

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de serplulimab.  
Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém 100 mg de serplulimab.

O serplulimab é um anticorpo humanizado (isótipo IgG4/kappa com uma alteração da sequência estabilizadora na região da articulação) produzido em células de ovário de hamster chinês através de tecnologia de DNA recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 0,98 mmol (22,5 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução incolor a ligeiramente amarela, límpida a ligeiramente opalescente, pH 5,2-5,8, osmolalidade de aproximadamente 280-340 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

HETRONIFLY em associação com carboplatina e etoposido é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento do cancro.

#### Posologia

A dose recomendada é de 4,5 mg/kg de serplulimab a cada 3 semanas, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

*Atrasar doses ou interrupção definitiva (ver também secção 4.4)*

Não é recomendável aumentar ou reduzir a dose de HETRONIFLY. Pode ser necessária a suspensão ou descontinuação da dose, em função dos níveis de segurança e tolerância individuais. É aceitável a suspensão da dose durante um máximo de 12 semanas por motivos de tolerância (ver secção 4.4).

Deve proceder-se à suspensão ou descontinuação do serplulimab para gerir reações adversas, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1. Recomendação de modificação do tratamento**

<b>Reações adversas imunitárias</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Modificação do tratamento<sup>#</sup></b>
Doença pulmonar imunitária	Grau 2	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 1
	Grau 3 ou 4 ou Grau 2 recorrente	Descontinuar definitivamente
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 1
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar definitivamente
Hepatite	Grau 2 com AST ou ALT > 3 a 5 vezes o ULN ou bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o ULN	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 1
	Grau 3 ou 4 com AST ou ALT > 5 vezes o ULN ou bilirrubina total > 3 vezes o ULN	Descontinuar definitivamente
Nefrite e disfunção renal	Grau 2 elevado da creatinina sérica	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 1
	Grau 3 ou 4 elevado da creatinina sérica	Descontinuar definitivamente
Endocrinopatias	Sintomáticas Hipotiroidismo de Grau 2 ou 3, Hipertiroidismo de Grau 2 ou 3, Hipofisite de Grau 2 ou 3, Insuficiência suprarrenal de Grau 2, Hiperglicemia de Grau 3 ou diabetes mellitus de tipo 1	Suspender até resolução dos sintomas e conclusão do tratamento com corticosteroides. Na presença de terapia de substituição hormonal, o tratamento deverá ser continuado desde que não existam sintomas
	Hipotiroidismo de Grau 4 Hipertiroidismo de Grau 4 Hipofisite de Grau 4 Insuficiência suprarrenal de Grau 3 ou 4 Hiperglicemia de Grau 4	Descontinuar definitivamente
Reações cutâneas	Grau 3	Suspender até que as reações adversas recuperem ou melhorem para Grau 1
	Síndrome de Stevens Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN) de Grau 4	Descontinuar definitivamente
Outras reações adversas imunitárias	Grau 3 ou 4 elevado da amilase ou lipase séricas Pancreatite de Grau 2 ou 3 Miocardite de Grau 2* Ocorrência pela primeira vez de outras reações adversas imunomediadas de Grau 2 ou 3 Contagem de plaquetas (trombocitopenia) ou de glóbulos brancos reduzida de Grau 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 1
	Pancreatite de Grau 4 ou pancreatite recorrente de qualquer grau Miocardite de Grau 3 ou 4 Encefalite de Grau 3 ou 4	Descontinuar definitivamente

<b>Reações adversas imunitárias</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Modificação do tratamento<sup>#</sup></b>
	Ocorrência pela primeira vez de outras reações adversas imunomediadas de Grau 4 Contagem de plaquetas (trombocitopenia) ou de glóbulos brancos reduzida de Grau 4 ou recorrente de Grau 3	
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 2	Reduzir a taxa de perfusão para metade da taxa ou interromper. O tratamento pode ser retomado quando o episódio estiver resolvido
	Grau 3 ou 4	Descontinuar definitivamente

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 5.0 dos Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Cancro para Reações Adversas (NCI-CTCAE v5.0).

ALT: alanina-aminotransferase; AST: aspartato-aminotransferase; ULN: limite superior do normal.

<sup>#</sup>: O serplulimab deverá ser interrompido definitivamente na ocorrência de qualquer reação adversa relacionada com imunidade de Grau 3 que seja recorrente e de quaisquer reações adversas imunomediadas de Grau 4, exceto no caso de endocrinopatias que sejam controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.4 e 4.8).

\*: Não é clara a segurança na realização de novo tratamento com serplulimab em doentes que sofreram miocardite imunitária.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos ( $\geq 65$  anos) (ver secção 5.1 e secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro (CRCL=60-89 ml/min) ou moderado (CRCL=30-59 ml/min). Não existem dados suficientes nem podem ser feitas recomendações posológicas em doentes com compromisso renal grave (CRCL=15-29 ml/min) (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (BIL  $\leq$  ULN e AST  $>$  ULN ou BIL  $>$  1 a  $1,5 \times$  ULN e qualquer AST). Não existem dados suficientes em doentes com compromisso hepático moderado (BIL  $>$   $1,5$  a  $3 \times$  ULN e qualquer AST) e não existem dados disponíveis em compromisso hepático grave (BIL  $>$   $3 \times$  ULN e qualquer AST). Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de serplulimab na população pediátrica na indicação de cancro do pulmão de pequenas células.

### Modo de administração

HETRONIFLY destina-se a ser administrado por via intravenosa.

A taxa de perfusão inicial deverá ser fixada em 100 ml por hora. Se a primeira perfusão for bem tolerada, todas as perfusões subsequentes poderão ser encurtadas para 30 minutos ( $\pm 10$  minutos).

Quando administrado em combinação com quimioterapia, HETRONIFLY deve ser administrado primeiro, seguido de quimioterapia no mesmo dia. Utilizar sacos de perfusão separados em cada perfusão.

HETRONIFLY não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

A dose total de HETRONIFLY necessária deve ser diluída em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da diluição e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações adversas imunitárias

Ocorreram reações adversas imunitárias, incluindo casos graves e fatais, em doentes que receberam serplulimab (ver secção 4.8). A maioria das reações adversas imunitárias que ocorreram durante o tratamento foram reversíveis e foram geridas através da suspensão do tratamento, da administração de corticosteroides e/ou de cuidados de suporte (ver secção 4.2). Ocorreram, ainda, reações adversas imunitárias até 3,6 meses após a administração da última dose. Podem ocorrer simultaneamente reações adversas imunitárias que afetem mais do que um sistema corporal.

Em caso de suspeita da ocorrência de reações adversas imunitárias, deve garantir-se a realização de uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, deve suspender-se o tratamento e administrar um corticosteroide. Para a maioria das reações adversas de Grau 2 e algumas reações adversas específicas de Grau 3 ou 4 relacionadas com o sistema imunitário, a administração deverá ser suspensa até à recuperação ou melhoria para Grau 1. O serplulimab tem de ser interrompido definitivamente em quaisquer reações adversas de Grau 4 e algumas reações adversas imunitárias específicas de Grau 3. Para reações adversas imunitárias de Grau 3, 4 e algumas específicas de Grau 2 (por exemplo, pneumonite imunitária, miocardite imunitária), deverá ser administrado corticosteroide (prednisona 1-2 mg/kg/dia ou equivalente) e outros tratamentos sintomáticos, de acordo com os sintomas clínicos até à recuperação ou melhoria para o Grau 1. Após a melhoria para Grau  $\leq$  1, deverá ser iniciada uma redução gradual do corticosteroide, que deverá ser continuada durante, pelo menos, 1 mês. Uma redução rápida poderá originar um agravamento ou recorrência da reação adversa. Se, apesar do uso de corticosteroides, ocorrer um agravamento ou não existir melhoria, dever complementar-se com terapia imunossupressora não corticosteroide (por exemplo, infliximab).

#### Doença pulmonar imunitária

Foi notificada a ocorrência de pneumonite imunitária, incluindo casos fatais, em doentes tratados com HETRONIFLY (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite imunitária, tais como alterações radiográficas (por exemplo, opacidades focais em vidro despolido, filtrados irregulares), dispneia e hipoxia. As suspeitas de ocorrência de pneumonite imunitária deverão ser confirmadas com imagens radiográficas e deverão ser excluídas outras causas. Para modificação do tratamento, ver secção 4.2.

### Colite imunitária

Foi notificada a ocorrência de colite imunitária, incluindo casos fatais, em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite imunitária, tais como dor abdominal, diarreia, muco ou sangue nas fezes. Deve ser excluída a possibilidade de presença de infeções e outras etiologias relacionadas com a doença. Para modificação do tratamento, ver secção 4.2. O risco potencial de perfuração gastrointestinal deverá ser tido em consideração e confirmado por imagiologia radiográfica e/ou endoscopia, se necessário.

### Hepatite imunitária

Foi notificada a ocorrência de hepatite imunitária, incluindo casos fatais, em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados periodicamente (todos os meses) para detetar alterações da função hepática e sinais e sintomas clínicos de hepatite imunitária, tais como elevações das transaminases e da bilirrubina total. Deve ser excluída a possibilidade de presença de infeções e outras etiologias relacionadas com a doença. Na ocorrência de hepatite imunológica, deverá ser aumentada a frequência de testes da função hepática. Para modificação do tratamento, ver secção 4.2.

### Nefrite imunitária e disfunção renal

Foi notificada a ocorrência de nefrite e disfunção renal relacionadas com a imunidade em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes deverão ser periodicamente monitorizados (todos os meses) quanto a alterações da função renal e sinais e sintomas clínicos de nefrite imunitária e disfunção renal. Na ocorrência de nefrite imunitária, deve ser aumentada a frequência de testes da função renal. A maioria dos doentes apresenta aumentos assintomáticos da creatinina sérica. Devem ser excluídas as etiologias relacionadas com a doença. Para modificação do tratamento, ver secção 4.2.

### Endocrinopatias imunitárias

#### *Doenças da tiroide*

Foi notificada a ocorrência de perturbações da tiroide, incluindo hipertiroidismo, hipotiroidismo e tiroidite, em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações na função da tiroide e sinais e sintomas clínicos de perturbações da tiroide. No caso de hipotiroidismo sintomático de Grau 2 ou 3, deve suspender-se o serplulimab e iniciar uma terapia de substituição da hormona da tiroide, conforme necessário. No caso de hipertiroidismo sintomático de Grau 2 ou 3, deve suspender-se o serplulimab e iniciar a administração de um medicamento antitiroideu, conforme necessário. Se houver suspeita de ocorrência de inflamação aguda da tiroide, o serplulimab deve ser suspenso e deve ser iniciada terapia hormonal. O tratamento pode ser retomado quando os sintomas de hipotiroidismo ou hipertiroidismo estiverem controlados e a função tiroideia tiver melhorado. O serplulimab deve ser descontinuado definitivamente no caso de hipertiroidismo ou hipotiroidismo com risco de vida. A função tiroideia deve ser monitorizada continuamente de modo a assegurar que a substituição hormonal é adequada (ver secção 4.2).

#### *Perturbações da hipófise*

Foi notificada a ocorrência de hipofisite em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hipofisite e devem ser excluídas outras causas. No caso de hipofisite sintomática de Grau 2 ou 3, deve suspender-se o serplulimab e iniciar uma terapia de substituição hormonal, conforme necessário. Se houver suspeita da ocorrência de hipofisite aguda, deve ser iniciado um tratamento com corticosteroides. No caso de hipofisite de Grau 4 com risco de vida, o serplulimab deve ser descontinuado definitivamente (ver secção 4.2).

#### *Insuficiência suprarrenal*

Foi notificada a ocorrência de insuficiência suprarrenal em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas e devem excluir-se outras causas. No caso de insuficiência suprarrenal de Grau 2, deve suspender-se o serplulimab e iniciar uma terapia de substituição hormonal, conforme necessário. No caso de insuficiência suprarrenal de Grau 3

ou 4 com risco de vida, o serplulimab deve ser descontinuado definitivamente. Deve monitorizar-se continuamente a função da glândula suprarrenal e os níveis hormonais, de modo a assegurar uma reposição hormonal adequada (ver secção 4.2).

#### *Hiperglicemia*

Foi notificada a ocorrência de hiperglicemia ou diabetes mellitus tipo 1 em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto ao nível sanguíneo de glicose e aos sinais e sintomas clínicos relacionados. Deve iniciar-se uma terapia de substituição da insulina, conforme necessário. No caso de diabetes mellitus de tipo 1 com controlo deficiente da glicemia, deve suspender-se o serplulimab e iniciar terapia de substituição da insulina até à melhoria dos sintomas. No caso de diabetes tipo 1 de Grau 4 com risco de vida, o serplulimab deve ser descontinuado definitivamente. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser continuamente monitorizados, para garantir uma substituição adequada da insulina (ver secção 4.2).

#### *Reações adversas cutâneas imunitárias*

Foi notificada a ocorrência de reações adversas cutâneas imunitárias em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). No caso de erupção cutânea de Grau 1 ou 2, pode-se continuar com o serplulimab e administrar tratamento sintomático ou tratamento local com corticosteroides. No caso de erupção cutânea de Grau 3, deve suspender-se o serplulimab e administrar tratamento sintomático ou tratamento local com corticosteroides. No caso de erupção cutânea de Grau 4, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN), o serplulimab deve ser descontinuado definitivamente (ver secção 4.2).

#### *Pancreatite imunitária*

Foi notificada a ocorrência de pancreatite imunitária, incluindo aumentos dos níveis séricos de amilase e lipase e casos fatais, em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações da lipase e amilase séricas (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e para sinais e sintomas clínicos de pancreatite. O serplulimab deve ser suspenso no caso de aumento de Grau 3 ou 4 dos níveis séricos de amilase ou lipase e de pancreatite de Grau 2 ou 3. No caso de pancreatite de Grau 4 ou pancreatite recorrente de qualquer grau, o serplulimab deverá ser descontinuado definitivamente (ver secção 4.2).

#### *Miocardite imunitária*

Foi notificada a ocorrência de miocardite imunitária, incluindo casos fatais, em doentes tratados com serplulimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de miocardite. A suspeita de miocardite imunomediada deve ser confirmada com exames de enzima miocárdica e excluídas outras causas. No caso de miocardite de Grau 2, deve suspender-se o serplulimab e administrar tratamento com corticosteroides. Não é clara a segurança em reiniciar o tratamento com serplulimab em doentes que tenham anteriormente tido miocardite imunitária. Recomenda-se a realização de uma discussão multidisciplinar antes de proceder ao reinício da administração do serplulimab em doentes que tenham tido miocardite de Grau 2, devendo a decisão fundar-se em vários fatores clínicos, incluindo o grau de recuperação cardíaca, a resposta oncológica ao tratamento, a disponibilidade de tratamentos oncológicos alternativos e o prognóstico. No caso de miocardite de Grau 3 ou 4, o serplulimab deve ser descontinuado definitivamente e deve ser iniciada uma terapia com corticosteroides. Uma vez confirmado o diagnóstico de miocardite, o serplulimab deve ser suspenso ou descontinuado definitivamente. Devem ser atentamente monitorizadas as enzimas do miocárdio e a função cardíaca para detetar miocardites de qualquer grau (ver secção 4.2).

#### *Uveíte imunitária*

Se ocorrerem simultaneamente uveíte e outras reações adversas imunomediadas, como a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, devem ser administrados corticosteroides sistémicos para evitar a cegueira

permanente.

#### Outras reações adversas imunitárias

Dado o mecanismo de ação do serplulimab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunitárias. Foram observadas outras reações adversas imunomediadas fatais e potencialmente fatais em doentes tratados com serplulimab em ensaios clínicos em todo o espectro de doses e tipos de tumores: trombocitopenia, síndrome coronária aguda, enfarte do miocárdio e encefalite imunomediada (ver secção 4.8).

Na suspeita de existência de outras reações adversas imunitárias, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia e excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas, deve suspender-se o serplulimab no caso de reações adversas imunitárias de Grau 2 ou 3 que ocorram pela primeira vez. No caso de reações adversas imunitárias de Grau 3 recorrentes (exceto endocrinopatias) e reações adversas imunitárias de Grau 4, o serplulimab deve ser descontinuado definitivamente. Pode ser iniciada a terapia com corticosteroides conforme indicado clinicamente (ver secção 4.2).

#### Reações relacionadas com a perfusão

Foi notificada a ocorrência de reações relacionadas com a perfusão em doentes que receberam serplulimab. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de reações relacionadas com a perfusão. Os doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 1 podem continuar a receber o medicamento sob monitorização rigorosa. A taxa de perfusão deve ser reduzida ou o tratamento ser interrompido nos doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 2. Pode ser considerada a administração de antipiréticos e anti-histamínicos. Uma vez controladas as reações relacionadas com a perfusão de Grau 2, o tratamento com serplulimab pode ser retomado sob monitorização rigorosa. Para reações relacionadas com a perfusão de Grau  $\geq 3$ , a perfusão deve ser interrompida imediatamente, o tratamento deve ser interrompido definitivamente e deve ser administrado tratamento adequado (ver secção 4.2).

#### Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Foram excluídos dos ensaios clínicos os doentes com as seguintes condições: história de doença autoimune ativa ou previamente documentada, doentes com tuberculose ativa ou infeção por hepatite B ou C ou VIH ou doentes que tenham recebido vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à administração de serplulimab, doentes com qualquer infeção ativa que requeira terapia anti-infecciosa sistémica nos 14 dias anteriores à primeira dose, história de pneumonite ou patologia pulmonar intersticial, doentes com metástases cerebrais ativas, história de patologia cardiovascular significativa (por exemplo, enfarte do miocárdio no decurso do meio ano anterior), antecedentes de hipersensibilidade a outro anticorpo monoclonal, medicamentos imunossupressores sistémicos nas 2 semanas anteriores à administração de serplulimab.

#### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,98 mmol (ou 22,5 mg) de sódio por frasco para injetáveis de 10 ml, o que equivale a 1,1% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### Cartão do doente

O prescriptor deve discutir com o doente os riscos associados à terapia com serplulimab. Em cada prescrição, será facultado ao doente o respetivo cartão do doente.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Uma vez que os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas de citocromo P450 (CYP) ou por outras enzimas de

metabolização de medicamentos, não se prevê que a inibição ou indução destas enzimas por medicamentos coadministrados afete a farmacocinética do HETRONIFLY.

Deve ser evitada a utilização de imunossuppressores ou corticosteroides sistémicos antes de iniciar o serplulimab, devido à sua potencial interferência na atividade e eficácia farmacodinâmicas. No entanto, os corticosteroides sistémicos ou outros imunossuppressores podem ser utilizados para tratar reações adversas imunitárias após o início do serplulimab (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 meses após a última dose de serplulimab.

##### Gravidez

Não existem dados referentes à utilização de serplulimab em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais demonstraram que a inibição da via PD-1 causa toxicidade embriofetal (ver secção 5.3). É sabido que a IgG humana atravessa a barreira placentária, sendo o serplulimab uma IgG4; por conseguinte, tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Não se recomenda a utilização do serplulimab durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos.

##### Amamentação

Desconhece-se se o serplulimab é excretado no leite humano. É sabido que as IgGs humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para concentrações baixas em breve; consequentemente, não se pode excluir um risco para o bebé amamentado, durante este curto período. Posteriormente, o serplulimab pode ser utilizado durante a amamentação, se clinicamente necessário.

##### Fertilidade

Não foram efetuados estudos de avaliação de fertilidade. Assim, o efeito do serplulimab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

#### **4.7 Efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de serplulimab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Devido à potencial ocorrência de reações adversas, como fadiga (ver secção 4.8), os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado durante a condução ou a utilização de máquinas, até terem a certeza de que não são negativamente afetados pelo serplulimab.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança na utilização do serplulimab em combinação com quimioterapia baseia-se em dados recolhidos de 389 doentes com CPPC-DE. As reações adversas mais frequentes foram neutropenia (82,8%), leucopenia (74,0%), anemia (72,8%), trombocitopenia (56,0%), alopecia (54,2%), náuseas (36,2%), hiperlipidemia (32,1%), diminuição do apetite (28,3%), hipoproteinemia (25,4%) e hiponatremia (25,4%).

As reações adversas de Grau  $\geq 3$  mais frequentes foram neutropenia (65,3%), leucopenia (33,7%), trombocitopenia (23,1%), anemia (19,8%), hiponatremia (10,0%) e linfopenia (5,1%).

As reações adversas graves mais frequentes foram trombocitopenia (9,3%), neutropenia (7,7%), leucopenia (6,7%), pneumonia (3,3%) e hiperglicemia ou diabetes mellitus (2,3%).

As reações adversas imunitárias mais frequentes foram: hipotireoidismo (13,1%), hipertireoidismo (10,8%), reações adversas cutâneas imunitárias (7,5%), função hepática anormal (4,1%), doença pulmonar imunitária (3,1%), anemia (2,8%), mal-estar (2,1%), hiperglicemia ou diabetes mellitus (1,8%), colite imunitária (1,8%) e diminuição da contagem de plaquetas (1,5%).

O serplulimab foi descontinuado devido a reações adversas em 5,4% dos doentes.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas no ensaio clínico e na experiência de pós-comercialização estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência (consultar Tabela 2). Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas são baseadas nas frequências de ocorrência de acontecimentos adversos por todas as causas identificadas no ensaio ASTRUM-005, no qual 389 doentes foram expostos ao serplulimab em combinação com quimioterapia por uma duração mediana de 22 semanas. Ver secção 5.1 para consultar informação sobre as principais características dos doentes no ensaio clínico fundamental.

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são elencadas pela ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2. Reações adversas em doentes tratados com HETRONIFLY\* no ASTRUM-005**

<b>Serplulimab com carboplatina e etoposido</b>	
<b>Infeções e infestações</b>	
Muito frequentes	pneumonia <sup>a</sup>
Frequentes	infecção do trato urinário <sup>b</sup> , infecção do trato respiratório <sup>c</sup>
Pouco frequentes	choque séptico, infecção cutânea, enterite infecciosa, infecção labial, meningoencefalite herpética
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes	neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia
Frequentes	exame de função de coagulação anormal <sup>d</sup> , granulocitopenia
Pouco frequentes	linfadenite
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Frequentes	reação relacionada com a perfusão <sup>e</sup>
Pouco frequentes	reação anafilática
<b>Doenças endócrinas</b>	
Muito frequentes	hipotireoidismo <sup>f</sup> , hipertireoidismo, hiperglicemia ou diabetes mellitus <sup>g</sup>
Frequentes	exame de função tiroideia anormal <sup>h</sup> , tiroidite <sup>i</sup>
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal <sup>j</sup> , outras perturbações da tiroide <sup>k</sup> , hiperadrenocorticism <sup>l</sup> , hipofisite
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	hiperlipidemia, diminuição do apetite, hipoproteinemia, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico <sup>m</sup>
Frequentes	diminuição do peso, hipoglicémia

Pouco frequentes	lipoproteínas anormais
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Muito frequentes	insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	parestesia, dor de cabeça, tonturas, neuropatia periférica <sup>n</sup>
Pouco frequentes	encefalite imunomediada <sup>o</sup> , vertigem, neurotoxicidade, disfunção motora
<b>Afeções oculares</b>	
Pouco frequentes	visão turva
<b>Cardiopatias</b>	
Muito frequentes	arritmia <sup>p</sup>
Frequentes	taquicardia sinusal, defeitos de condução <sup>q</sup> , bradicardia sinusal, insuficiência cardíaca <sup>r</sup> , aumento da pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético cerebral
Pouco frequentes	cardiomiopatia <sup>s</sup> , isquémia miocárdica, derrame pericárdico, aumento do marcador de necrose miocárdica, miocardite
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	hipertensão, vasculite <sup>t</sup>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito frequentes	tosse
Frequentes	pneumonite <sup>u</sup> , dispneia, dor no peito
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	náuseas, obstipação, dor abdominal, diarreia, vômitos
Frequentes	disfagia, flatulência, perturbações gastrointestinais <sup>v</sup> , estomatite, dispepsia
Pouco frequentes	secura da boca, enterite <sup>w</sup> , gastrite, pancreatite imunomediada, hemorragia gengival
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito frequentes	alanina-aminotransferase aumentada, aspartato-aminotransferase aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada
Frequentes	hiperbilirrubinémia, lesão hepática <sup>x</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	erupção cutânea <sup>y</sup> , alopecia
Frequentes	prurido, dermatite <sup>z</sup> , hiperidrose
Pouco frequentes	perturbação da pigmentação, psoríase, secura da pele
<b>Afeções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Muito frequentes	dores músculo-esqueléticas <sup>aa</sup>
Frequentes	artralgia, dor nas extremidades, desconforto músculo-esquelético <sup>bb</sup>
Pouco frequentes	miosite autoimune, artrite
Desconhecido	miosite <sup>cc</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes	aumento da ureia no sangue, presença de proteínas na urina, hematúria, lesão renal <sup>dd</sup> , aumento da creatinina no sangue, glicosúria, glóbulos brancos na urina positivos

<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	pirexia, astenia
Frequentes	fadiga, mal-estar, edema <sup>ee</sup>
Pouco frequentes	arrepios
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	aumento da fosfatase alcalina no sangue
Frequentes	aumento da mioglobina no sangue, aumento da creatinofosfoquinase no sangue, aumento da troponina

\* As frequências de reações adversas apresentadas na Tabela 2 não podem ser totalmente atribuíveis ao HETRONIFLY apenas, mas podem refletir contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados em associação.

Os seguintes termos representam um grupo de acontecimentos relacionados que descrevem uma condição médica, e não um acontecimento único:

- a. Inclui pneumonia, pneumonia fúngica.
- b. Inclui infecção do trato urinário, bacteriúria assintomática.
- c. Inclui infecção do trato respiratório superior, faringoamigdalite, amigdalite.
- d. Inclui tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de tromboplastina parcial ativada abreviado, razão normalizada internacional diminuída, nível de protrombina aumentado.
- e. Inclui hipersensibilidade ao medicamento, reação relacionada com a perfusão.
- f. Inclui hipotireoidismo, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, diminuição da tiroxina livre, hipotireoidismo central, diminuição da triiodotironina.
- g. Inclui hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, aumento do corpo cetónico no sangue, tolerância à glicose diminuída, cetoacidose.
- h. Inclui hormona estimulante da tiroide no sangue diminuída, triiodotironina aumentada, anticorpo antitiroideu positivo, tiroglobulina aumentada, tiroxina aumentada.
- i. Inclui perturbação da tiroide, tiroidite.
- j. Inclui insuficiência suprarrenal, cortisol diminuído.
- k. Inclui síndrome de doença eutiróide, ecografia da tiroide anormal.
- l. Inclui aumento do cortisol, hiperadrenocorticismos.
- m. Inclui hiponatremia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesémia, hipofosfatémia, hipocloremia, hiperfosfatémia, hipercalemia, hipermagnesémia, hipercalemia.
- n. Inclui neuropatia periférica, neuropatia periférica sensório-motora, neuropatia imunomediada \*\*.
- o. Inclui encefalite imunomediada, encefalite autoimune.
- p. Inclui extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, arritmia, extrassístoles ventriculares, arritmia supraventricular, fibrilhação auricular, taquicardia auricular, bradiarritmia, síndrome de repolarização precoce, arritmia ventricular, eletrocardiograma com QT prolongado, eletrocardiograma com anomalia na repolarização, eletrocardiograma com anomalia da onda T.
- q. Inclui bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio do ramo direito, prolongamento do tempo de condução auricular, bloqueio do ramo esquerdo, defeito de condução intraventricular.
- r. Inclui insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência ventricular esquerda.
- s. Inclui cardiomiopatia, cardiomiopatia metabólica.
- t. Inclui flebite, flebite superficial.
- u. Inclui doença pulmonar imunomediada, pneumonite, doença pulmonar intersticial.
- v. Inclui hemorragia gastrointestinal, perturbação gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal inferior.
- w. Inclui enterite, enterocolite imunomediada \*\*.
- x. Inclui função hepática anormal, lesão hepática induzida por fármacos, lesão hepática, hepatite imunomediada, perturbação hepática imunomediada \*\*, insuficiência hepática \*\*.

- y. Inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, eczema, erupção medicamentosa, eritema, toxicidade cutânea.
  - z. Inclui dermatite autoimune, dermatite, dermatite alérgica, dermatite bolhosa, dermatite seborreica.
  - aa. Inclui dores nas costas, mialgia, dores musculoesqueléticas no peito, dores na coluna, dores no pescoço.
  - bb. Inclui fraqueza muscular, desconforto músculo-esquelético.
  - cc. Inclui miosite \*\*, miosite imunomediada \*\*.
  - dd. Inclui lesão renal aguda, insuficiência renal, compromisso renal, lesão renal.
  - ee. Inclui edema facial, edema periférico, inchaço periférico, inchaço, inchaço facial.
- \*\* Acontecimento pós-comercialização.

### Descrição das reações adversas selecionadas

O serplulimab está associado a reações adversas imunitárias. Os dados relativos às seguintes reações adversas imunitárias têm por base 1172 doentes que receberam serplulimab em monoterapia (n=263) ou em associação com outros medicamentos (n=909), num espectro de oito doses (0,3, 1, 3, 10 mg/kg de 2 em 2 semanas, 4,5 mg/kg de 3 em 3 semanas, 200 mg de 2 em 2 semanas, 300 mg de 3 em 3 semanas ou 400 mg de 4 em 4 semanas) de oito ensaios clínicos. As orientações de gestão para estas reações adversas estão descritas nas secções 4.2 e 4.4.

#### Doença pulmonar imunitária

A doença pulmonar imunitária ocorreu em 3,5% dos doentes, incluindo de Grau 3, 4 ou 5, em 0,9%, 0,1% e 0,3% dos doentes, respetivamente. O tempo mediano para o início foi de 3,25 meses (intervalo: 0,03-34,53 meses). A mediana da duração foi de 1,91 meses (intervalo: 0,26-13,34 meses). 1,6% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A doença pulmonar imunitária levou à descontinuação do tratamento em 1,0% dos doentes.

#### Colite imunitária

A colite imunitária ocorreu em 2,4% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,6% dos doentes e Grau 5 em 0,1% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 3,01 meses (intervalo: 0,03-20,11 meses). A duração mediana foi de 0,43 meses (intervalo: 0,03-4,40 meses). 0,5% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A colite imunitária levou à interrupção do tratamento em 0,3% dos doentes.

#### Hepatite imunitária

Ocorreu hepatite em 0,7% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,3% dos doentes, Grau 4 em 0,2% dos doentes e Grau 5 em 0,2% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 2,48 meses (intervalo: 0,43-6,60 meses). A duração mediana foi de 0,95 meses (intervalo: 0,53-1,51 meses). 0,2% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A hepatite levou à descontinuação do tratamento em 0,3% dos doentes. Foi observada função hepática anormal em 4,5% dos doentes, incluindo Grau 3 em 1,0% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 1,51 meses (intervalo: 0,07-29,73 meses). A duração mediana foi de 1,41 meses (intervalo: 0,26-17,54 meses). 0,3% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A função hepática anormal levou à interrupção em 0,3% dos doentes.

#### Nefrite imunitária e disfunção renal

Ocorreu nefrite e disfunção renal imunitárias, em 2,4% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,3% dos doentes e Grau 4 em 0,1% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 2,78 meses (intervalo: 0,23-17,28 meses). A duração mediana foi de 1,12 meses (intervalo: 0,13-5,32 meses). 0,2% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A nefrite e disfunção renal imunitárias levaram à interrupção do tratamento em 0,2% dos doentes.

## Endocrinopatias imunitárias

### *Hipotiroidismo*

O hipotiroidismo ocorreu em 11,2% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,1% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 3,84 meses (intervalo: 0,62-34,10 meses). A duração mediana foi de 2,76 meses (intervalo: 0,53-7,49 meses). 5,9% dos doentes receberam terapia de substituição da hormona tiroideia. Nenhum doente interrompeu o serplulimab devido a hipotiroidismo.

### *Hipertiroidismo*

O hipertiroidismo ocorreu em 6,3% dos doentes e não se registou hipertiroidismo de Grau  $\geq 3$ . O tempo mediano para o início foi de 1,79 meses (intervalo: 0,69-31,18 meses). A duração mediana foi de 1,41 meses (intervalo: 0,07-4,21 meses). Nenhum doente interrompeu o serplulimab devido a hipertiroidismo.

### *Tiroidite*

Ocorreu tiroidite em 0,7% dos doentes e não se registou tiroidite de Grau  $\geq 3$ . O tempo mediano para o início foi de 5,65 meses (intervalo: 1,94-13,50 meses). A duração mediana foi de 5,93 meses (intervalo: 0,56-11,30 meses). 0,2% dos doentes receberam terapia de substituição da hormona tiroideia. Nenhum doente interrompeu o serplulimab devido a tiroidite.

### *Doenças das glândulas suprarrenais*

Ocorreram doenças das glândulas suprarrenais em 0,3% dos doentes, todas de Grau 2. O tempo mediano para o início foi de 5,78 meses (intervalo: 5,75-6,93 meses). Nenhum doente interrompeu o serplulimab devido a doenças das glândulas suprarrenais.

### *Doenças da hipófise*

Ocorreram doenças da hipófise em 0,9% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,2% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 6,97 meses (intervalo: 1,41-20,53 meses). A duração mediana foi de 2,43 meses. 0,3% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. As doenças da hipófise levaram à interrupção do tratamento em 0,2% dos doentes.

### *Diabetes mellitus/hiperglicemia*

Ocorreu diabetes mellitus/hiperglicemia em 1,0% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,5% dos doentes e Grau 4 em 0,1% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 4,09 meses (intervalo: 0,69-11,10 meses). A duração mediana foi de 2,96 meses. 0,6% dos doentes receberam terapia de substituição de insulina. A diabetes mellitus/hiperglicemia levou à interrupção em 0,1% dos doentes.

## Reações adversas cutâneas imunitárias

Ocorreram reações adversas cutâneas imunitárias em 8,7% dos doentes, incluindo reações de Grau 3 em 0,8% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 2,10 meses (intervalo: 0,03-30,52 meses). A duração mediana foi de 0,82 meses (intervalo: 0,07-12,39 meses). 1,4% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. As reações adversas cutâneas imunitárias levaram à interrupção do tratamento em 0,4% dos doentes.

### Pancreatite imunitária

Ocorreu pancreatite imunitária em 1,1% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,3% dos doentes, Grau 4 em 0,2% dos doentes e Grau 5 em 0,1% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 2,30 meses (intervalo: 0,23-12,42 meses). A duração mediana foi de 0,76 meses (intervalo: 0,16-10,12 meses). 0,2% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A pancreatite imunitária levou à interrupção do tratamento em 0,2% dos doentes.

### Miocardite imunitária

Ocorreu miocardite imunitária em 0,6% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,2% dos doentes e Grau 5 em 0,1% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 1,87 meses (intervalo: 0,26-25,36 meses).

A duração mediana foi de 0,89 meses (intervalo: 0,72-4,57 meses). 0,3% dos doentes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A miocardite imunitária levou à interrupção do tratamento em 0,2% dos doentes.

#### Uveíte imunitária

A uveíte imunitária ocorreu em 0,1% dos doentes, sendo de Grau 1. O tempo mediano para o início foi de 6,90 meses. A duração da uveíte imunitária foi de 1,35 meses. O acontecimento foi resolvido.

#### Outras reações adversas imunitárias

Outras reações adversas imunitárias e clinicamente significativas, observadas em doentes que receberam serplulimab foram as seguintes. Foram observados casos graves ou fatais para algumas destas reações adversas.

*Sangue e sistema linfático:* anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

*Sistema nervoso:* tonturas, encefalite imunomediada, neuropatia periférica.

*Afeções oculares:* visão turva.

*Cardíaco/vascular:* síndrome coronária aguda, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca aguda, cardiotoxicidade, troponina aumentada.

*Respiratório, torácico e mediastinal:* dispneia, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência respiratória.

*Gastrointestinal:* ulceração da boca, vômitos, proctite.

*Perturbações gerais e alterações no local de administração:* astenia, fadiga, pirexia.

*Outras:* perturbação de pânico, zumbido, colangite aguda, sépsis, cortisol diminuído, fosfatase alcalina no sangue aumentada, desequilíbrio eletrolítico.

#### Reações relacionadas com a perfusão

Ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 1,4% dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,2% dos doentes e Grau 4 em 0,1% dos doentes. O tempo mediano para o início foi de 1,02 meses (intervalo: 0,03-9,86 meses). A duração mediana foi de 0,07 meses (intervalo: 0,03-0,53 meses). O serplulimab não foi descontinuado por nenhum doente devido a reações relacionadas com a perfusão.

#### Anomalias laboratoriais

As proporções de doentes em que se registou uma alteração da linha de base para uma anomalia laboratorial de Grau  $\geq 3$  foram as seguintes: 0,6% para contagem de plaquetas diminuída, 0,4% para contagem de neutrófilos diminuída, 0,3% para creatinofosfoquinase sanguínea aumentada, 0,2% para contagem de glóbulos brancos diminuída, 0,1% para desidrogenase láctica sanguínea aumentada, e 0,1% para colesterol sanguíneo aumentado.

## Idosos

Não foram observadas diferenças globais de segurança entre os doentes idosos ( $\geq 65$  anos) e os mais jovens. Os dados relativos a doentes com idade de  $\geq 75$  anos são demasiado limitados para tirar conclusões sobre esta população.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Em caso de sobredosagem, os doentes deverão ser monitorizados rigorosamente para detetar sinais ou sintomas de reações adversas e ser imediatamente instituído um tratamento sintomático adequado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, inibidores PD-1/PD-L1 (Morte celular programada-1/ligando de morte celular programada 1).

Código ATC: L01FF12.

### Mecanismo de ação

O serplulimab (HLX10) é um anticorpo monoclonal humanizado da IgG4, que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. O envolvimento do PD-1 com os ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células que exibam antigénios e possam ser expressos por tumores ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas. O serplulimab potencia a resposta das células T, incluindo as respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2.

A ocupação do recetor PD-1 das células T periféricas e a capacidade de libertação de interleucina-2 (IL-2) *in vitro* foram investigadas no ensaio de fase 1 que envolveu 29 doentes chineses com tumores sólidos avançados que foram injetados com doses únicas e múltiplas (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) de serplulimab. Os resultados mostraram que o serplulimab conseguiu manter de forma estável o estado de saturação da ocupação do recetor e o bloqueio funcional sustentado na dosagem de 0,3 mg/kg a 10 mg/kg de 2 em 2 semanas.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do serplulimab em combinação com quimioterapia (carboplatina e etoposido) para o tratamento em primeira linha de CPPC-DE foi avaliada no ensaio ASTRUM-005 (NCT04063163), um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação e multirregional. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global (OS). Os objetivos secundários de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS), a taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta (DOR), conforme avaliado pelo comité de revisão radiológica independente (IRRC) e pelo investigador com base no RECIST 1.1. A análise para o objetivo primário foi efetuada 25 e 33 meses após o início do ensaio clínico. Os regimes de tratamento do estudo foram revelados após a análise primária.

O ensaio incluiu doentes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) com CPPC-DE (de acordo com o sistema de estadiamento do *Veterans Administration Lung Study Group* [VALG]) que não tinham sido tratados com terapia sistémica e com uma classificação ECOG de 0 ou 1. Foram excluídos doentes que tivessem metástases do sistema nervoso central ativas ou não tratadas; doença autoimune ativa; administração de medicamentos imunossupressores sistémicos nos 14 dias anteriores à primeira dose.

Um total de 585 doentes foram incluídos e aleatorizados (2:1) para receber um dos regimes de tratamento descritos na Tabela 3. A distribuição aleatória foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 (negativo: classificações de proporção tumoral [TPS] < 1%, positivo: TPS ≥ 1%, ou não avaliável/não disponível, medido por PD-L1 IHC 22C3 *pharmDx kit*), metástases cerebrais (sim ou não), e idade (≥ 65 anos ou < 65 anos).

**Tabela 3. Regimes de tratamento intravenoso**

Regime de tratamento	Indução (Quatro ciclos de 21 dias)	Manutenção (Ciclos de 21 dias)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) <sup>a</sup> + carboplatina (AUC=5, até 750 mg) <sup>b</sup> + etoposido (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	Serplulimab (4,5 mg/kg) <sup>a</sup>
B	Placebo + carboplatina (AUC=5, até 750 mg) <sup>b</sup> + etoposido (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	Placebo

- a. O serplulimab foi administrado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.  
b. A carboplatina e etoposido foram administrados até à conclusão de 4 ciclos, ou doença progressiva ou toxicidade inaceitável, conforme o que ocorresse primeiro.  
c. O etoposido foi administrado nos dias 1, 2 e 3 de cada ciclo.

As características de base foram equilibradas entre os braços de tratamento. Entre os doentes incluídos, 68,5% eram asiáticos (401 doentes) e 31,5% eram não asiáticos (184 doentes), todos brancos. A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 28-83) com 39,3% dos doentes ≥ 65 anos de idade, e 1,9% dos doentes ≥ 75 anos de idade. 82,2% dos doentes eram homens. A classificação de base de desempenho-estado ECOG foi 0 (17,6%) ou 1 (82,4%). 16,9% dos doentes eram PD-L1 positivos (TPS ≥ 1%). 13,3% dos doentes tinham um historial de metástases cerebrais.

No momento de *cut-off* da análise interina, a 22 de outubro de 2021, quando foram observados 66% dos acontecimentos OS predefinidos (definidos aproximadamente 226, na realidade 246 acontecimentos OS), o tempo mediano para seguimento de sobrevivência dos doentes era de 12,3 meses. Na Tabela 4 estão resumidos os resultados de OS, PFS e ORR da análise interina.

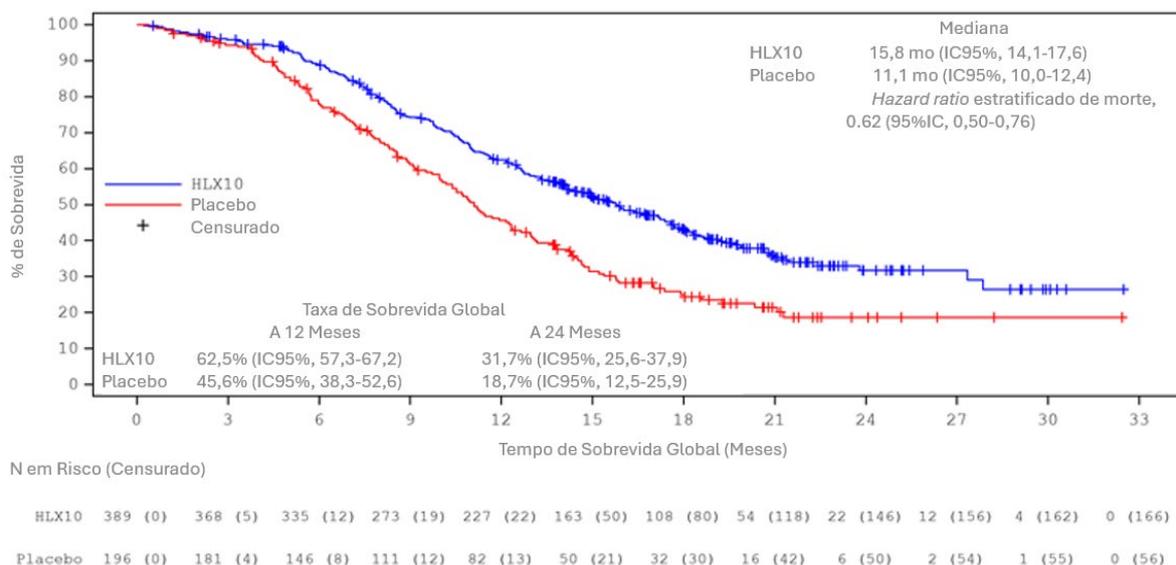
**Tabela 4. Resultados de eficácia na análise primária (data de *cut-off* dos dados: 22 de outubro de 2021)**

	Braço A (Serplulimab + carboplatina + etoposido)	Braço B (Placebo + carboplatina + etoposido)
Número de doentes	389	196
<b>Objetivo primário</b>		
OS	Número de doentes com acontecimentos, n (%)	146 (37,5%)
	Mediana de OS (meses)	15,4
	<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,63 (0,49-0,82)
	valor-p	< 0,001

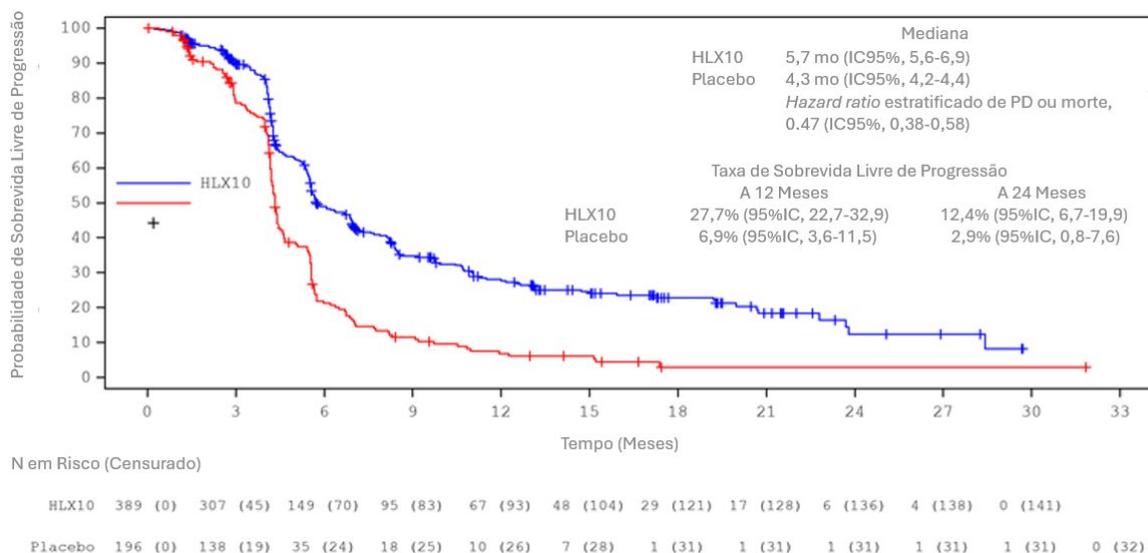
		Braço A (Serplulimab + carboplatina + etoposido)	Braço B (Placebo + carboplatina + etoposido)
<b>Objetivos secundários</b>			
<b>PFS</b> -IRRC de acordo com RECIST 1.1	Mediana de PFS (meses)	5,7	4,3
	<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,48 (0,38-0,59)	
<b>ORR confirmada</b>	(%)	67,4%	58,7%
<b>DOR mediana</b>	Meses (IC 95%)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

A análise atualizada após quebra de ocultação com uma duração de seguimento mais longa (mediana: 19,7 meses) foi conduzida até à data de *cut-off* de 13 de junho de 2022, quando foram observados 100% dos acontecimentos OS predefinidos (definidos aproximadamente 342, na realidade 363 acontecimentos OS). A mediana de OS foi de 15,8 meses no grupo do serplulimab e de 11,1 meses no grupo do placebo. O HR estratificado (IC 95%) foi de 0,62 (0,50, 0,76). A mediana de PFS, por avaliação IRRC segundo o RECIST 1.1, foi de 5,7 meses e 4,3 meses, respetivamente, com um HR estratificado (IC 95%) de 0,47 (0,38, 0,58). Os resultados de eficácia da análise final foram consistentes com a análise primária. As Figuras 1 e 2 exibem as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS da análise final.

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da OS na população total na análise atualizada (ITT) (data de *cut-off* dos dados: 13 de junho de 2022)**



**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da PFS (RECIST 1.1) por IRRC na população total na análise atualizada (ITT) (data de *cut-off* dos dados: 13 de junho de 2022)**



### Imunogenicidade

No ensaio ASTRUM-005 foi avaliada a imunogenicidade do serplulimab em 389 doentes tratados com serplulimab a 4,5 mg/kg Q3W. Sete doentes (1,8%) eram ADA positivos em qualquer consulta, dos quais 6 (1,5%) eram ADA positivos emergente do tratamento, definido como pelo menos um ADA positivo pós linha de base.

No estudo HLX10-001 de escalonamento e expansão de dose, foram observados ADA em 13 dos 66 doentes (19,7%).

Não foram observados anticorpos neutralizantes em nenhum dos estudos principais. Não se observou evidência do impacto de ADA na farmacocinética, eficácia ou segurança. Contudo, os dados ainda são limitados.

### Doentes idosos

No ensaio ASTRUM-005, dos 389 doentes do grupo do serplulimab na população total, 153 (39,3%) tinham  $\geq 65$  anos. Não foram observadas diferenças globais de eficácia entre os doentes idosos e os doentes mais jovens.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com serplulimab em todos os subgrupos da população pediátrica para o cancro do pulmão (cancro do pulmão de pequenas células e não pequenas células) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do serplulimab foi investigada numa análise farmacocinética populacional (popPK) que incluiu 1144 doentes com cancro do pulmão (incluindo CPPC-DE) e outros tipos de cancro sólido, em 8 estudos. Os doentes receberam serplulimab por via intravenosa como monoterapia ou terapia combinada no intervalo de doses de 0,3 a 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W e 400 mg Q4W. A PK foi descrita por um modelo de dois compartimentos com depuração (CL) dependente do tempo. A variabilidade interindividual (coeficiente de variação, CV) na CL de base e

no volume de distribuição central ( $V_c$ ) foi de 25,8% e 15,4%. A média (CV) da concentração mínima observada no estado estacionário no ensaio ASTRUM-005 foi 62,5 µg/mL (36,3%).

### Absorção

O serplulimab é administrado por perfusão intravenosa, pelo que a sua biodisponibilidade é imediata e total. Não foram investigadas outras vias de administração.

### Distribuição

Com base numa análise popPK, o volume de distribuição do serplulimab é de aproximadamente 5,73 l.

### Biotransformação

A via metabólica do serplulimab não foi caracterizada. Espera-se que o serplulimab seja catabolizado em pequenos peptídeos e aminoácidos por processos gerais de degradação de proteínas.

### Eliminação

Com base numa análise popPK, a depuração (CL) do serplulimab após a primeira dose é de 0,225 l/dia. A depuração diminui ao longo do tempo num máximo de 30,5% (CV 26,3%) com 106 dias para atingir metade do efeito máximo. A semivida no estado estacionário é de aproximadamente 24,3.

### Linearidade/não linearidade

O serplulimab exibiu farmacocinética linear no intervalo de doses de 0,3 a 10 mg/kg Q2W (incluindo doses planas de 200 mg Q2W, 300 mg Q3W e 400 mg Q4W) tanto após doses únicas como múltiplas.

### Populações especiais

Não foram efetuados estudos específicos em populações especiais. Uma análise popPK sugeriu a inexistência de qualquer diferença na depuração sistémica total do serplulimab com base na idade (23-83 anos), raça (n=247 brancos e n=895 asiáticos) e classificação ECOG (0 ou 1). A depuração do serplulimab aumentou com o aumento do peso corporal.

### Compromisso renal

Não foi encontrado qualquer efeito de creatinina ou depuração de creatinina (CRCL) (Cockcroft-Gault) na CL do serplulimab, com base numa análise popPK em doentes com compromisso renal ligeiro (CRCL=60-89 ml/min; n=448), moderado (CRCL=30-59 ml/min; n=102) e grave (CRCL=15-29 ml/min; n=1) e função renal normal (CRCL $\geq$  90 ml/min, n=591). Não existem dados suficientes em doentes com compromisso renal grave que permitam determinar recomendações de dosagem (consultar a secção 4.2).

### Compromisso hepático

Não foi detetado qualquer efeito de ALT, AST ou bilirrubina total na CL do serplulimab, com base numa análise popPK em doentes com compromisso hepático ligeiro (BIL  $\leq$  ULN e AST  $>$  ULN ou BIL  $>$  1 a 1,5  $\times$  ULN e qualquer AST; n=176) e moderado (BIL  $>$  1,5 a 3  $\times$  ULN e qualquer AST; n=2), e função hepática normal (BIL  $\leq$  ULN e AST  $\leq$  ULN; n=956). Não existem dados suficientes em doentes com compromisso hepático moderado que permitam determinar recomendações de dosagem. O serplulimab não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (BIL  $>$  3  $\times$  ULN e qualquer AST) (ver secção 4.2).

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

### Toxicidade de dose repetida

No estudo de toxicidade de dose repetida administradas a macacos *cynomolgus* até 31 semanas, foi observada uma elevada incidência de infiltração de células mononucleares perivasculares, relacionada com a farmacologia, no plexo coroide cerebral a 100 mg/kg. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) no estudo de toxicidade de 31 semanas foi de 50 mg/kg/semana, o que produziu uma exposição igual a 36 vezes (calculada pela AUC<sub>0-t</sub>) a exposição em humanos sob dose de 3 mg/kg de duas em duas semanas.

### Toxicidade reprodutiva

Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva.

Acredita-se que a via PD-1/ PD-L1 está envolvida na manutenção da tolerância do feto durante a gravidez. O bloqueio da sinalização PD-L1 demonstrou, em modelos murinos de gravidez, perturbar a tolerância ao feto e resultar num aumento da perda fetal.

Foram avaliados dois anticorpos monoclonais PD-L1 em macacos *cynomolgus* relativamente à toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, demonstrando causar parto prematuro, perda fetal e morte neonatal prematura quando administrados a macacas grávidas.

Por conseguinte, os riscos potenciais da administração de serplulimab durante a gravidez incluem o aumento das taxas de abortos ou de nado-mortos. Com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal ao serplulimab pode aumentar o risco de desenvolvimento de perturbações imunomediadas ou de alteração da resposta imunitária normal e de perturbações relacionadas com a imunidade que foram observadas em ratinhos *knockout* PD-1.

### Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial genotóxico ou carcinogénico do serplulimab.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidratado  
Citrato de sódio (E331)  
Cloreto de sódio  
Manitol (E421)  
Polissorbato 80 (E433)  
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos mencionados na secção 6.6. HETRONIFLY não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

#### Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

## Solução diluída

De um ponto de vista microbiológico, uma vez diluído, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas de 2°C a 8°C. Este período de conservação de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ). Se forem refrigerados, os frascos para injetáveis e/ou os sacos intravenosos devem atingir a temperatura ambiente antes da sua utilização.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I de 10 ml com rolha de borracha de clorobutilo e tampas combinadas de alumínio-plástico contendo 100 mg de serplulimab.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Preparação e administração

- Deve ser assegurado o manuseamento assético durante a preparação da perfusão.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Permitir a homogeneização da temperatura do frasco para injetáveis na temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C).
- Antes da administração, o medicamento deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. O concentrado é uma solução incolor a ligeiramente amarela, límpida a ligeiramente opalescente. Eliminar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Confirmar a dose do medicamento e calcular o volume necessário de HETRONIFLY.
- Retirar do saco intravenoso alvo um volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), correspondente ao volume de medicamento perfundido utilizando uma seringa estéril e eliminar.
- Utilizar uma seringa para retirar o volume necessário de HETRONIFLY do frasco para injetáveis e injetar na solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final de 1,0 a 8,0 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Administrar a solução para perfusão por via intravenosa utilizando um filtro de 0,2 a 5,0  $\mu\text{m}$  em linha ou adicional estéril, não pirogénico, com baixa ligação proteica.
- Definir a taxa de perfusão inicial em 100 ml por hora (recomenda-se 25 gotas por minuto). A taxa de perfusão pode ser ajustada se ocorrerem reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.2). Se, na primeira perfusão, não se verificar qualquer reação adversa relacionada com a perfusão, a duração da administração subsequente pode ser reduzida para 30 minutos ( $\pm 10$  minutos).
- De um ponto de vista microbiológico, uma vez diluído, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. A solução diluída não pode ser congelada. Quando não imediatamente utilizada, a solução diluída pode ser conservada durante 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C. Este período de conservação de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ). Se forem refrigerados, os frascos para injetáveis e/ou os sacos intravenosos têm de atingir a temperatura ambiente antes da sua utilização (ver secção 6.3).

- No final da perfusão, o tubo de perfusão deve ser lavado com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), de acordo com o procedimento de rotina do hospital.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Com o intuito de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser claramente registados o nome e o número de lote do medicamento administrado na ficha de doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1870/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 03 fevereiro 2025

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação detalhada sobre este medicamento no website da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema do gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

O TAIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro em que HETRONIFLY for comercializado, todos os doentes/cuidadores que utilizam HETRONIFLY recebem o material educacional para doentes.

• **Composição do conjunto de materiais educacionais:**

- Resumo das características do medicamento/folheto informativo (fornecido voluntariamente)
- Cartão do doente

• **Riscos cobertos pelo material educacional:**

- Reações adversas imunomediadas
- Reações à perfusão graves

O Material Educacional inclui informações sobre os sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas e reações relacionadas com a perfusão, bem como orientação sobre a importância da monitorização dos doentes e a gestão clínica destes acontecimentos. O material será distribuído aos profissionais de saúde relevantes reunido num pacote e os doentes recebem os seus materiais através dos profissionais de saúde.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
serplulimab

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Um ml de concentrado contém 10 mg de serplulimab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio, cloreto de sódio, manitol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Para mais informação, consultar o folheto informativo

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

100 mg/10 ml

1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

Apenas para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem original para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS DERIVADOS DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1870/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrado estéril  
serplulimab  
Via IV após diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg/10 ml

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### HETRONIFLY 10 mg/ml de concentrado para solução para perfusão serplulimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que mantenha o cartão do doente consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Hetronifly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Hetronifly
3. Como é administrado Hetronifly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hetronifly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Hetronifly e para que é utilizado**

Hetronifly é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa serplulimab. Trata-se de um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a um alvo específico no organismo, denominado recetor de morte celular programada-1 (PD-1), que existe na superfície das células T e B (tipos de glóbulos brancos que fazem parte do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo). Quando o PD-1 é ativado por células cancerígenas, consegue inibir a atividade das células T. Ao bloquear o PD-1, Hetronifly impede-o de inibir as células T, o que ajuda o seu sistema imunitário no combate ao cancro.

Hetronifly é utilizado no tratamento de adultos com um tipo de cancro do pulmão denominado cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE). É utilizado quando o cancro:

- se disseminou dentro dos pulmões (ou para outras partes do corpo) e
- não foi previamente tratado.

Se tiver alguma dúvida sobre o modo de atuação de Hetronifly ou sobre o motivo pelo qual este medicamento lhe foi receitado, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Hetronifly será administrado em combinação com quimioterapia. É importante que também leia o folheto informativo dos medicamentos de quimioterapia que possa estar a receber. No caso de ter alguma dúvida sobre estes medicamentos, consulte o seu médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Hetronifly**

##### **Não lhe deve ser administrado Hetronifly**

Se tem alergia ao serplulimab ou a qualquer outro componente deste medicamento.

Se não tiver a certeza se é alérgico, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Hetronifly.

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Hetronifly, se tiver:

- uma doença autoimune (uma doença em que o sistema imunitário ataca as suas próprias células)
- problemas de fígado
- problemas nos rins
- problemas pulmonares ou problemas respiratórios
- feito um transplante de um órgão
- tido uma reação alérgica a outros medicamentos contra o cancro que atuem da mesma forma (terapias com anticorpos monoclonais)

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Hetronifly.

Quando lhe é administrado Hetronifly, pode sofrer alguns efeitos indesejáveis graves (ver secção 4).

Se tiver alguma das seguintes condições de saúde, contacte ou consulte imediatamente o seu médico. O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e para ajudar a reduzir os seus sintomas. O seu médico pode atrasar a administração da dose seguinte de Hetronifly ou interromper o seu tratamento com Hetronifly.

**Fale imediatamente com o seu médico** se notar algum dos seguintes sintomas:

- inflamação dos pulmões: os sintomas podem incluir aparecimento ou agravamento de tosse, falta de ar ou dor no peito
- inflamação do fígado e das vias biliares: os sintomas podem incluir náuseas ou vómitos, menor sensação de fome, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, sonolência, urina escurecida ou hemorragia ou surgimento de hematomas mais facilmente do que o normal
- inflamação dos intestinos: os sintomas podem incluir diarreia ou defecação mais frequente do que o habitual, ou fezes pretas, empastadas ou viscosas com sangue ou muco, dor de estômago ou sensibilidade intensa
- inflamação dos rins: os sintomas podem incluir uma diminuição da quantidade de urina
- inflamação da pele: os sintomas podem incluir erupção cutânea, comichão, bolhas na pele ou úlceras na boca ou noutras superfícies húmidas
- inflamação de glândulas (especialmente da tiroide, suprarrenais, hipófise e pâncreas): os sintomas podem incluir ritmo cardíaco acelerado, cansaço extremo, aumento ou perda de peso, tonturas ou desmaios, queda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, dores de cabeça persistentes ou dores de cabeça involuntárias, dores abdominais, náuseas e vómitos
- diabetes tipo 1: os sintomas podem incluir níveis elevados de açúcar no sangue, maior sensação de fome ou sede do que o habitual, urinar com mais frequência do que o habitual, respiração rápida e profunda, confusão, ou um hálito doce, um sabor doce ou metálico na boca ou um odor diferente na urina ou no suor
- reações relacionadas com a perfusão: os sintomas podem incluir arrepios ou tremores, comichão ou erupção cutânea, rubor, falta de ar ou pieira, tonturas ou febre
- inflamação do músculo cardíaco: os sintomas podem incluir dor no peito, falta de ar ou batimentos cardíacos irregulares
- inflamação ou problemas dos músculos: os sintomas podem incluir dores musculares, fraqueza muscular ou fadiga rápida
- inflamação do cérebro (encefalite): os sintomas podem incluir convulsões, dores de cabeça, febre, arrepios, vómitos, confusão e problemas de memória
- inflamação dos olhos, que pode incluir alterações da visão
- número baixo de plaquetas: os sintomas podem incluir hemorragias (sangramento do nariz ou das gengivas) e/ou nódoas negras

### **Crianças e adolescentes**

Hetronifly não é recomendado para pessoas com idade inferior a 18 anos. Tal deve-se ao facto de não existirem informações sobre o seu bom funcionamento neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Hetronifly**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Tal inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos que enfraqueçam o seu sistema imunitário, por exemplo, derivados da cortisona, como a prednisona. Estes medicamentos podem interferir com o modo de atuação de Hetronifly. No entanto, depois de ser tratado com Hetronifly, o seu médico pode receitar derivados da cortisona para reduzir os possíveis efeitos indesejáveis do Hetronifly. Os derivados da cortisona podem, igualmente, ser-lhe administrados antes de receber Hetronifly em combinação com quimioterapia, a fim de prevenir e/ou tratar náuseas, vómitos e outros efeitos indesejáveis causados pela quimioterapia.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

Não pode utilizar Hetronifly se estiver grávida, a menos que o seu médico o recomende especificamente.

Hetronifly pode prejudicar o feto.

#### Amamentação

Não se sabe se o serplulimab passa para o leite materno. A decisão de amamentar ou não depois de receber serplulimab é tomada por si e pelo seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Hetronifly pode causar fadiga e outras reações adversas. Não conduza nem utilize máquinas depois de lhe ter sido administrado Hetronifly, exceto se tiver a certeza de que se sente bem.

### **Hetronifly contém sódio**

Este medicamento contém 22,5 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 10 ml. Isto é equivalente a 1,1 % da dose diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

## **3. Como é administrado Hetronifly**

Hetronifly ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica sob a supervisão de um médico experiente.

A dose recomendada é de 4,5 mg por kg de peso corporal de 3 em 3 semanas.

O seu médico irá administrar Hetronifly através de uma perfusão (gota a gota) na sua veia. A primeira perfusão é administrada durante um período de cerca de 1 hora. As perfusões seguintes são administradas em períodos de 30 minutos.

### **Se tomar mais Hetronifly do que deveria**

Não existe informação de episódios de sobredosagem com serplulimab. Este medicamento é-lhe administrado por um profissional experiente. A probabilidade de ocorrência de sobredosagem é baixa. Em caso de sobredosagem, será vigiado de perto para detetar sinais ou sintomas de reações adversas. O seu médico irá iniciar o tratamento adequado.

### **Caso tenha faltado a uma consulta para receber Hetronifly**

É muito importante que não falhe uma dose deste medicamento. Se faltar a uma consulta, contacte imediatamente o seu médico para remarcar a sua consulta.

### **Se parar de receber Hetronifly**

A interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não interrompa o tratamento com Hetronifly sem ter falado com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Esteja atento a sintomas importantes de inflamação.

Hetronifly atua no seu sistema imunitário e pode causar inflamação em partes do seu corpo. Tal poderá causar danos graves no seu corpo. Algumas condições inflamatórias podem colocar a sua vida em risco e necessitam de tratamento ou descontinuação do Hetronifly (ver secção 2).

Efeitos indesejáveis graves

**Fale imediatamente com o seu médico** se notar algum dos seguintes sintomas graves. Estes podem ser sinais de uma condição grave, potencialmente fatal. Obter tratamento médico imediato pode ajudar a evitar que esses problemas se tornem mais graves.

- inflamação dos pulmões (*frequente*): os sintomas podem incluir aparecimento ou agravamento de tosse, falta de ar ou dor no peito
- inflamação do fígado e das vias biliares (*frequente*): os sintomas podem incluir náuseas ou vômitos, menor sensação de fome, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, sonolência, urina escurecida ou hemorragia ou surgimento de hematomas mais facilmente do que o normal
- inflamação dos intestinos (*pouco frequente*): os sintomas podem incluir diarreia ou defecação mais frequente do que o habitual, ou fezes pretas, empastadas ou viscosas com sangue ou muco, dor de estômago ou sensibilidade intensa
- inflamação do pâncreas (*pouco frequente*): os sintomas podem incluir dores abdominais, náuseas e vômitos
- inflamação do músculo cardíaco (*pouco frequente*): os sintomas podem incluir dor no peito, falta de ar ou batimentos cardíacos irregulares

### **Outros efeitos indesejáveis**

Fale com o seu médico se apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos com doentes que receberam Hetronifly em combinação com quimioterapia:

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)**

- infeção do pulmão (pneumonia)
- diminuição do número de glóbulos brancos (leucócitos, neutrófilos, linfócitos), de glóbulos vermelhos (anemia) ou de plaquetas (trombocitopenia)
- diminuição da atividade da glândula tiroide (pode causar cansaço ou aumento de peso) ou hiperatividade da glândula tiroide
- análises sanguíneas revelando níveis elevados de glicose (hiperglicemia ou diabetes mellitus)
- análises sanguíneas revelando níveis elevados de ácido úrico (hiperuricemia) ou de lípidos (hiperlipidemia)
- análises sanguíneas revelando níveis anormais de eletrólitos (potássio, sódio, cálcio, magnésio fosfato ou cloreto)
- análises ao sangue revelando níveis baixos de proteínas (hipoproteinemia)

- diminuição do apetite
- dificuldade em dormir
- ritmo cardíaco anormal
- tosse
- náuseas
- prisão de ventre
- dor abdominal
- diarreia
- vômitos
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue (alanina-aminotransferase, aspartato-aminotransferase, gama-glutamilttransferase)
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor nos músculos e ossos
- febre
- fraqueza
- aumento dos níveis de fosfatase alcalina no sangue

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- infecção do trato urinário
- infecção do trato respiratório superior
- exame de função de coagulação anormal
- reação relacionada com a perfusão
- inflamação da glândula tiroide, exame de função da tiroide anormal
- perda de peso
- baixo nível de açúcar no sangue
- lesões do sistema nervoso periférico que provocam dormência, tonturas, dores de cabeça, perturbações da sensibilidade (parestesia)
- ritmo cardíaco regular em que o coração bate mais depressa do que o normal, batimento cardíaco lento, defeitos de condução, insuficiência cardíaca, aumento do nível de substâncias no cérebro (peptídeo natriurético) que pode ser um sinal de insuficiência cardíaca
- tensão arterial elevada, inflamação dos vasos sanguíneos
- inflamação da mucosa da boca, indigestão, dificuldade em engolir, distensão abdominal, perturbação gastrointestinal
- aumento da bilirrubina no sangue (produto de degradação da hemoglobina)
- comichão, inflamação da pele, transpiração excessiva
- dor nas articulações (artralgia), dor nos braços ou nas pernas, desconforto músculo-esquelético
- glicose na urina, proteínas na urina, glóbulos vermelhos ou brancos positivos na urina, lesão renal
- aumento do nível de ureia ou creatinina no sangue
- sensação de cansaço, desconforto geral, inchaço
- aumento do nível de marcador de necrose miocárdica (troponina), mioglobina ou creatinofosfoquinase no sangue

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

- infecção grave, infecção da pele, infecção do intestino, infecção dos lábios, infecção do cérebro e do revestimento cerebral causada pelo vírus herpes simplex
- inflamação dos gânglios linfáticos
- reação anafilática
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais, outras perturbações da tiroide, hiperatividade das glândulas suprarrenais, inflamação da glândula pituitária (hipófise) situada na base do cérebro
- lipoproteínas anormais no sangue

- inflamação do cérebro, neurotoxicidade, enjoo, disfunção motora
- visão turva
- doença do músculo cardíaco, redução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco (isquemia miocárdica), isquemia miocárdica tecidual, acumulação de líquido no pericárdio, aumento do nível do marcador de necrose miocárdica
- secura da boca, inflamação do estômago, hemorragia gengival
- crescimento de pele mais espessa e, por vezes, escamosa, alterações da cor da pele, pele seca
- autoinflamação dos músculos (miosite autoimune), inflamação das articulações
- arrepios

**Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

- inflamação dos músculos (miosite)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento

**5. Como conservar Hetronifly**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

O medicamento, uma vez diluído, deve ser imediatamente utilizado. A solução diluída não pode ser congelada. Foi demonstrado que a solução diluída é estável durante 24 horas no frigorífico (2°C a 8°C), o que poderá incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C).

Não utilize este medicamento se detetar partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Hetronifly**

A substância ativa é o serplulimab.

Cada ml de concentrado contém 10 mg de serplulimab. Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de serplulimab.

Os outros ingredientes são ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio, cloreto de sódio (ver secção 2: Hetronifly contém sódio), manitol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto do Hetronifly e conteúdo da embalagem**

Hetronifly é um concentrado para solução para perfusão intravenosa, que é fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha. O frasco para injetáveis contém 10 mg/ml de serplulimab. O concentrado é uma solução incolor a ligeiramente amarela, límpida a ligeiramente opalescente. Cada embalagem de cartão contém 1 frasco para injetáveis.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

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

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

#### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

#### **Preparação e administração da perfusão**

Deve ser assegurado o manuseamento asséptico durante a preparação da perfusão.

- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Permitir a homogeneização da temperatura do frasco para injetáveis na temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C).
- Antes da administração, o medicamento deverá ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. O concentrado é uma solução incolor a ligeiramente amarela, límpida a ligeiramente opalescente. Eliminar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Confirmar a dose do medicamento e calcular o volume necessário de HETRONIFLY.
- Retirar do saco intravenoso alvo um volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), correspondente ao volume de medicamento perfundido com uma seringa estéril e eliminar.
- Utilizar uma seringa para retirar o volume necessário de Hetronifly do frasco para injetáveis e injetar na solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final de 1,0 a 8,0 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Administrar a solução para perfusão por via intravenosa utilizando um filtro de 0,2 a 5,0 µm em linha ou adicional estéril, não pirogénico e com baixa ligação proteica.
- Definir a taxa de perfusão inicial em 100 ml por hora (recomenda-se 25 gotas por minuto). A taxa de perfusão pode ser ajustada se ocorrerem reações relacionadas com a perfusão. Se, na

primeira perfusão, não se verificar qualquer reação adversa relacionada com a perfusão, a duração da administração subsequente pode ser reduzida para 30 minutos ( $\pm$  10 minutos).

- De um ponto de vista microbiológico, uma vez diluído, o medicamento deverá ser imediatamente utilizado. A solução diluída não pode ser congelada. Quando não imediatamente utilizada, a solução diluída pode ser conservada durante 24 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C. Este período de conservação de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente ( $\leq$  25°C). Se forem refrigerados, os frascos para injetáveis e/ou os sacos intravenosos têm de atingir a temperatura ambiente antes da sua utilização.
- No final da perfusão, o tubo de perfusão deverá ser lavado com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), de acordo com o procedimento de rotina do hospital.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Com o intuito de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, deverão ser claramente registados o nome e o número de lote do medicamento administrado na ficha de doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.