej zdefiniowanych zdarzeń OS (zdefiniowano około 342, faktycznie wystąpiły 363 zdarzenia OS). Mediana OS wyniosła 15,8 miesiąca w grupie leczonej serplulimabem i 11,1 miesiąca w grupie placebo. Stratyfikowany HR (95% CI) wyniósł 0,62 (0,50, 0,76). Mediana PFS w ocenie IRRC według kryteriów RECIST 1.1 wyniosła, odpowiednio, 5,7 miesiąca i 4,3 miesiąca, przy stratyfikowanym HR (95% CI) wynoszącym 0,47 (0,38-0,58). Wyniki z analizy końcowej przedstawiono na Rysunkach 1 i 2.

Mediana HLX10 15,8 m-ca (95%CI; 14,1-17,6)
 Mediana Placebo 11,1 m-ca (95%CI; 10,0-12,4)
 Stratyfikowane współczynniki ryzyka zgonu; 0,62 (95%CI; 0,50-0,76)

% przeżycia



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby (RECIST 1.1) dług IRRC w populacji ogólnej (ITT) w momencie zaktualizowanej analizy (data przerwania zbierania danych: 13 czerwca 2022 r.)



Immunogenność

Immunogenność serplulimabu oceniano u 389 pacjentów przyjmujących serplulimab w dawce 4,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie w badaniu ASTRUM-005. Siedmiu pacjentów (1,8%) miało dodatni wynik badania na obecność ADA podczas dowolnej wizyty, z czego 6 pacjentów (1,5%) miało dodatni wynik badania na obecność ADA w trakcie leczenia (zdefiniowany jako co najmniej jeden dodatni wynik badania na obecność ADA po rozpoczęciu leczenia).

W badaniu dotyczącym ekspansji i eskalacji dawki HLX10-001 działania ADA obserwowano u 13 spośród 66 pacjentów (19,7%).

W żadnym z kluczowych badań nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących. Nie uzyskano dowodów potwierdzających wpływ ADA na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Jednak dane są nadal ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu ASTRUM-005 spośród 389 pacjentów w grupie otrzymującej serplulimab w populacji ogólnej 153 (39,3%) było w wieku ≥ 65 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszymi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań serplulimabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży chorych na raka płuca (drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy rak płuca) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę serplulimabu scharakteryzowano za pomocą analizy populacyjnej (popPK), która objęła 1144 pacjentów z rakiem płuca (w tym z rozsianym DRP) i innymi typami nowotworów litych z 8 badań. Pacjenci otrzymywali serplulimab dożylnie w monoterapii lub terapii skojarzonej w zakresie dawek od 0,3 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 4,5 mg/kg co 3 tygodnie, 200 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 3 tygodnie i 400 mg co 4 tygodnie. PK opisano za pomocą modelu dwuprzędziałowego z klirensiem (CL) zależnym od czasu. Zmienność międzyosobnicza (współczynnik zmienności, CV) podstawowego CL i centralnej objętości dystrybucji (V_c) wynosiła 25,8% i 15,4%. Obserwowane średnie (CV) minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w badaniu ASTRUM-005 wyniosło 62,5 $\mu\text{g/ml}$ (36,3%).

Wchłanianie

Serplulimab podaje się w infuzji dożylniej, dzięki czemu jego biodostępność jest natychmiastowa i całkowita. Nie badano innych dróg podawania.

Dystrybucja

Na podstawie analizy PK w populacji objętość dystrybucji serplulimabu wynosi około 5,73 l.

Metabolizm

Nie scharakteryzowano szlaku metabolicznego serplulimabu. Oczekuje się, że serplulimab będzie katabolizowany do małych peptydów i aminokwasów w wyniku ogólnych procesów rozkładu białek.

Eliminacja

Na podstawie analizy PK w populacji klirens serplulimabu (CL) po pierwszej dawce wynosi 0,225 l/dobę. Klirens zmniejsza się w czasie o maksymalnie 30,5% (CV 26,3%) po 106 dniach, aby osiągnąć połowę maksymalnego efektu. Okres półtrwania w stanie stacjonarnym wynosi około 24,3 dnia.

Liniowość lub nieliniowość

Serplulimab wykazywał liniową farmakokinetykę w zakresie dawek od 0,3 do 10 mg/kg co 2 tygodnie (w tym dawki równe 200 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 3 tygodnie i 400 mg co 4 tygodnie), zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i wielokrotnej.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono dedykowanych badań w szczególnych populacjach pacjentów. Analiza PK w populacji nie wykazała różnic w całkowitym klirensie ogólnoustrojowym serplulimabu w zależności od wieku (23-83 lata), rasy (n=247 osób rasy białej i n=895 osób rasy żółtej) oraz stopnia sprawności według ECOG (0 lub 1). Klirens kreatyniny wzrastał ze wzrostem masy ciała.

Zaburzenia czynności nerek

Nie stwierdzono wpływu kreatyniny ani klirensu kreatyniny (CRCL) (Cockcroft-Gault) na CL serplulimabu na podstawie analizy PK w populacji u pacjentów z łagodnymi (CRCL=60-89 ml/min; n=448), umiarkowanymi (CRCL=30-59 ml/min; n=102) i ciężkimi (CRCL=15-29 ml/min; n=1) zaburzeniami czynności nerek i prawidłową czynnością nerek (CRCL \geq 90 ml/min, n=591). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, które pozwalałyby określić zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono wpływu ALAT, AspAT ani bilirubiny całkowitej na klirens serplulimabu na podstawie analizy PK w populacji u pacjentów z łagodnymi (bilirubina \leq GGN i AST $>$ GGN lub bilirubina $>$ 1 do 1,5 \times GGN i dowolna aktywność AspAT; n=176) i umiarkowanymi (bilirubina $>$ 1,5 do 3 \times GGN i dowolna aktywność AST; n=2) zaburzeniami czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby (bilirubina \leq GGN i AST \leq GGN; n=956). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania. Nie badano serplulimabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 3 \times GGN i dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność dawki wielokrotnej

W badaniu toksyczności dawki wielokrotnej u makaków, którym podawano dawki do 31 tygodni, po dawce 100 mg/kg zaobserwowano wysoką częstość występowania związanego z farmakologią nacieków okołonaczyniowych komórek jednojądrzastych w splocie naczyniówkowym mózgu. Poziom, przy którym nie obserwuje się szkodliwego wpływu (NOAEL) w 31-tygodniowym badaniu toksyczności wyniósł 50 mg/kg/tydzień, co spowodowało ekspozycję odpowiadającą 36-krotności (obliczoną jako AUC_{0-t}) ekspozycji u ludzi przy dawce 3 mg/kg podawanej co dwa tygodnie.

Toksyczność reprodukcyjna

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej.

Uważa się, że szlak PD-1/PD-L1 uczestniczy w utrzymaniu tolerancji na płód przez cały okres ciąży. W mysich modelach ciąży wykazano, że blokada sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję na płód i powoduje zwiększony odsetek utraty płodów.

U makaków oceniano dwa przeciwciała monoklonalne anty-PD-L1 pod kątem toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej i wykazano, że po podaniu ciężarnym małpom powodują one przedwczesny poród, utratę płodu i przedwczesną śmierć noworodków.

Dlatego też potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem serplulimabu w okresie ciąży obejmuje zwiększoną częstość poronień lub martwych urodzeń. W oparciu o mechanizm działania, ekspozycja płodu na serplulimab może zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń o podłożu immunologicznym lub zmiany prawidłowej odpowiedzi immunologicznej i zaburzeń o podłożu immunologicznym, które zgłaszano u myszy z nokautem PD-1.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjał genotoksyczny lub rakotwórczy serplulimabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (do ustalenia pH)
Sodu cytrynian (E331) (do ustalenia pH)
Sodu chlorek
Mannitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Produktu leczniczego HETRONIFLY nie należy podawać jednocześnie w tej samej linii dożylniej z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Rozcieńczony roztwór

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. W ciągu 24-godzinnego przechowywania możliwe jest przechowywanie do 6 godzin w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Przed użyciem fiołki i (lub) worki do infuzji dożylnych, jeśli są przechowywane w lodówce, muszą osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiołce o pojemności 10 ml z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowo-plastikową nakrętką, zawierającej 100 mg serplulimabu.

Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie i podawanie

- Podczas przygotowywania infuzji należy zachować zasady aseptyki.
- Nie wstrząsać fiolką.
- Doprowadzić fiolkę do temperatury pokojowej (do 25°C).
- Przed podaniem produktu należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Koncentrat jest roztworem bezbarwnym do jasnożółtego, przezroczystym do lekko opalizującego. W przypadku zaobserwowania widocznych cząstek fiolkę należy wyrzucić.
- Potwierdzić dawkę produktu i obliczyć wymaganą objętość produktu leczniczego HETRONIFLY.
- Za pomocą sterylnej strzykawki pobrać objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą objętości podawanego produktu z docelowego worka dożylnego i wyrzucić.
- Za pomocą strzykawki pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego HETRONIFLY z fiolki i wstrzyknąć ją do roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym zakresie stężeń od 1,0 do 8,0 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwracanie.
- Podawać roztwór do infuzji dożylnie, używając sterylnej, niepirogennej linii o niskim stopniu wiązania białek o średnicy filtra od 0,2 do 5,0 µm lub z dodatkowym filtrem.
- Ustawić początkową szybkość infuzji na 100 ml na godzinę (zaleca się 25 kropli na minutę). Szybkość infuzji można dostosować, jeśli wystąpią reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.2). Jeżeli po pierwszej infuzji nie wystąpią żadne działania niepożądane związane z infuzją, czas kolejnego podania można skrócić do 30 minut (\pm 10 minut).
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać. O ile nie zostanie zużyty natychmiast, rozcieńczony roztwór można przechowywać przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. W ciągu 24-godzinnego przechowywania możliwe jest przechowywanie do 6 godzin w temperaturze pokojowej (\leq 25°C). Przed użyciem fiolki i (lub) worki do infuzji dożylnych, jeśli są przechowywane w lodówce, muszą osiągnąć temperaturę pokojową (patrz punkt 6.3).
- Po zakończeniu infuzji linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), zgodnie z rutynową procedurą operacyjną obowiązującą w szpitalu.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.
- W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych w dokumentacji pacjenta należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1870/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 03 luty 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy HETRONIFLY jest dostępny w obrocie, wszyscy pacjenci/opiekunowie stosujący produkt leczniczy HETRONIFLY otrzymają materiały edukacyjne dla pacjenta.

- **Skład pakietu materiałów edukacyjnych:**

- Charakterystyka produktu leczniczego/ulotka dla pacjenta (zostanie dostarczona dobrowolnie)
- Karta pacjenta

- **Zagrożenia omówione w materiałach edukacyjnych:**

- Działania niepożądane o podłożu immunologicznym
- Ciężkie reakcje związane z infuzją

Materiały edukacyjne zawierają informacje na temat przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją, a także wytyczne dotyczące znaczenia obserwacji pacjenta i postępowania klinicznego w przypadku tych zdarzeń. Materiały zostaną rozesłane do odpowiednich świadczeniodawców w formie pakietu, a pacjenci otrzymają je za pośrednictwem świadczeniodawców.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
serplulimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 10 mg serplulimabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu chlorek, mannitol, polisorbát 80, woda do wstrzykiwań.

Dalsze informacje, patrz ulotka dołączona do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg/10 ml

1 fiołka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie wstrząsać.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona

Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1870/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

HETRONIFLY 10 mg/ml sterylny koncentrat
serplulimab
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji serplulimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby podczas leczenia mieć przy sobie kartę pacjenta.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Hetronifly i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hetronifly
3. Jak stosować lek Hetronifly
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hetronifly
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Hetronifly i w jakim celu się go stosuje

Hetronifly to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną serplulimab. Jest to przeciwciało monoklonalne, rodzaj białka, którego zadaniem jest rozpoznawanie i przyłączanie się do określonego celu w organizmie zwanego receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1), który znajduje się na powierzchni limfocytów T i B (rodzaj białych krwinek wchodzących w skład układu odpornościowego, naturalnej struktury obronnej organizmu). Kiedy PD-1 zostanie aktywowany przez komórki nowotworowe, może wyłączyć aktywność limfocytów T. Blokując PD-1, lek Hetronifly zapobiega wyłączeniu limfocytów T, które pomagają układowi odpornościowemu w walce z nowotworem.

Lek Hetronifly stosuje się w leczeniu osób dorosłych z drobnokomórkowym rakiem płuca w postaci rozsiaanej (rozsiaany DRP). Stosuje się go, gdy nowotwór:

- rozprzestrzenił się w płucach (lub innych częściach ciała) oraz
- nie był wcześniej leczony.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Hetronifly lub powodu przepisania tego leku pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Hetronifly będzie podawany w skojarzeniu z chemioterapią. Ważne jest, aby przeczytać także ulotki dołączone do opakowania konkretnej chemioterapii, którą pacjent może otrzymywać.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hetronifly

Kiedy nie stosować leku Hetronifly

Jeśli pacjent ma uczulenie na serplulimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku. W razie wątpliwości, czy pacjent jest uczulony, przed zastosowaniem leku Hetronifly należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hetronifly należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent ma:

- chorobę autoimmunologiczną (chorobę, w której układ odpornościowy atakuje własne komórki)
- problemy dotyczące wątroby
- uszkodzenie nerek
- problemy dotyczące płuc lub problemy z oddychaniem
- przeszczepiony narząd
- u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na inne leki przeciwnowotworowe, które działają w ten sam sposób (terapię przeciwciałami monoklonalnymi).

Jeżeli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Hetronifly.

Po podaniu leku Hetronifly mogą wystąpić poważne działania niepożądane (patrz punkt 4).

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów, należy natychmiast zadzwonić lub zgłosić się do lekarza. Lekarz może przepisać inne leki, które zapobiegają poważniejszym powikłaniom i pomogą złagodzić objawy. Lekarz może opóźnić przyjęcie kolejnej dawki leku Hetronifly lub przerwać podawanie leku Hetronifly.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów:

- zapalenie płuc: objawami mogą być: pojawienie się lub nasilenie kaszlu, duszność lub ból w klatce piersiowej
- zapalenie wątroby i dróg żółciowych: objawami mogą być: nudności lub wymioty, zmniejszenie uczucia głodu, ból po prawej stronie brzucha, żółknięcie skóry lub białek oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu lub krwawienie lub skłonność do powstawania siniaków
- zapalenie jelit: objawami mogą być: biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia lub czarne, smoliste, lepkie stolce z krwią lub śluzem, silny ból lub tkliwość brzucha
- zapalenie nerek: objawami mogą być: zmniejszenie ilości oddawanego moczu
- zapalenie skóry: objawami mogą być: wysypka, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze lub owrzodzenia w jamie ustnej lub na innych wilgotnych powierzchniach
- zapalenie gruczołów (szczególnie tarczycy, nadnerczy, przysadki mózgowej i trzustki): objawami mogą być: szybkie bicie serca, skrajne zmęczenie, przyrost lub utrata masy ciała, zawroty głowy lub omdlenia, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcia, nieustępujące bóle głowy lub nietypowe bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty
- cukrzyca typu 1: objawami mogą być: wysokie stężenie cukru we krwi, uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, szybki i głęboki oddech, splątanie lub słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w jamie ustnej lub inny zapach moczu lub potu
- reakcje związane z infuzją: objawami mogą być: dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, uderzenia gorąca, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka
- zapalenie mięśnia sercowego: objawami mogą być: ból w klatce piersiowej, duszność lub nieregularne bicie serca
- zapalenie lub problemy dotyczące mięśni: objawami mogą być: ból mięśni, osłabienie mięśni lub szybkie męczenie się
- zapalenie mózgu: objawami mogą być: drgawki, ból głowy, gorączka, dreszcze, wymioty, splątanie i problemy z pamięcią

- zapalenie oczu, które może obejmować zmiany widzenia
- mała liczba płytek krwi: objawami mogą być: krwawienie (z nosa lub dziąseł) i (lub) siniaki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Hetronifly u osób w wieku 18 lat. Wynika to z faktu, że nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności w tej grupie wiekowej.

Lek Hetronifly a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również preparatów ziołowych i leków wydawanych bez recepty.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje inne leki osłabiające układ odpornościowy, np. pochodne kortyzonu, takie jak prednizon. Leki te mogą zakłócać działanie leku Hetronifly. Jednak po leczeniu lekiem Hetronifly lekarz może przepisać pochodne kortyzonu w celu ograniczenia możliwych działań niepożądanych leku Hetronifly. Pochodne kortyzonu można także podać pacjentowi przed podaniem leku Hetronifly w skojarzeniu z chemioterapią w celu zapobiegania i (lub) leczenia nudności, wymiotów i innych działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Leku Hetronifly nie wolno stosować w czasie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci.

Lek Hetronifly może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy serplulimab przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka wraz z lekarzem podejmie decyzję, czy należy karmić piersią po przyjęciu serplulimabu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Hetronifly może powodować zmęczenie i inne działania niepożądane. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn po przyjęciu leku Hetronifly, chyba że pacjent jest pewien, że dobrze się czuje.

Lek Hetronifly zawiera sód

Ten lek zawiera 22,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce o pojemności 10 ml. Odpowiada to 1,1% zalecanego maksymalnego dobowego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

Lek Hetronifly zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 2,0 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce o pojemności 10 ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek alergię.

3. Jak stosować lek Hetronifly

Lek Hetronifly będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub klinice pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Zalecana dawka to 4,5 mg na kg masy ciała co 3 tygodnie.

Lekarz poda pacjentowi lek Hetronifly w postaci infuzji (wlewu kroplowego) podawanej do żyły. Pierwszą infuzję podaje się przez około 1 godzinę. Kolejne infuzje podaje się w ciągu 30 minut.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hetronifly

Brak informacji na temat przedawkowania serplulimabu. Ten lek jest podawany pacjentowi przez doświadczonego specjalistę. Ryzyko przedawkowania jest niskie. W przypadku przedawkowania pacjent będzie dokładnie obserwowany pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych. Lekarz rozpocznie odpowiednie leczenie.

Pominięcie zastosowania leku Hetronifly

Bardzo ważne jest, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku. W przypadku opuszczenia wizyty należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia nowego terminu.

Przerwanie stosowania leku Hetronifly

Przerwanie leczenia może doprowadzić do utraty działania leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem Hetronifly bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić uwagę na ważne objawy zapalenia.

Lek Hetronifly działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Może to mieć poważny niekorzystny wpływ na organizm. Niektóre stany zapalne mogą zagrażać życiu i wymagać leczenia lub odstawienia leku Hetronifly (patrz punkt 2).

Poważne działania niepożądane

W przypadku zauważenia któregośkolwiek spośród poniższych poważnych objawów **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Mogą one być objawami poważnych, potencjalnie śmiertelnych stanów. Natychmiastowe uzyskanie pomocy lekarskiej może zapobiec nasileniu się tych objawów.

- zapalenie płuc (*często*): objawami mogą być: pojawienie się lub nasilenie kaszlu, duszność lub ból w klatce piersiowej
- zapalenie wątroby i dróg żółciowych (*często*): objawami mogą być: nudności lub wymioty, zmniejszenie uczucia głodu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu lub krwawienie lub skłonność do powstawania siniaków
- zapalenie jelit (*niezbyt często*): objawami mogą być: biegunka lub częstsze niż zwykle opróżnienia, czarne, smoliste lub lepkie stolce z krwią lub śluzem, silny ból lub tkliwość brzucha
- zapalenie trzustki (*niezbyt często*): objawami mogą być: bóle brzucha, nudności i wymioty
- zapalenie mięśnia sercowego (*niezbyt często*): objawy mogą obejmować ból w klatce piersiowej, duszność lub nieregularne bicie serca
- miastenia i zespoły miasteniczne (*rzadko*): objawami mogą być: osłabienie mięśni i szybkie męczenie się.

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, zgłoszonych w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących lek Hetronifly w skojarzeniu z chemioterapią:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytów, neutrofilów, limfocytów), krwinek czerwonych (niedokrwistość) lub płytek krwi (małopłytkowość)

- zmniejszona czynność tarczycy (może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała) lub nadmierna czynność tarczycy
- badania krwi wykazujące duże stężenie glukozy (hiperglikemia lub cukrzyca)
- badania krwi wykazujące duże stężenie kwasu moczowego (hiperurykemia) lub lipidów (hiperlipidemia)
- badania krwi wykazujące nieprawidłowe stężenie elektrolitów (potasu, sodu, wapnia, magnezu, fosforanów lub chlorków)
- badania krwi wykazujące małe stężenie białka (hipoproteinemia)
- zmniejszony apetyt
- problemy ze snem
- nieprawidłowy rytm serca
- kaszel
- nudności
- zaparcia
- ból brzucha
- biegunka
- wymioty
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gammaglutamylotransferaza)
- wysypka
- wypadanie włosów
- ból mięśni i kości
- gorączka
- osłabienie
- zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie dróg moczowych
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- nieprawidłowe wyniki badań funkcji krzepnięcia
- reakcja związana z infuzją
- zapalenie tarczycy, nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy
- utrata masy ciała
- małe stężenie cukru we krwi
- uszkodzenie obwodowego układu nerwowego powodujące drętwienie, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia czucia (parestezje)
- nieregularny rytm serca, w którym serce bije szybciej niż normalnie, wolne bicie serca, zaburzenia przewodzenia, niewydolność serca, zwiększone stężenie substancji w mózgu (peptydu natriuretycznego), co może być oznaką niewydolności serca
- wysokie ciśnienie krwi, zapalenie naczyń krwionośnych
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, trudności w połykaniu, wzdęcia, zaburzenia żołądka i jelit
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (produkt rozkładu hemoglobiny)
- swędzenie, zapalenie skóry, nadmierna potliwość
- ból stawów, ból rąk lub nóg, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy
- glukoza w moczu, obecność białka w moczu, obecność krwinek czerwonych lub białych w moczu, uszkodzenie nerek
- zwiększone stężenie mocznika lub kreatyniny we krwi
- uczucie zmęczenia, ogólny dyskomfort, obrzęk
- zwiększone stężenie markera martwicy mięśnia sercowego (troponiny), mioglobiny lub fosfokinazy kreatynowej we krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- ciężkie zakażenie, zakażenie skóry, zakażenie jelit, zakażenie warg, zakażenie mózgu i błony osłaniającej mózg wywołane wirusem opryszczki pospolitej
- zapalenie węzłów chłonnych
- reakcja anafilaktyczna
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza, inne zaburzenia tarczycy, nadczynność nadnerczy, zapalenie przysadki mózgowej położonej u podstawy mózgu
- nieprawidłowe stężenie lipoprotein we krwi
- zapalenie mózgu, neurotoksyczność, choroba lokomocyjna, zaburzenia ruchowe
- niewyraźne widzenie
- choroba mięśnia sercowego, zmniejszenie dopływu krwi do mięśnia sercowego (niedokrwienie mięśnia sercowego), niedokrwienie tkanki mięśnia sercowego, nagromadzenie płynu w osierdziu, podwyższony zwiększone stężenie martwicy mięśnia sercowego
- suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, krwawienie z dziąseł
- pogrubienie, czasem łuszczenie się skóry, zmiany zabarwienia skóry, suchość skóry
- autoimmunologiczne zapalenie mięśni, zapalenie stawów
- dreszcze

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)

- stan, w którym mięśnie stają się słabe i szybko ulegają zmęczeniu (miastenia i zespół miasteniczny)

Inne działania niepożądane zgłaszane z nieznaną częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zapalenie mięśni

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Hetronifly

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać. Wykazano, że rozcieńczony roztwór, jeśli nie zostanie użyty natychmiast, jest stabilny przez 24 godziny w lodówce (od 2°C do 8°C), w tym do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w temperaturze 25°C lub niższej).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hetronifly

Substancją czynną leku jest serplulimab.

Jeden ml koncentratu zawiera 10 mg serplulimabu. Jedna fiolka zawierająca 10 ml zawiera 100 mg serplulimabu.

Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, sodu chlorek (patrz punkt 2: Lek Hetronifly zawiera sól), mannitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Hetronifly i co zawiera opakowanie

Lek Hetronifly to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej, dostarczany w szklanej fiolce z gumowym korkiem. Fiolka zawiera 10 mg/ml serplulimabu. Koncentrat jest płynem bezbarwnym do jasnożółtego, przezroczystym do lekko opalizującego. Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podawanie infuzji

Podczas przygotowywania infuzji należy zachować zasady aseptyki.

- Nie wstrząsać fiolką.
- Doprowadzić fiolkę do temperatury pokojowej (do 25°C).
- Przed podaniem produkt należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Koncentrat jest roztworem bezbarwnym do jasnożółtego, przezroczystym do lekko opalizującego. W przypadku zaobserwowania widocznych cząstek fiolkę należy wyrzucić.
- Potwierdzić dawkę produktu i obliczyć wymaganą objętość produktu leczniczego Hetronifly.

- Za pomocą sterylnej strzykawki pobrać objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą objętości podawanego produktu z docelowego worka dożylnego i wyrzucić.
- Za pomocą strzykawki pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego Hetronifly z fiolki i wstrzyknąć ją do roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym zakresie stężeń od 1,0 do 8,0 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwracanie.
- Podawać roztwór do infuzji dożylnie, używając sterylnej, niepirogennej linii o niskim stopniu wiązania białek o średnicy filtra od 0,2 do 5,0 μm lub z dodatkowym filtrem.
- Ustawić początkową szybkość infuzji na 100 ml na godzinę (zaleca się 25 kropli na minutę). Szybkość infuzji można dostosować, jeśli wystąpią reakcje związane z infuzją. Jeżeli po pierwszej infuzji nie wystąpią żadne działania niepożądane związane z infuzją, czas kolejnego podania można skrócić do 30 minut (\pm 10 minut).
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać. O ile nie zostanie zużyty natychmiast, rozcieńczony roztwór można przechowywać przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. W ciągu 24-godzinnego przechowywania możliwe jest przechowywanie do 6 godzin w temperaturze pokojowej (\leq 25°C). Przed użyciem fiolki i (lub) worki do infuzji dożylnych, jeśli są przechowywane w lodówce, muszą osiągnąć temperaturę pokojową.
- Po zakończeniu infuzji linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu
- 9 mg/ml (0,9%), zgodnie z rutynową procedurą operacyjną obowiązującą w szpitalu.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów medycznych przez tę samą linię infuzyjną.
- W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych w dokumentacji pacjenta należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.