

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a informațiilor noi privind siguranța. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține serplulimab 10 mg.

Un flacon de 10 ml de concentrat conține serplulimab 100 mg.

Serplulimab este un anticorp umanizat (izotipul IgG4/kappa cu o modificare a secvenței stabilizatoare în regiunea balama) produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține sodiu 0,98 mmol (22,5 mg) și polisorbat 80 (E 433) 2,0 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă, pH 5,2-5,8, osmolaritate de aproximativ 280-340 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer pulmonar cu celule mici (Small cell lung cancer, SCLC)

HETRONIFLY în asociere cu carboplatină și cu etoposidă este indicat ca tratament de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer pulmonar cu celule mici, în stadiu avansat (ES-SCLC).

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (Non-small cell lung carcinoma, NSCLC)

HETRONIFLY în asociere cu carboplatină și pemetrexed este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu NSCLC non-scuamos, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 pozitive și care au:

- NSCLC local avansat, care nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie sau
- NSCLC metastatic.

HETRONIFLY în asociere cu carboplatină și nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom pulmonar scuamos altul decât cel cu celule mici, inoperabil, avansat local sau metastatic.

Carcinom esofagian cu celule scuamoase (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

HETRONIFLY în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină și platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom esofagian cu celule scuamoase inoperabil, local avansat, recurent sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS ≥ 5 .

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul cancerului.

Testarea PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selecția pacientului pentru tratamentul cu HETRONIFLY pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie evaluată prin intermediul unui dispozitiv de diagnostic in vitro (IVD) cu marcaj CE, care corespunde scopului declarat. Dacă nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

Cancer pulmonar cu celule mici (SCLC)

Doza recomandată, atât în faza de inducție, cât și în faza de întreținere, este de 4,5 mg serplulimab/kg greutate corporală la fiecare 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În timpul fazei de inducție (4 cicluri), carboplatina se administrează în ziua 1, iar etopozida în zilele 1, 2 și 3 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni.

Carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Pentru tratamentul NSCLC non-scuamos, doza recomandată atât în faza de inducție, cât și în cea de întreținere este de 4,5 mg serplulimab/kg greutate corporală la fiecare 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În timpul fazei de inducție (4 cicluri), carboplatina și pemetrexedul se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni. În timpul fazei de întreținere, administrarea de pemetrexed este continuată la alegerea medicului.

Pentru tratamentul NSCLC scuamos, doza recomandată atât în faza de inducție, cât și în faza de întreținere este de 4,5 mg serplulimab/kg greutate corporală la fiecare 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile. În timpul fazei de inducție (4-6 cicluri), carboplatina se administrează în ziua 1 și nab-paclitaxel în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni.

Carcinom esofagian cu celule scuamoase (OSCC)

Doza recomandată atât în faza de inducție, cât și în cea de întreținere este de 3,0 mg serplulimab/kg greutate corporală la fiecare 2 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În timpul fazei de inducție, cisplatina se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de 2 săptămâni, timp de până la 8 cicluri, iar 5-fluorouracilul în ziua 1 a fiecărui ciclu de 2 săptămâni, timp de până la 12 cicluri.

Pentru utilizarea în combinație, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru terapiile concomitente.

Întârzierea sau întreruperea dozei (vezi și pct. 4.4)

Nu se recomandă mărirea sau reducerea dozei de HETRONIFLY. Poate fi necesară suspendarea sau întreruperea dozei în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Suspendarea dozei timp de până la 12 săptămâni pentru tolerabilitate este acceptabilă (vezi pct. 4.4).

Abordarea terapeutică recomandată pentru reacțiile adverse mediate imun este descrisă în tabelul 1.

Tabelul 1. Modificări recomandate ale tratamentului

Reacții adverse	Severitate	Modificarea tratamentului [#]
Boli pulmonare mediate imun	Gradul 2	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Gradul 3 sau 4 sau gradul 2 recurent	Întrerupeți permanent
Colită mediată imun	Gradul 2 sau 3	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Grad 4 sau grad 3 recurent	Întrerupeți permanent
Hepatită mediată imun	Gradul 2 cu AST sau ALT > 3 până la 5 x LSN, sau bilirubină totală > 1,5 până la 3 x LSN	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Gradul 3 sau 4 cu AST sau ALT > 5 x LSN sau bilirubină totală > 3 x LSN [†]	Întrerupeți permanent
Nefrită și insuficiență renală mediate imun	Creștere la gradul 2 a creatininei serice	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Creștere la gradul 3 sau 4 a creatininei serice	Întrerupeți permanent
Endocrinopatii mediate imun	Simptomatic Hipotiroidism de gradul 2 sau 3, Hipertiroidism de gradul 2 sau 3, Hipofizită de gradul 2 sau 3, Insuficiență suprarenală de gradul 2, Hiperglicemie de gradul 3 sau diabet zaharat de tip 1	Întrerupeți până la dispariția simptomelor și până la finalizarea tratamentului cu corticosteroizi. Tratamentul trebuie continuat în prezența terapiei de substituție hormonală cât timp nu sunt prezente simptome
	Hipotiroidism de gradul 4 Hipertiroidism de gradul 4 Hipofizită de gradul 4 Insuficiență suprarenală de gradul 3 sau 4 Hiperglicemie de gradul 4	Întrerupeți permanent
Reacții cutanate mediate imun	Gradul 3	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Sindrom Stevens Johnson (SJS) de gradul 4 sau necroliză epidermică toxică (TEN)	Întrerupeți permanent
Alte reacții adverse mediate imun	Miastenia gravis de gradul 2/sindrom miastenic* Creștere la gradul 3 sau 4 a amilazei sau lipazei serice Pancreatită de gradul 2 sau 3 Miocardită de gradul 2* Au apărut pentru prima dată alte reacții adverse de gradul 2 sau 3 mediate imun Scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie) sau a numărului de celule albe la gradul 3	Întrerupeți până când reacțiile adverse se remit sau se ameliorează la gradul 1
	Miastenia gravis de gradul 3 sau 4/sindrom miastenic Pancreatită de gradul 4 sau pancreatită recurentă de orice grad Miocardită de gradul 3 sau 4 Encefalită de gradul 3 sau 4	Întrerupeți permanent

Reacții adverse	Severitate	Modificarea tratamentului [#]
	Au apărut pentru prima dată alte reacții adverse de gradul 4 mediate imun Scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie) sau a numărului de celule albe la gradul 4 sau gradul 3 recurent	
Reacții asociate perfuziei	Gradul 2	Reduceți debitul perfuziei la jumătate din debit sau întrerupeți. Tratamentul poate fi reluat atunci când evenimentul este rezolvat
	Gradul 3 sau 4	Întrerupeți permanent

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului Versiunea 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

LSN[#]: Serplulimab trebuie întrerupt permanent pentru orice reacție adversă de gradul 3 asociată imunității care reapare și pentru orice reacție adversă de gradul 4 asociată imunității, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu hormoni de substituție (vezi pct. 4.4 și 4.8).

†:ALT: alaninaminotransferază; AST: aspartataminotransferază; LSN: limita superioară a valorilor normale.

*: Siguranța repetării tratamentului cu serplulimab la pacienții care au prezentat miastenia gravis/sindrom miastenic sau miocardită asociată imunității nu este clară.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (CRCL=60-89 ml/min) sau moderată (CRCL=30-59 ml/min). Nu există date suficiente și nu se pot face recomandări de dozare la pacienții cu insuficiență renală severă (CRCL=15-29 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină $\leq$ LSN și AST $>$ LSN sau bilirubină > 1 până la $1,5 \times$ LSN și orice AST). Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină $> 1,5$ până la $3 \times$ LSN și orice AST) și nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină $> 3 \times$ LSN și orice AST). Nu se pot face recomandări de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare relevantă a serplulimab la copii și adolescenți.

Mod de administrare

HETRONIFLY este destinat utilizării intravenoase.

Debitul inițial de perfuzie trebuie setat la 100 ml pe oră. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi scurtate la 30 de minute (± 10 minute).

Atunci când se administrează în asociere cu chimioterapie, HETRONIFLY trebuie administrat primul, urmat de chimioterapie în aceeași zi. Utilizați pungi de perfuzie separate pentru fiecare perfuzie.

HETRONIFLY nu trebuie administrat ca o injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

Doza totală de HETRONIFLY necesară trebuie diluată cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (vezi pct. 6.6).
Pentru instrucțiuni privind diluarea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evaluarea statusului PD-L1

Atunci când se evaluează statusul PD-L1 al tumorii, este important să se aleagă o metodologie bine validată pentru a minimiza determinările fals negative sau fals pozitive.

Reacții adverse mediate imun

Reacții adverse mediate imun, inclusiv cazuri severe și letale, au apărut la pacienții care au primit serplulimab (vezi pct. 4.8). Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun apărute în timpul tratamentului au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, prin administrarea de corticosteroizi și/sau prin terapie de susținere (vezi pct. 4.2). Reacțiile adverse mediate imun au apărut, de asemenea, până la 3,6 luni după ultima doză. Pot apărea simultan reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un sistem al organismului.

În cazul reacțiilor adverse suspectate mediate imun, trebuie asigurată o evaluare adecvată pentru a confirma etiologia sau pentru a exclude alte cauze. În funcție de gravitatea reacției adverse, tratamentul trebuie suspendat și trebuie administrat corticosteroid. Pentru majoritatea reacțiilor adverse de gradul 2 și pentru unele reacții adverse specifice de gradul 3 sau 4 mediate imun, administrarea trebuie suspendată până la recuperare sau ameliorare la gradul 1. Serplulimab trebuie întrerupt permanent pentru orice reacție adversă de gradul 4 și pentru unele reacții adverse specifice de gradul 3 mediate imun. În cazul reacțiilor adverse de gradul 3, 4 și în cazul unor reacții adverse specifice de gradul 2 mediate imun (de exemplu, pneumonită mediată imun, miocardită mediată imun), trebuie administrat corticosteroid (1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent) și alte tratamente simptomatice, în funcție de simptomele clinice, până la recuperare sau ameliorare la gradul 1. După ameliorarea la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată reducerea treptată a corticosteroizilor și continuată timp de cel puțin 1 lună. Reducerea treptată rapidă poate duce la agravarea sau la reapariția reacției adverse. Terapia imunosupresoare cu non-corticosteroizi (de exemplu, infliximab) trebuie adăugată în cazul în care există o agravare sau nu există nicio îmbunătățire, în ciuda utilizării corticosteroizilor.

Boli pulmonare mediate imun

La pacienții care primesc HETRONIFLY, au fost raportate pneumonite mediate imun, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de pneumonită mediată imun, cum sunt modificări radiografice (de exemplu, opacitate focală de sticlă, infiltrate neuniforme), dispnee și hipoxie. Suspiciunea de pneumonită mediată imun trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie excluse alte cauze. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2.

Colită mediată imun

La pacienții care primesc serplulimab, au fost raportate colite mediate imun, inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de colită mediată imun, cum sunt dureri abdominale, diaree, mucus sau sânge în scaun. Trebuie excluse infecțiile și alte etiologii mediate de boală. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2. Riscul potențial de perforare gastrointestinală trebuie luat în considerare și confirmat prin imagistică radiografică și/sau prin endoscopie, dacă este necesar.

Hepatită mediată imun

La pacienții care primesc serplulimab, a fost raportată hepatită mediată imun, inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați periodic (în fiecare lună) pentru modificări ale funcției hepatice și pentru semne și simptome clinice de hepatită mediată imun, cum ar fi creșterea transaminazelor și a bilirubinei totale. Etiologiile legate de infecții și boli trebuie excluse. Frecvența testelor funcției hepatice trebuie mărită, dacă apare hepatita mediată imun. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții care primesc serplulimab au fost raportate nefrită și insuficiență renală mediate imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați periodic (în fiecare lună) pentru modificări ale funcției renale și semne și simptome clinice de nefrită și insuficiență renală mediate imun. Frecvența testării funcției renale trebuie mărită, dacă apare nefrita mediată imun. Majoritatea pacienților prezintă creșteri asimptomatice ale creatininei serice. Trebuie excluse etiologiile legate de boală. Pentru modificarea tratamentului, vezi pct. 4.2.

Endocrinopatii mediate imun

Boli tiroidiene

Au fost raportate tulburări tiroidiene, inclusiv hipertiroidism, hipotiroidism și tiroidită la pacienții care primesc serplulimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției tiroidiene și pentru semne și simptome clinice ale afecțiunilor tiroidiene. Pentru hipotiroidismul simptomatic de gradul 2 sau 3, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiată substituția hormonilor tiroidieni, după cum este necesar. Pentru hipertiroidismul simptomatic de gradul 2 sau 3, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiat un medicament anti-tiroidian, după caz. Dacă se suspectează o inflamație acută a tiroidei, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiată terapia hormonală. Tratamentul poate fi reluat atunci când simptomele de hipotiroidism sau hipertiroidism sunt controlate, iar funcția tiroidiană este îmbunătățită. Pentru hipertiroidismul sau hipotiroidismul care pun în pericol viața, serplulimab trebuie întrerupt permanent. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată continuu pentru a asigura substituția hormonală adecvată (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni hipofizare

La pacienții care primesc serplulimab, a fost raportată hipofizită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hipofizită, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru hipofizita simptomatică de gradul 2 sau 3, serplulimab trebuie suspendat, iar substituția hormonală trebuie inițiată după cum este necesar. Dacă se suspectează hipofizită acută, trebuie inițiată administrarea de corticosteroizi. Pentru hipofizita de gradul 4 care amenință viața, serplulimab trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenală

A fost raportată insuficiență suprarenală la pacienții care primesc serplulimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru insuficiența suprarenală de gradul 2, serplulimab trebuie suspendat și trebuie inițiată substituția hormonală, după caz. Pentru insuficiența suprarenală de gradul 3 sau 4 care pune în pericol viața, serplulimab trebuie

întrerupt permanent. Funcția glandei suprarenale și nivelurile hormonale trebuie monitorizate continuu, pentru a asigura substituția hormonală adecvată (vezi pct. 4.2).

Hiperglicemie

Hiperglicemia sau diabetul zaharat de tip 1 au fost raportate la pacienții care au primit serplulimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie monitorizați în ceea ce privește nivelul glicemiei și semnele și simptomele clinice aferente. Terapia de substituție cu insulină trebuie inițiată după cum este necesar. În cazul diabetului zaharat de tip 1 cu control deficitar al glicemiei, serplulimab trebuie suspendat, iar terapia de substituție cu insulină trebuie inițiată până la ameliorarea simptomelor. Pentru diabetul de tip 1 de gradul 4 care pune în pericol viața, serplulimab trebuie întrerupt permanent. Valorile glicemiei trebuie monitorizate continuu, pentru a asigura substituția adecvată cu insulină (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate mediate imun

Reacții cutanate mediate imun au fost raportate la pacienții care au primit serplulimab (vezi pct. 4.8). Pentru erupțiile cutanate de gradul 1 sau 2, serplulimab poate fi continuat și se poate administra tratament simptomatic sau tratament local cu corticosteroizi. Pentru erupția cutanată de gradul 3, serplulimab trebuie suspendat și trebuie administrat tratament simptomatic sau tratament local cu corticosteroizi. Pentru erupții cutanate de gradul 4, pentru sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau pentru necroliză epidermică toxică (TEN), serplulimab trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Pancreatită mediată imun

La pacienții care primesc serplulimab a fost raportată pancreatită mediată imun, inclusiv creșteri ale nivelului de amilază și lipază serică și cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale lipazei și amilazei serice (la începutul tratamentului, periodic în timpul tratamentului și după cum se indică pe baza evaluării clinice) și semne și simptome clinice de pancreatită. Serplulimab trebuie suspendat în cazul creșterii la gradul 3 sau 4 a nivelului de amilază sau lipază serică și pancreatită de gradul 2 sau 3. Pentru pancreatită de gradul 4 sau pancreatită recurentă de orice grad, serplulimab trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Miocardită mediată imun

La pacienții care primesc serplulimab, a fost raportată miocardită mediată imun, inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de miocardită. Suspiciunea de miocardită asociată imunității trebuie confirmată prin examene enzimactice miocardice, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru miocardita de gradul 2, serplulimab trebuie suspendat și trebuie administrat tratament cu corticosteroizi. Siguranța reînceperii tratamentului cu serplulimab la pacienții care s-au confruntat anterior cu miocardită mediată imun este neclară. Se recomandă o discuție multidisciplinară înainte de a reîncepe serplulimab la pacienții cu miocardită anterioară de gradul 2, iar decizia trebuie să se bazeze pe diverși factori clinici, inclusiv gradul de recuperare cardiacă, răspunsul oncologic la tratament, disponibilitatea tratamentelor oncologice alternative și prognosticul. Pentru miocardita de gradul 3 sau 4, serplulimab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi. Odată ce se stabilește un diagnostic de miocardită, serplulimab trebuie suspendat sau întrerupt permanent. Enzimele miocardice și funcția cardiacă trebuie monitorizate îndeaproape pentru orice grad de miocardită (vezi pct. 4.2).

Uveită mediată imun

Dacă uveita și alte reacții adverse mediate imun apar în același timp, cum ar fi sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, trebuie administrați corticosteroizi sistemici pentru a preveni orbirea permanentă.

Alte reacții adverse mediate imun

Având în vedere mecanismul de acțiune al serplulimab, pot apărea alte reacții adverse potențiale mediate imun. La pacienții tratați cu serplulimab, au fost observate alte reacții adverse mediate imun fatale și care pun în pericol viața în cadrul studiilor clinice pentru toate dozele și tipurile de tumori: trombocitopenie, sindrom coronarian acut, infarct miocardic, encefalită, miastenia gravis și sindrom miastenic, asociate imunității (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați despre simptomele miasteniei gravis și ale sindroamelor miastenice (de exemplu, slăbiciune musculară și oboseală la efort ușor) și trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar simptome.

În cazul altor reacții adverse suspectate mediate imun, trebuie efectuată o evaluare adecvată pentru a confirma etiologia și a exclude alte cauze. Pe baza severității reacțiilor adverse, serplulimab trebuie suspendat în cazul reacțiilor adverse de gradul 2 sau 3 mediate imun care apar pentru prima dată. În cazul reacțiilor adverse recurente de gradul 3 mediate imun (cu excepția endocrinopatiilor) și reacțiilor adverse de gradul 4 mediate imun, serplulimab trebuie întrerupt definitiv. Corticosteroizii pot fi inițiați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Reacții asociate perfuziei

Au fost raportate reacții asociate perfuziei la pacienții care au primit serplulimab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor asociate perfuziei. Pacienții cu reacții de gradul 1 asociate perfuziei pot continua administrarea sub monitorizare atentă. Debitul perfuziei trebuie redus sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de gradul 2 asociate perfuziei. Antipireticele și antihistaminicele pot fi luate în considerare. Tratamentul cu serplulimab poate fi reluat sub monitorizare atentă atunci când reacțiile de gradul 2 asociate perfuziei sunt controlate. În cazul reacțiilor de gradul ≥ 3 asociate perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat, tratamentul trebuie întrerupt permanent și trebuie administrat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.2).

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: boală autoimună activă sau documentată anterior, pacienți cu tuberculoză activă sau hepatită B sau C sau infecție cu HIV sau pacienți care primesc vaccin cu virus viu atenuat în termen de 28 de zile înainte de administrarea serplulimab, pacienți cu orice infecție activă care necesită terapie sistemică anti-infecțioasă în termen de 14 zile înainte de prima doză, antecedente de pneumonită sau de boală pulmonară interstițială, pacienți cu metastaze cerebrale active, antecedente de boală cardiovasculară semnificativă (de exemplu, infarct miocardic în decurs de jumătate de an), istoric de hipersensibilitate la un alt anticorp monoclonal, la medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 2 săptămâni înainte de administrarea serplulimab.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,98 mmol (sau 22,5 mg) de sodiu per flacon de 10 ml, echivalent cu 1,1% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 2,0 mg de polisorbata 80 (E 433) în fiecare flacon de 10 ml. Polisorbata pot provoca reacții alergice.

Pentru instrucțiuni privind diluarea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Cardul pacientului

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul despre riscurile terapiei cu serplulimab. Pacientul va primi cardul pacientului cu fiecare rețetă.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă. Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime de metabolizare a medicamentelor, nu se preconizează că inhibarea sau inducerea acestor enzime de medicamentele administrate concomitent va afecta farmacocinetica HETRONIFLY.

Utilizarea corticosteroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor înainte de începerea serplulimab trebuie evitată din cauza interferenței lor potențiale cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea. Cu toate acestea, corticosteroizii sistemici sau alte imunosupresoare pot fi utilizați pentru tratarea reacțiilor adverse mediate imun după începerea serplulimab (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepție

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză de serplulimab.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea serplulimab la femeile gravide. Studiile pe animale au demonstrat că inhibarea căii PD-1 determină toxicitate embrio-fetală (vezi pct. 5.3). Se știe că IgG uman traversează bariera placentară, iar serplulimab este un IgG4; prin urmare, are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul în dezvoltare. Serplulimab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă serplulimab este excretat în laptele uman. Se știe că IgG-urile umane sunt excretate în laptele matern în primele câteva zile după naștere, scăzând la concentrații scăzute în scurt timp; în consecință, nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat în această perioadă scurtă. Ulterior, serplulimab ar putea fi utilizat în timpul alăptării dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea fertilității. Astfel, efectul serplulimab asupra fertilității masculine și feminine este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Serplulimab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum ar fi oboseala (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau utilizează utilaje, până când sunt siguri că serplulimab nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța serplulimab în asociere cu chimioterapia se bazează pe datele cumulate obținute de la 1343 de pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse au fost anemia (80,2%), neutropenia (74,5%), leucopenia (71,6%), trombocitopenia (53,8%), greața (44,4%), scăderea apetitului (36,5%), alopecie (33,6%), hipoproteinemie (31,3%), astenie (29,9%) și vărsături (28,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul ≥ 3 au fost neutropenia (46,2%), leucopenia (27,3%), anemia (25,8%), trombocitopenia (15,3%), hiponatraemia (6,9%) și pneumonie (5,6%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost trombocitopenia (8,4%), pneumonia (6,6%), neutropenia (6,0%), leucopenia (5,9%), anemia (4,5%) și pneumonita (3,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse mediate imun au fost hipotiroidism (11,5%), reacții cutanate mediate imun (7,6%), hipertiroidism (7,1%), boală pulmonară mediată imun (5,5%), funcție hepatică anormală (3,2%), nefrită mediată imun și insuficiență renală (3,1%) și colită mediată imun (1,6%).

Serplulimab a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse la 8,1% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse careu a dus la întreruperea tratamentului au fost pneumonita (1,6%) și pneumonia (1,3%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiului clinic și cursul experienței de după introducerea pe piață sunt enumerate în funcție de clasa sistemului de organe și de frecvență (vezi tabelul 2). Cu excepția cazului în care se menționează altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe toate frecvențele evenimentelor adverse, indiferent de cauză, identificate în studii clinice, în care 1343 de pacienți au fost expuși la serplulimab în asociere cu chimioterapie. Vezi pct. 5.1, pentru informații privind principalele caracteristici ale pacienților din cadrul studiilor clinice pivot.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacții adverse la pacienții tratați cu serplulimab*

	Serplulimab în asociere cu chimioterapie
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	pneumonie ^a
Frecvente	infecție a tractului urinar ^b , infecție a tractului respirator ^c , infecție cutanată
Mai puțin frecvente	șoc septic
Rare	infecție gastrointestinală, meningoencefalită herpetică
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie, limfopenie
Frecvente	rezultate anormale la testele de coagulare ^d , granulocitopenie, neutropenie febrilă
Rare	limfadenită
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reație asociată perfuziei ^e
Mai puțin frecvente	reație anafilactică
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidism ^f , hipertiroidism ^g , hiperglicemie sau diabet zaharat de tip I ^h
Frecvente	tiroidită ⁱ
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenală ^j , alte afecțiuni tiroidiene ^k , hipofizită, rezultate anormale la testele funcției tiroidiene ^l , hipoparatiroidism
Rare	hiperadrenocorticism
Tulburări metabolice și de nutriție	

Foarte frecvente	hiperlipidemie, scădere a apetitului alimentar, hipoproteinemie, hiperuricemie, dezechilibru electrolitic ^m , scădere în greutate.
Frecvente	hipoglicemie
Mai puțin frecvente	valori anormale ale lipoproteinelor
Tulburări psihiatrice	
Foarte frecvente	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	parestezii, cefalee, amețeli, neuropatie periferică ⁿ
Mai puțin frecvente	vertij, encefalită mediată imun ^o , neurotoxicitate, infarct cerebral, tulburări de gust, afectare a memoriei
Rare	disfuncție motorie, miastenia gravis, sindrom miastenic
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	vedere încețoșată, keratită, conjunctivită

Tulburări cardiace	
Foarte frecvente	aritmie ^p
Frecvente	tahicardie sinusală, tulburări de conducere cardiacă ^q , bradicardie sinusală, insuficiență cardiacă ^r , creștere a valorilor troponinei, leziuni miocardice
Mai puțin frecvente	ischemie miocardică, efuziune pericardică, miocardită
Rare	cardiomiopatie
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipertensiune arterială, vasculită, hipotensiune arterială
Mai puțin frecvente	tromboză venoasă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	tuse, durere toracică
Frecvente	pneumonie ^s , dispnee, disfonie, tromboembolism pulmonar
Mai puțin frecvente	insuficiență respiratorie
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	greață, constipație, diaree, vărsături
Frecvente	disfagie, durere abdominală, flatulență, afecțiuni gastrointestinale ^t , stomatită, dispepsie, xerostomie, gastrită
Mai puțin frecvente	enterită ^u , pancreatită mediată imun, sângerare gingivală, esofagită, ulcer gastric
Tulburări hepatobiliare	
Foarte frecvente	valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale aspartataminotransferazei,
Frecvente	valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei, hiperbilirubinemie, afecțiuni hepatice ^v
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie ^w , alopecie
Frecvente	prurit, dermatită ^x ,
Mai puțin frecvente	tulburări de pigmentare, psoriazis, piele uscată, hiperhidroză
Rare	necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	dureri musculo-scheletice
Frecvente	artrită
Rare	miozită ^y ,
Tulburări renale și urinare	
Foarte frecvente	proteinurie, valori crescute ale creatininei sanguine
Frecvente	valori crescute ale ureei sanguine, hematurie, leziuni renale ^z
Mai puțin frecvente	disurie, polakiurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	febră, astenie
Frecvente	stare generală de rău, edem
Mai puțin frecvente	frisoane
Investigații	

Frecvente	valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale mioglobinei din sânge, valori crescute ale creatin-fosfokinazei din sânge crescută, valori crescute ale amilazei
Mai puțin frecvente	valori crescute ale lipazei

* Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în tabelul 2 să nu poată fi atribuite în totalitate numai serplulimabului, dar pot conține contribuții de la boala de bază sau de la alte medicamente utilizate în asociere.

Următorii termeni reprezintă mai degrabă un grup de evenimente conexe care descriu o afecțiune decât un singur eveniment:

- a. Include pneumonie, abces pulmonar
- b. Include infecție a tractului urinar, bacteriurie asimptomatică, leucocite prezente în urină.
- c. Include infecție a tractului respirator superior, faringo-amigdalită, amigdalită, boală asemănătoare gripei, infecție de tract respirator inferior.
- d. Include prelungire a timpului de tromboplastină parțial activată, timpului de tromboplastină parțial activată, scurtare a timpului de tromboplastină parțial activată, scădere a raportului internațional normalizat, creștere a nivelului de protrombină, coagulopatie, hipercoagulabilitate.
- e. Include hipersensibilitate la medicament, reacție asociată perfuziei.
- f. Include hipotiroidism, creștere a valorilor hormonului de stimulare tiroidiană din sânge, scădere a valorilor tiroxinei libere, scădere a valorilor tiroxinei, hipotiroidism central, scădere a valorilor triiodotironinei, scădere a valorilor triiodotironinei libere, hipotiroidism mediat imun.
- g. Include hipertiroidism, scădere a valorilor hormonului de stimulare a tiroidei în sânge, creștere a valorilor tiroxinei, creștere a valorilor triiodotironinei, creștere a valorilor triiodotironinei libere, creștere a valorilor tiroxinei libere, hipertiroidism mediat imun.
- h. Include hiperglicemie, diabet zaharat de tip I, creștere a valorilor glicemiei, diabet zaharat de tip 2, modificări ale valorilor glicemiei à jeun, cetoacidoză diabetică, creștere a nivelului de corpi cetonici din sânge, toleranță la glucoză afectată, cetoacidoză, glicozurie.
- i. Include afecțiuni tiroidiene, tiroidită.
- j. Include insuficiență suprarenală, scădere a valorilor cortizolului.
- k. Include sindromul bolii eutiroidiene, ecografie tiroidiană anormală.
- l. Include anticorpi antitiroidieni prezenți, valori crescute ale tiroglobulinei.
- m. Include hiponatremie, hipocalcemie, hipokaliemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie, hipocloremie, hiperfosfatemie, hiperkaliemie, hipermagneziemie, hipercalcemie.
- n. Include neuropatie periferică, neuropatie senzorio-motorie periferică, neuropatie mediată imun.
- o. Include encefalită mediată imun, encefalită autoimună.
- p. Include extrasistole supraventriculare, tahicardie supraventriculară, aritmie, extrasistole ventriculare, aritmie supraventriculară, fibrilație atrială, tahicardie atrială, bradiaritmie, sindrom de repolarizare precoce, aritmie ventriculară, palpitații, electrocardiogramă anormală.
- q. Include bloc atrioventricular de gradul I, bloc de ramură dreaptă, prelungire a timpului de conducere atrială, bloc de ramură stângă, tulburare de conducere intraventriculară.
- r. Include insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență ventriculară stângă, insuficiență cardiopulmonară, creștere a valorilor prohormonului N-terminal al peptidului natriuretic cerebral.
- s. Include boli pulmonare mediate imun, pneumonită, boli pulmonare interstițiale.
- t. Include fistulă traheo-esofagiană dobândită, hemoragie gastrointestinală, tulburări gastrointestinale, obstrucție intestinală.
- u. Include enterită, enterită infecțioasă, enterocolită mediată imun **, colită, colită ulcerativă, enterocolită, duodenită.
- v. Include funcție hepatică anormală, afecțiune hepatică indusă de medicament, afecțiuni hepatice, hepatită mediată imun, tulburări hepatice mediate imun **, insuficiență hepatică **.
- w. Include erupții cutanate, erupții maculo-papulare, eczeme, erupții induse de medicament, eritem, toxicitate cutanată, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară.
- x. Include dermatită autoimună, dermatită, dermatită alergică, dermatită buloasă, dermatită seboreică.
- y. Include miozită **, miozită mediată imun.

- z. Include afecțiuni renale acute, insuficiență renală, leziuni renale, boală renală cronică, clearance renal al creatininei scăzut, nefrită mediată imun.

** Eveniment după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Serplulimab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun se bazează pe 2086 de pacienți care au primit serplulimab în monoterapie (n=292) sau în asociere cu alte medicamente (n=1794) în nouă doze (0,3, 1, 3, 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, 4,5 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, 200 mg la fiecare 2 săptămâni, 300 mg la fiecare 3 săptămâni sau 400 mg la fiecare 4 săptămâni sau 600 mg la fiecare 6 săptămâni) în zece studii clinice. Ghidurile de administrare pentru aceste reacții adverse sunt descrise în secțiunile 4.2 și 4.4.

Boli pulmonare mediate imun

Boala pulmonară mediată imun a apărut la 4,9% dintre pacienți, inclusiv gradul 3, 4 sau 5 la 1,2%, 0,2% și, respectiv, 0,3% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 4,40 luni (interval: 0,03-34,53 luni). Durata medie a fost de 1,76 luni (interval: 0,10-13,34 luni). 2,5% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Boala pulmonară mediată imun a dus la întreruperea tratamentului la 1,3% dintre pacienți.

Colită mediată imun

Colita mediată imun a apărut la 2,0% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,6% dintre pacienți și gradul 5 la < 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 3,35 luni (interval: 0,03-30,55 luni). Durata medie a fost de 0,43 luni (interval: 0,03-8,94 luni). 0,7% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Colita mediată imun a dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Hepatită mediată imun

Hepatita a apărut la 0,8% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,3% dintre pacienți, gradul 4 la 0,1% dintre pacienți și gradul 5 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,48 luni (interval: 0,36-26,78 luni). Durata medie a fost de 0,95 luni (interval: 0,10-8,48 luni). 0,4% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Hepatita a dus la întreruperea tratamentului la 0,3% dintre pacienți. Funcția hepatică anormală a apărut la 3,7% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,8% dintre pacienți și gradul 4 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,30 luni (interval: 0,07-45,31 luni). Durata medie a fost de 1,31 luni (interval: 0,26-17,54 luni). 0,5% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Funcția hepatică anormală a dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Nefrită și insuficiență renală mediate imun

Nefrita și insuficiența renală mediate imun au apărut la 3,0% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,3% dintre pacienți și gradul 4 la < 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,83 luni (interval: 0,23-17,77 luni). Durata medie a fost de 1,48 luni (interval: 0,13-17,94 luni). 0,4% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Nefrita și insuficiența renală mediate imun au dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a apărut la 11,7% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,2% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 3,83 luni (interval: 0,46-34,10 luni). Durata medie a fost de 2,73 luni (interval: 0,13-29,08 luni). 6,7% dintre pacienți au primit terapie de substituție cu hormoni tiroidieni. Mai puțin de 0,1% dintre pacienți au întrerupt serplulimab din cauza hipotiroidismului.

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul a apărut la 6,7% dintre pacienți și nu a existat hipertiroidism de grad ≥ 3 . Timpul mediu până la debut a fost de 2,73 luni (interval: 0,62-31,18 luni). Durata medie a fost de 1,45 luni (interval: 0,07-17,77 luni). Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza hipertiroidismului.

Tiroidită

Tiroidita a apărut la 0,7% dintre pacienți și nu au existat tiroidite de grad ≥ 3 . Timpul mediu până la debut a fost de 6,64 luni (interval: 0,99-13,50 luni). Durata medie a fost de 1,30 luni (interval: 0,56-11,30 luni). 0,2% dintre pacienți au primit terapie de substituție cu hormoni tiroidieni. Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza tiroiditei.

Afecțiuni ale glandei suprarenale

Afecțiunile glandei suprarenale au apărut la 0,5% dintre pacienți, inclusiv de gradul 3 la 0,1 dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 6,24 luni (interval: 3,55-21,45 luni). Durata mediană a fost de 4,60 luni. Mai puțin de 0,1% dintre pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doze mari. Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza afecțiunilor glandei suprarenale.

Afecțiuni hipofizare

Afecțiunile hipofizare au apărut la 0,8% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 6,72 luni (interval: 1,41-20,53 luni). Durata medie a fost de 3,25 luni. 0,2% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Afecțiunile hipofizare au dus la întreruperea tratamentului la 0,1% dintre pacienți.

Diabet zaharat de tip I/hiperglicemie

Diabetul zaharat de tip I/hiperglicemia au apărut la 0,9% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,4% dintre pacienți și gradul 4 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 4,34 luni (interval: 0,69-40,28 luni). Durata medie a fost de 3,48 luni (interval: 0,53-10,68 luni). 0,5% dintre pacienți au primit terapie de substituție cu insulină. Diabetul zaharat de tip I/hiperglicemia au dus la întreruperea tratamentului la $< 0,1\%$ dintre pacienți.

Reacții cutanate mediate imun

Reacțiile cutanate mediate imun au apărut la 7,8% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,8% dintre pacienți, gradul 4 la $< 0,1\%$ dintre pacienți și gradul 5 la $< 0,1\%$ dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,96 luni (interval: 0,03-30,52 luni). Durata medie a fost de 1,56 luni (interval: 0,07-19,06 luni). 1,42% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Reacțiile cutanate mediate imun au dus la întreruperea tratamentului la 0,5% dintre pacienți.

Pancreatită mediată imun

Pancreatita mediată imun a apărut la 1,0% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,3% dintre pacienți, gradul 4 la 0,1% dintre pacienți și gradul 5 la $< 0,1\%$ dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 2,86 luni (interval: 0,23-13,67 luni). Durata medie a fost de 0,76 luni (interval: 0,16-10,12 luni). 0,1% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Pancreatita mediată imun a dus la întreruperea tratamentului la 0,2% dintre pacienți.

Miocardită mediată imun

Miocardita mediată imun a apărut la 0,7% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,1% dintre pacienți, gradul 4 la $< 0,1\%$ dintre pacienți și gradul 5 la 0,2% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 1,71 luni (interval: 0,26-20,70 luni). Durata medie a fost de 0,79 luni (interval: 0,30-5,72 luni). 0,5% dintre pacienți au primit tratament cu doze mari de corticosteroizi. Miocardita mediată imun a dus la întreruperea tratamentului la 0,3% dintre pacienți.

Uveită mediată imun

Uveita mediată imun a apărut la < 0,1% dintre pacienți, aceasta fiind de gradul 1. Timpul până la debut a fost de 6,90 luni. Durata uveitei mediată imun a fost de 1,35 luni. Evenimentul s-a rezolvat pentru pacient.

Alte reacții adverse mediate imun

Alte reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic mediate imun raportate la pacienții care au primit serplulimab au fost după cum urmează. Au fost raportate cazuri grave sau fatale pentru unele dintre aceste reacții adverse.

Sânge și sistem limfatic: anemie, leucopenie, trombocitopenie, neutropenie.

Sistemul nervos: encefalită mediată imun, neuropatie periferică, epilepsie, encefalopatie, neuropatie senzoriomotorie periferică.

Afecțiuni oculare: vedere încețoșată.

Cardiac/vascular: sindrom coronarian acut, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, cardiotoxicitate, troponină crescută, test anormal al funcției cardiace.

Respirator, toracic și mediastinal: dispnee, boală pulmonară obstructivă cronică, insuficiență respiratorie.

Gastrointestinale: ulcerații bucale, vărsături, proctită, hemoragie digestivă superioară.

Afecțiuni generale și stări la locul de administrare: astenie, oboseală, febră.

Altele: tulburare de panică, comportament anormal, colangită acută, sepsis, peritonită, fosfatază alcalină din sânge crescută, creatin-fosfokinaza din sânge crescută, creșterea lactat-dehidrogenazei din sânge, creșterea prohormonului n-terminal al peptidului natriuretic cerebral, creșterea colesterolului din sânge, dezechilibru electrolitic, boală renală cronică, inflamație a tractului urinar.

Reacții asociate perfuziei

Reacții asociate perfuziei au apărut la 1,7% dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,1% dintre pacienți și gradul 4 la 0,1% dintre pacienți. Timpul mediu până la debut a fost de 1,74 luni (interval: 0,03-34,04 luni). Durata medie a fost de 0,07 luni (interval: 0,03-6,70 luni). Niciun pacient nu a întrerupt serplulimab din cauza reacțiilor asociate perfuziei.

Anomalii de laborator

Proporția de pacienți care au prezentat o schimbare de la valoarea inițială la o anomalie de laborator de gradul ≥ 3 a fost după cum urmează: 0,5% pentru scăderea numărului de trombocite, 0,3% pentru scăderea numărului de neutrofile, 0,2% pentru creșterea creatinfosfokinazei din sânge, 0,1% pentru scăderea numărului de celule albe, 0,1% pentru creșterea troponinei 1.

Vârșnici

Nu au fost raportate diferențe generale în ceea ce privește siguranța între pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) și cei tineri. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la această populație.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplastici, anticorpi monoclonali și conjugate anticorp-medicament, inhibitori PD-1/PD-L1 (moarte celulară programată 1/moarte a ligandului 1)
Cod ATC: L01FF12.

Mecanism de acțiune

Serplulimab (HLX10) este un anticorp IgG4 monoclonal umanizat, care se leagă de receptorul morții celulare programate-1 (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un regulator negativ al activității celulelor T care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. Angajarea PD-1 cu liganzii PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celulele care prezintă antigen și pot fi exprimați de tumori sau de alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Serplulimab potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 la liganzii PD-L1 și PD-L2.

Ocuparea receptorului PD-1 de celulele T periferice și capacitatea de eliberare a interleukinei-2 (IL-2) *in vitro* au fost studiate în studiul de fază 1 care a implicat 29 de pacienți chinezi cu tumori solide avansate, cărora li s-au injectat doze unice și multiple (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) de serplulimab. Rezultatul a arătat că serplulimab ar putea menține stabile starea de saturație a ocupării receptorului și blocarea funcțională susținută la doza de la 0,3 mg/kg la 10 mg/kg la fiecare interval de 2 săptămâni.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer pulmonar cu celule mici (SCLC)

ASTRUM 005: Studiu randomizat de fază III la pacienți cu SCLC în stadiu avansat, netratați anterior cu chimioterapie, în asociere cu carboplatină și etopozidă

Eficacitatea serplulimab în asociere cu chimioterapia (carboplatină plus etoposidă) pentru tratamentul de primă linie a ES-SCLC a fost evaluată în studiul ASTRUM-005 (NCT04063163), un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, multiregional. Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (OS). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresie (PFS), rata de răspuns obiectiv (ORR) și durata răspunsului (DOR), evaluate de comitetul independent de evaluare radiologică (independent radiology review committee, IRRC) și de investigator pe baza RECIST 1.1. Analiza pentru criteriul primar de evaluare a fost efectuată la 25 și 33 de luni de la începerea studiului clinic. Regimurile de tratament de studiu au fost trecute în regim deschis după analiza primară.

Studiul a inclus pacienți adulți (18 ani sau mai mult) cu ES-SCLC (conform sistemului de stadializare VALG [Veterans Administration Lung Study Group]) care nu au fost tratați cu terapie sistemică și cu

un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au fost excluși dacă aveau metastaze active sau netratate ale sistemului nervos central; boală autoimună activă; administrarea de medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 14 zile înainte de prima doză.

Un total de 585 de pacienți au fost înrolați și randomizați (2:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament descrise în tabelul 3. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul de exprimare al PD-L1 (negativ: scoruri de proporție tumorală [TPS] < 1%, pozitiv: TPS ≥ 1% sau nu poate fi evaluat/nu este disponibil, măsurat prin PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit), metastaze cerebrale (da versus nu) și vârstă (≥ 65 de ani versus < 65 de ani).

Tabelul 3. Scheme de tratament intravenos

Schemă de tratament	Inducție (Patru cicluri de 21 de zile)	Întreținere (Cicluri de 21 de zile)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + carboplatină (ASC=5, până la 750 mg) ^b + etoposidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + carboplatină (ASC=5, până la 750 mg) ^b + etoposidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

b. Carboplatina și etoposida au fost administrate până la finalizarea a 4 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă, oricare dintre acestea a avut loc mai întâi.

c. Etoposida a fost administrată în zilele 1, 2 și 3 ale fiecărui ciclu.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între brațele de tratament. Dintre pacienții înscriși, 68,5% erau asiatici (401 pacienți), iar 31,5% erau non-asiatici (184 de pacienți), toți fiind albi. Vârsta medie a fost de 62 de ani (interval: 28-83) cu 39,3% dintre pacienții cu vârstă ≥ 65 de ani și 1,9% dintre pacienții cu vârstă ≥ 75 de ani. 82,2% dintre pacienți au fost bărbați. Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (17,6%) sau 1 (82,4%). 16,9% dintre pacienți au fost PD-L1 pozitivi (TPS ≥ 1%). 13,3% dintre pacienți au avut un istoric de metastaze cerebrale.

La momentul întreruperii analizei intermediare pe 22 octombrie 2021, când au fost observate 66% din evenimentele OS predefinite (definite aproximativ 226, evenimente OS reale 246), pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 12,3 luni. Rezultatele OS, PFS și ORR din analiza intermediară sunt rezumate în tabelul 4.

Tabelul 4. Datele de eficacitate la analiza primară (data de încetare a datelor: 22 octombrie 2021)

		Brațul A (Serplulimab + carboplatină + etoposidă)	Braț B (Placebo + carboplatină + etoposidă)
Număr de pacienți		389	196
Criteriu final primar			
OS	Numărul de pacienți cu evenimente, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Durata medie OS (luni)	15,4	10,9
	Raport de risc (ÎÎ de 95%)	0,63 (0,49-0,82)	
	Valoare p	< 0,001	
Criterii finale secundare			
PFS -IRRC conform RECIST 1.1	Durata medie PFS (luni)	5,7	4,3
	Raport de risc (ÎÎ de 95%)	0,48 (0,38-0,59)	
Confirmat ORR	(%)	67,4%	58,7%

Carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

ASTRUM-002: Studiu clinic randomizat de fază III la pacienți netratați anterior cu chimioterapie, cu NSCLC non-scuamos local avansat sau metastatic, în asociere cu carboplatină și pemetrexed

ASTRUM-002 a constatat în două etape. Etapa I a fost un studiu de inducție de siguranță cu un singur braț, conceput pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea preliminară a serplulimabului combinat cu bevacizumab și chimioterapie (carboplatină + pemetrexed) ca tratament de primă linie pentru NSCLC non-scuamos avansat. Etapa II a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, multicentric, cu trei brațe. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de comitetul independent de evaluare radiologică (IRRC), iar criteriul secundar de evaluare cheie a eficacității a fost supraviețuirea generală (SG). Alte criterii de evaluare secundare au fost SFP, evaluată de investigator, rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DOR), evaluate de IRRC și investigator pe baza RECIST 1.1.

Studiul a inclus pacienți adulți (cu vârsta ≥ 18 ani și ≤ 75 ani) cu NSCLC non-scuamos în stadiul IIIB, IIIC sau IV, confirmat histologic sau citologic, inoperabil sau radiografic ineligibil, fără mutații sensibilizante EGFR sau rearanjări ALK/ROS1 și fără terapie sistemică anterioară pentru boala avansată. Pacienții trebuiau să aibă ≥ 1 leziune măsurabilă conform RECIST 1.1 evaluată prin IRRC și ECOG PS 0-1.

Pacienții cu boli autoimune active/suspectate, metastaze active la nivelul SNC și/sau meningită carcinomatoasă sau tratament anterior cu inhibitori ai punctelor de control imun (de exemplu, anticorpi PD-1, PD-L1, CTLA-4) au fost excluși.

Șase subiecți au fost înrolați în Etapa I a studiului. Un număr total de 636 de pacienți au fost înrolați în Etapa II și au fost randomizați (1:1:1). În Brațul A, pacienții au primit serplulimab 4,5 mg/kg, bevacizumab 15 mg/kg, carboplatină (ASC=5, până la 800 mg, timp de până la patru cicluri) și pemetrexed (500 mg/m²) la fiecare trei săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienții randomizați în Brațele B și C au primit tratamente așa cum se arată în Tabelul 5. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 măsurată prin kitul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (negativ [CPS<1] versus pozitiv [CPS ≥ 1] versus nedeterminat), antecedente legate de fumat (da versus nu) și metastaze cerebrale (da versus nu).

Tabelul 5. Scheme de tratament intravenos

Schemă de tratament	Inducție (Patru cicluri de 21 de zile)	Întreținere (Cicluri de 21 de zile)
B	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + carboplatină (ASC=5, până la 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a
C	Placebo (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + carboplatină (ASC=5, până la 800 mg) ^b + pemetrexed (500 mg/m ²) ^a	Placebo (4,5 mg/kg) ^a + placebo (15 mg/kg) ^a + pemetrexed (500 mg/m ²) ^{a,c}

a. Serplulimab și pemetrexed au fost administrate până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

b. Carboplatina a fost administrată până la finalizarea a 4 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea a avut loc mai întâi.

c. A fost permis transferul din brațul C pentru administrarea de serplulimab 4,5 mg/kg la fiecare 3 săptămâni și tratament cu bevacizumab 15 mg/kg la fiecare 3 săptămâni.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între brațele de tratament. Dintre pacienții înrolați, 100% au fost asiatici (636 de pacienți). Vârsta mediană a fost de 61 de ani (interval: 27 până la 75 de ani), 73,1% dintre pacienți au fost bărbați, iar majoritatea pacienților au fost fumători actuali sau foști fumători (66,8%). Statusul de performanță ECOG inițial a fost 0 (26,9%) sau 1 (73,0%). Treizeci și nouă la sută au avut expresie tumorală a PD-L1 TPS < 1% [negativ], 31% au avut TPS 1-49%, 28% au avut TPS $\geq 50\%$. Un număr total de 78,0% dintre tumorile pacienților au avut expresie PD-L1 pozitivă

(CPS ≥ 1) și 18,7% au avut metastaze cerebrale la momentul inițial. 79 de subiecți (347,6%) din Brațul C au primit tratament cu serplulimab în asociere cu bevacizumab după confirmarea progresiei bolii.

Perioada mediană de urmărire a supraviețuirii a fost de 23,1 luni la analiza primară (data limită de colectare a datelor: 15 iunie 2023) și de 45,4 luni la analiza actualizată (data limită de colectare a datelor: 7 august 2025). Rezultatele SFP, RRO și DOR din analiza primară, precum și rezultatele OS din analiza actualizată sunt rezumate în Tabelul 6. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP din analiza primară și SG din analiza actualizată sunt prezentate în Figura 3 și Figura 4.

Tabelul 6. Datele de eficacitate din studiul ASTRUM-002

		Brațul B (Serplulimab + carboplatină + etopozidă)	Brațul C (Placebo + carboplatină + pemetrexed)
Număr de pacienți		214	210
Criteriu final primar			
SFP ¹ -IRRC conform RECIST 1.1	Numărul de pacienți cu evenimente, n (%)	130 (60,7%)	156 (74,3%)
	PFS mediană (luni, ÎÎ de 95%)	11,0 (8,4, 12,7)	5,6 (4,8, 6,8)
	Raport de risc (ÎÎ de 95%)	0,55 (0,43-0,69)	
	Valoare p	< 0,001	
Criterii finale secundare			
SG ²	Numărul de pacienți cu evenimente, n (%)	132 (61,7%)	162 (77,1%)
	OS mediană (luni, ÎÎ de 95%)	26.8 (21,2, 30,9)	20,3 (16,2, 24,6)
	Raport de risc (ÎÎ de 95%)	0,66 (0,52-0,83)	
RRO ¹ confirmat	(%, ÎÎ de 95%)	52,8% (45,9%-59,7%)	27,6% (21,7%-34,2%)

¹Rezultatele SFP și RRO se bazează pe analiza intermediară predefinită, cu data limită de colectare a datelor de 15 iunie 2023.

²Rezultatele SG se bazează pe analiza finală, cu data limită de colectare a datelor de 7 august 2025.

Figura 3. Curba Kaplan-Meier a SFP (RECIST 1.1) conform IRRC în populația generală la analiza primară (data limită de colectare a datelor: 15 iunie 2023)

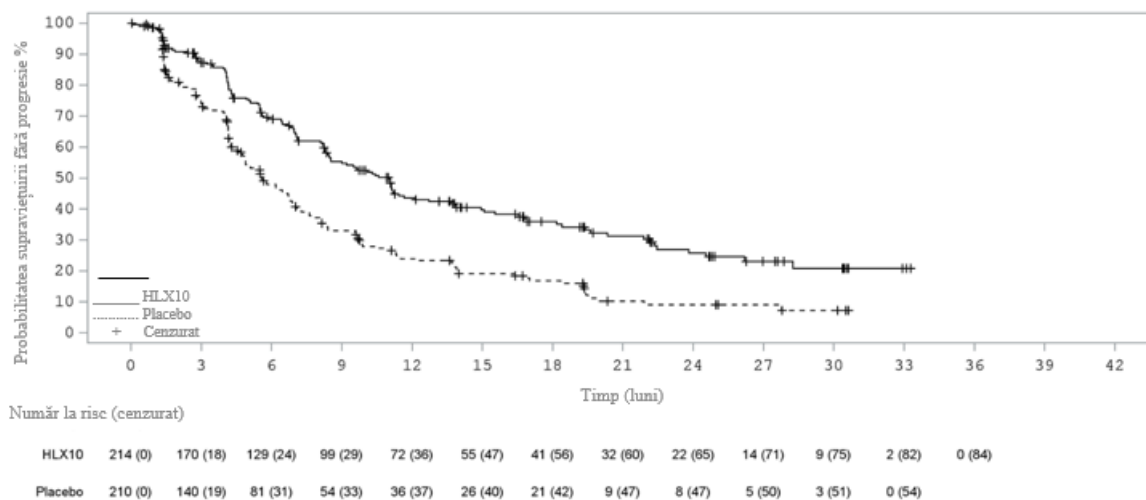
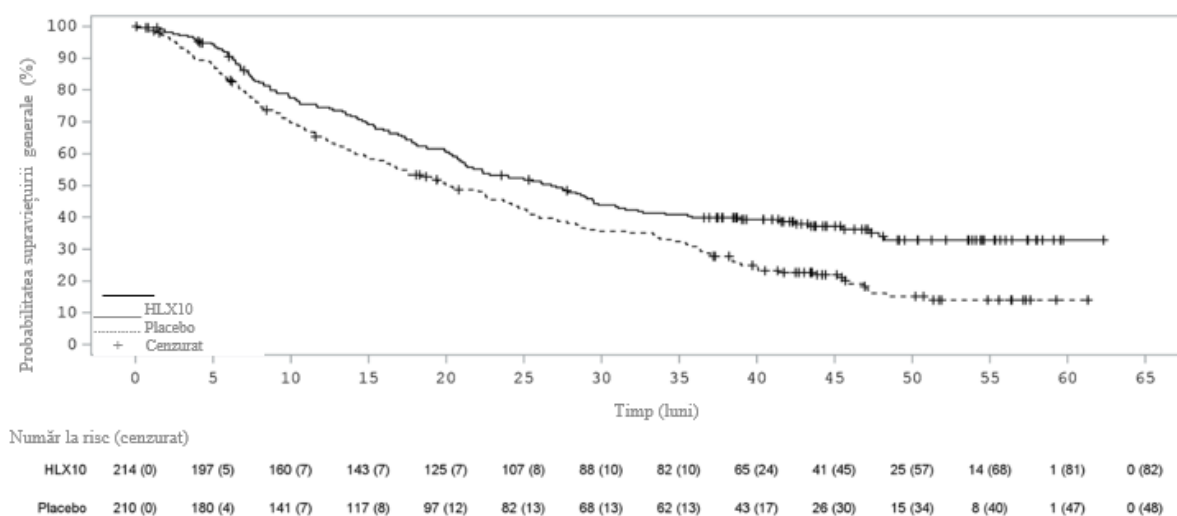


Figura 4. Curba Kaplan-Meier a OS în populația generală la analiza actualizată (data limită de colectare a datelor: 7 august 2025)



Tabelul 7 rezumă rezultatele privind eficacitatea SFP pentru subgrupurile PD-L1 (TPS < 1%, 1% ≤ TPS < 50%, and TPS ≥ 50%) din analiza actualizată.

Tabelul 7. SFP evaluată de IRRC conform expresiei PD-L1 (data limită de colectare a datelor: 7 august 2025)

	Brațul B (Serplulimab + carboplatină + pemetrexed)		Brațul C (Placebo + carboplatină + pemetrexed)		
Expresia PD-L1	Evenimente /N (%)	Mediană (luni, ÎI de 95%)	Evenimente /N (%)	Mediană (luni, ÎI de 95%)	Raportul de risc stratificat (ÎI de 95%)
TPS < 1%	59/84 (70,2%)	8,5 (5,6, 13,9)	51/68 (75,0%)	6,8 (4,6, 9,8)	0,83 (0,55, 1.26)
1% ≤ TPS < 50%	45/64 (70,3%)	10,3 (8,1, 15,5)	62/73 (84,9%)	6,9 (5,1, 8,4)	0,63 (0,43, 0,94)
TPS ≥ 50%	37/62 (59,7%)	12,1 (9,5, 45,4)	51/62 (82,3%)	4,4 (4,0, 5,8)	0,36 (0,23, 0,57)

ASTRUM 004: Studiu randomizat de fază III la pacienți cu NSCLC scuamos local avansat sau metastatic, netratați anterior cu chimioterapie, în asociere cu carboplatină și nab-paclitaxel

Eficacitatea serplulimabului în asociere cu chimioterapie (carboplatină plus nab-paclitaxel) pentru tratamentul de primă linie al NSCLC scuamos a fost evaluată în studiul ASTRUM 004 (NCT04033354), un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, multiregional. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), evaluată de comitetul independent de analiză radiologică (IRRC). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea generală (SG), PFS evaluată de investigator, rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DOR) evaluate de IRRC și investigator, pe baza RECIST 1.1.

Studiul a inclus pacienți adulți (18 ani sau peste) cu NSCLC scuamos în stadiul IIIB/IIIC sau în stadiul IV (American Joint Committee on Cancer Edition 8), fără mutații care sensibilizează EGFR sau rearanjări ALK/ROS1 și fără terapie sistemică anterioară pentru boala avansată. Pacienții trebuiau să aibă ≥ 1 leziune țintă măsurabilă conform RECIST 1.1 evaluată prin IRRC și statusul de performanță ECOG 0-1. Pacienții au fost excluși dacă aveau metastaze active sau netratate la nivelul sistemului nervos central; boli autoimune active; administrare de medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 14 zile înainte de prima doză.

Un număr total de 537 de pacienți au fost înrolați și randomizați (2:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 8. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul de expresie PD-L1 (scorurile proporției tumorale [TPS] ≥ 50%, 50% > TPS ≥ 1%, TPS < 1%, măsurate prin kitul PD L1 IHC 22C3 pharmDx), populația asiatică (da sau nu) și stadiul NSCLC scuamos (Stadiul IIIB/IIIC sau Stadiul IV).

Tabelul 8. Scheme de tratament intravenos

Schema de tratament	Inducție (Patru cicluri de 21 de zile)	Întreținere (Cicluri de 21 de zile)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină (ASC=5 până la 750 mg sau ASC=6 până la 900 mg) ^b	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină (ASC=5 până la 750 mg sau ASC=6 până la 900 mg) ^b	Placebo ^d

a. Serplulimab a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani.

- b. Nab-paclitaxel și carboplatina au fost administrate până la finalizarea a 4-6 cicluri sau până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea a survenit prima.
- c. Nab-paclitaxel a fost administrat în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu.
- d. Trecerea de la grupul B la administrarea de serplulimab în monoterapie 4,5 mg/kg la fiecare 3 săptămâni după ce pacienții prezintă prima PD evaluată pe baza RECIST 1.1.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între grupele de tratament. Dintre pacienții înrolați, 66,9% au fost asiatici (359 de pacienți), iar 33,1% nu au fost asiatici (178 de pacienți), toți fiind de rasă albă. Vârsta mediană a fost de 63 de ani (interval: 35-86), cu 42,3% dintre pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani și 5,2% dintre pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani. 90,9% dintre pacienți au fost bărbați. Scorul inițial al statusului de performanță ECOG a fost 0 (16,9%) sau 1 (83,1%). 62,2% dintre pacienți au avut PD-L1 pozitiv (TPS $\geq 1\%$). 71,7% dintre pacienți se aflau în stadiul IV. 13,0% dintre pacienți nu au fost fumători, iar 87,0% dintre pacienți au fost foști/fumători actuali; 7,1% cu metastaze cerebrale.

La data limită a analizei intermediare, 30 martie 2021, pacienții aveau o perioadă mediană de urmărire a supraviețuirii de 8,9 luni. O analiză actualizată cu o durată mai lungă de urmărire (mediană: 31,1 luni) a fost efectuată până la data limită de 31 ianuarie 2023.

Rezultatele PFS și ORR din analiza intermediară (analiza primară) și rezultatele OS din analiza finală sunt rezumate în Tabelul 9. Curbele Kaplan-Meier pentru PFS din analiza primară și OS din analiza finală sunt prezentate în Figura 5 și Figura 6.

Tabelul 9. Date privind eficacitatea în studiul ASTRUM-004

		Brațul A (Serplulimab + Nab-paclitaxel + carboplatină)	Brațul B (Placebo + Nab-paclitaxel + carboplatină)
Număr de pacienți		358	179
Criteriu de evaluare primar			
PFS ¹ -IRRC conform RECIST 1.1	Număr de pacienți cu evenimente n (%)	146 (40,8%)	93 (52,0%)
	PFS mediană (luni, Î 95%)	8,3 (6,9, 10,4)	5,7 (5,2, 6,8)
	Rata de risc (Î 95%)	0,55 (0,42, 0,73)	
	Valoarea p	< 0,001	
Criterii de evaluare secundare			
OS ²	Număr de pacienți cu evenimente, n (%)	196 (54,7%)	116 (64,8%)
	SG mediană (luni, Î 95%)	22,7 (18,6, 27,4)	18,2 (14,1, 20,6)
	Rata de risc (Î 95%)	0,73 (0,58, 0,93)	
ORR confirmat ¹	(%, Î 95%)	52,8% (47,5, 58,1)	34,6% (27,7, 42,1)

¹ Rezultatele SFP și RRO se bazează pe analiza primară pre-specificată, cu data limită de colectare a datelor de 30 martie 2021.

² Rezultatele SG se bazează pe analiza finală, cu data limită de colectare a datelor de 31 ianuarie 2023.

Figura 5. Curba Kaplan-Meier a SFP (RECIST 1.1) conform IRRC în populația generală la analiza primară (data limită de colectare a datelor: 30 martie 2021)

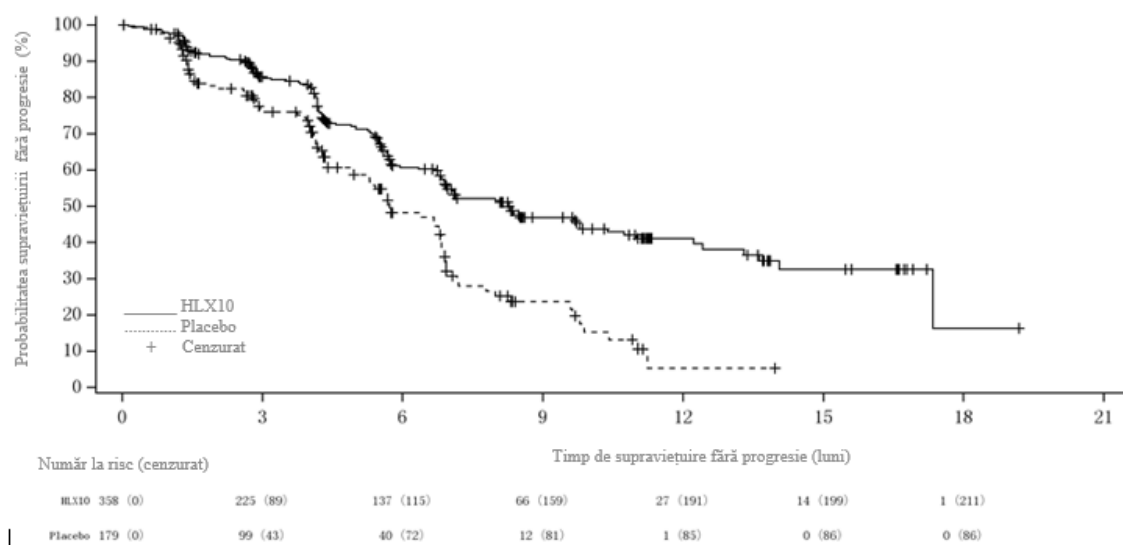
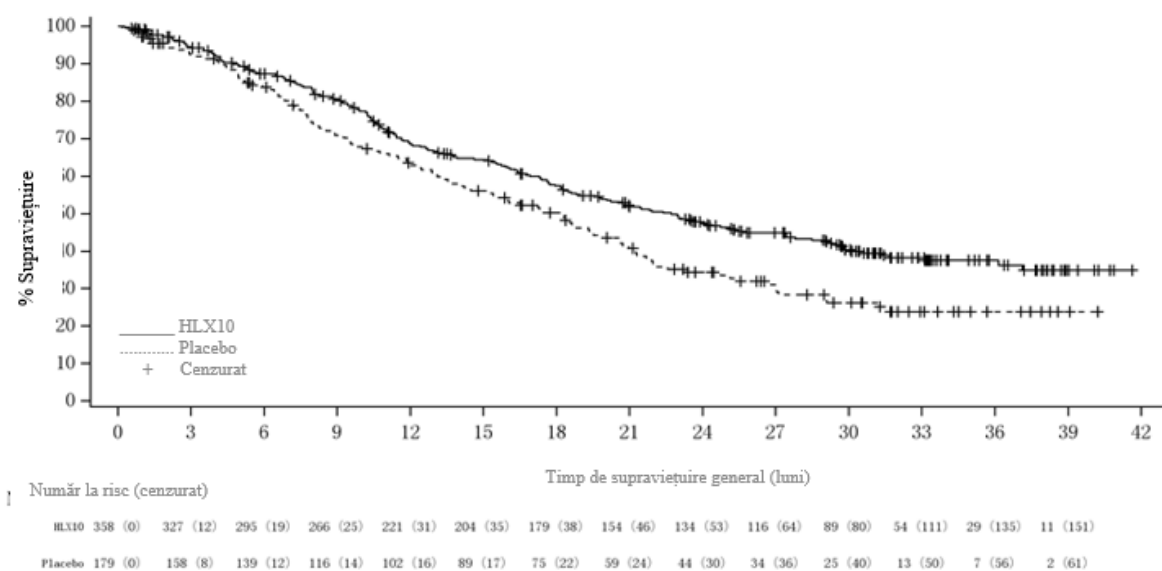


Figura 6. Curba Kaplan-Meier a OS în populația generală la analiza finală (data limită de colectare a datelor: 31 ianuarie 2023)



Analizele pe subgrupuri ale PFS la analiza primară și OS la analiza actualizată au fost efectuate în funcție de rasă. La pacienții non-asiatici, PFS mediană a fost de 4,21 luni (ÎÎ 95%: 4,11, 5,55) în brațul serplulimab față de 6,41 luni (ÎÎ 95%: 6,41, 6,83) în brațul placebo, cu un RR stratificat de 1,10 (ÎÎ 95%: 0,64, 1,91). OS mediană a fost de 16,30 luni (ÎÎ 95%: 10,64, 19,78) în brațul serplulimab față de 15,41 luni (ÎÎ 95%: 9,56, 23,29) în brațul placebo, cu un RR stratificat de 1,04 (ÎÎ 95%: 0,68, 1,60). La pacienții asiatici, supraviețuirea medie fără progresie (PFS) a fost de 9,79 luni (ÎÎ 95%: 8,28, 13,63) în brațul tratat cu serplulimab față de 5,72 luni (ÎÎ 95%: 5,22, 6,90) în brațul tratat cu placebo, cu un RR stratificat de 0,44 (ÎÎ 95%: 0,32, 0,59). Supraviețuirea globală medie (SG) a fost de 27,40 luni (ÎÎ 95%: 21,82, 31,41) în brațul tratat cu serplulimab față de 18,37 luni (ÎÎ 95%: 14,49, 21,26) în brațul tratat cu placebo, cu un RR stratificat de 0,62 (ÎÎ 95%: 0,47, 0,82).

Carcinom esofagian cu celule scuamoase (OSCC)

ASTRUM 007: Studiu randomizat de fază III privind terapia combinată la pacienții cu carcinom esofagian cu celule scuamoase

Eficacitatea serplulimabului în combinație cu chimioterapie a fost investigată în studiul ASTRUM-007 (NCT03958890), un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu carcinom esofagian cu celule scuamoase inoperabil, local avansat, recurent sau metastatic. Criteriile de evaluare primare duble au fost supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) evaluată de un Comitet independent de evaluare radiologică (IRRC) pe baza RECIST v1.1 și supraviețuirea generală (OS) în populația cu intenție de tratament (ITT). Criteriile de evaluare secundare au inclus SFP evaluată de investigator, rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DOR) evaluate de IRRC și de investigator. Schemele de tratament ale studiului au fost dezvăluite după analiza principală.

Studiul a inclus pacienți adulți (≥ 18 ani și ≤ 75 ani) cu carcinom esofagian (inclusiv de joncțiune gastro-esofagiană) cu celule scuamoase, diagnosticat histologic local-avansat, recurent sau metastatic la distanță, și fără terapie sistemică anterioară pentru recurență sau metastază. Pacienții cu OSCC recurent care au primit tratament neoadjuvant/adjuvant sau chimioradioterapie sau radioterapie curativă concomitentă au putut fi incluși dacă ultimul tratament a avut loc la mai mult de 6 luni de la recidivă sau progresia bolii. Pacienții au trebuit să aibă ≥ 1 leziune măsurabilă per RECIST 1.1 evaluată prin IRRC, expresie pozitivă PD-L1 cu CPS ≥ 1 pe baza kitului PD-L1 IHC 22C3 pharmDx și statusul de performanță ECOG 0 sau 1. Pacienții cu antecedente de perforație gastrointestinală și/sau fistule în ultimele 6 luni anterioare primei doze de medicament de studiu, boli autoimune active, metastaze la nivelul SNC sau tratament anterior cu anticorpi anti-PD-1 sau anti-PD-L1 au fost excluși.

Un număr total de 551 de pacienți au fost înrolați și randomizați (2:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 10. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul de expresie PD-L1 ($1 \leq \text{CPS} < 10$ versus $\text{CPS} \geq 10$), vârstă (≥ 65 ani versus < 65 ani) și starea tumorii (avansată local versus metastaze la distanță).

Tabelul 10. Scheme de tratament intravenos

Schemă de tratament	Inducție (Cicluri de 14 de zile)	Întreținere (Cicluri de 14 de zile)
A	Serplulimab (3,0 mg/kg) ^a + cisplatină (50 mg/m ²) ^b + 5-fluorouracil (5-FU, 2400 mg/m ²) ^c	Serplulimab (3,0 mg/kg) ^a
B	Placebo + cisplatină (50 mg/m ²) ^b + 5-FU (2400 mg/m ²) ^c	Placebo

a. Serplulimab a fost administrat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă, sau până la 2 ani.

b. Cisplatină a fost administrată până la finalizarea a 8 cicluri, sau până la apariția bolii progresive, sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea a survenit prima.

c. 5-FU a fost administrat prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 44-48 de ore în fiecare ciclu, până la finalizarea a 12 cicluri sau până la apariția bolii progresive sau a toxicității inacceptabile, oricare dintre acestea a survenit prima.

Dintre cei 551 de pacienți înrolați, 343 (62,3%) au avut tumori care exprimau PD-L1 cu CPS ≥ 5 . Toți acești 343 de pacienți au fost asiatici. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 34-75), 48,4% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 de ani. 85,7% dintre pacienți au fost bărbați. Scorul inițial al statusului de performanță ECOG a fost 0 (26,2%) sau 1 (73,8%). 70,3% dintre pacienți au avut un scor CPS ≥ 10 . 14,0% dintre pacienți au avut boală avansată local. 34,7% dintre pacienți au primit anterior tratament anticancer, inclusiv intervenție chirurgicală, radioterapie și terapie sistemică anticanceroasă, înainte de înrolarea în acest studiu.

La data limită de colectare a datelor analizei intermediare, 15 aprilie 2022, pacienții au avut o perioadă mediană de urmărire a supraviețuirii de 14,9 luni. Pentru toți pacienții înrolați în acest studiu, supraviețuirea medie fără progresie (SFP) conform evaluării IRRC conform RECIST 1.1 a fost de 5,8 (Î 95%: 5,7, 6,9) luni în grupul serplulimab și, respectiv, 5,3 (Î 95%: 4,3, 5,6) luni în grupul placebo, cu un RR stratificat (Î 95%) de 0,60 (0,48, 0,75). Supraviețuirea globală (SG) mediană a fost de 15,3 (Î 95%: 14,0; 18,6) luni în grupul de tratament cu serplulimab și de 11,8 (Î 95%: 9,7; 14,0) luni în grupul placebo. RR stratificat (Î 95%) a fost de 0,68 (0,53; 0,87).

O analiză actualizată după ridicarea regimului orb al studiului, cu o durată de urmărire mai lungă (mediană: 24,3 luni), a fost efectuată până la data limită de 9 ianuarie 2023 și a arătat rezultate privind eficacitatea corespunzătoare analizei interimare. Rezultatele privind eficacitatea ale analizei actualizate (data limită de colectare a datelor 9 ianuarie 2023) pentru pacienții cu CPS ≥ 5 sunt rezumate în Tabelul 11. Curbele Kaplan-Meier pentru PFS și SG din analiza actualizată la pacienții cu CPS ≥ 5 sunt prezentate în Figura 7 și Figura 8.

Tabelul 11. Date de eficacitate la analiza actualizată pentru pacienții cu CPS ≥ 5 (data limită de colectare a datelor: 9 ianuarie 2023)

	Brațul A (Serplulimab + cisplatină + 5-FU)	Brațul B (Placebo + cisplatină + 5-FU)
Număr de pacienți	230	113
Criterii finale primare duble		
SFP - IRRC per RECIST 1.1	Număr de pacienți cu evenimente, n (%)	154 (67,0%)
	SFP mediană (Î de 95%) (luni)	84 (74,3%)
	Raport de risc (Î de 95%)	6,9 (5,7, 8,1)
		5,3 (4,1, 5,8)
		0,57 (0,43, 0,75)

		Brațul A (Serplulimab + cisplatină + 5-FU)	Brațul B (Placebo + cisplatină + 5-FU)
SG	Număr de pacienți cu evenimente n (%)	144 (62,6%)	89 (78,8%)
	SG mediană (ÎÎ de 95%) (luni)	16,5 (13,8, 19,5)	10,7 (8,7, 13,9)
	Raport de risc (ÎÎ de 95%)	0,60 (0,46, 0,79)	
Criterii finale secundare			
RRO confirmat	% (ÎÎ de 95%)	65,2% (58,7%, 71,4%)	39,8% (30,7%, 49,5%)

Figura 7. Curba Kaplan-Meier a PFS (RECIST 1.1) conform IRRC la pacienți cu CPS ≥ 5 la analiza actualizată (data limită de colectare a datelor: 09 ianuarie 2023)

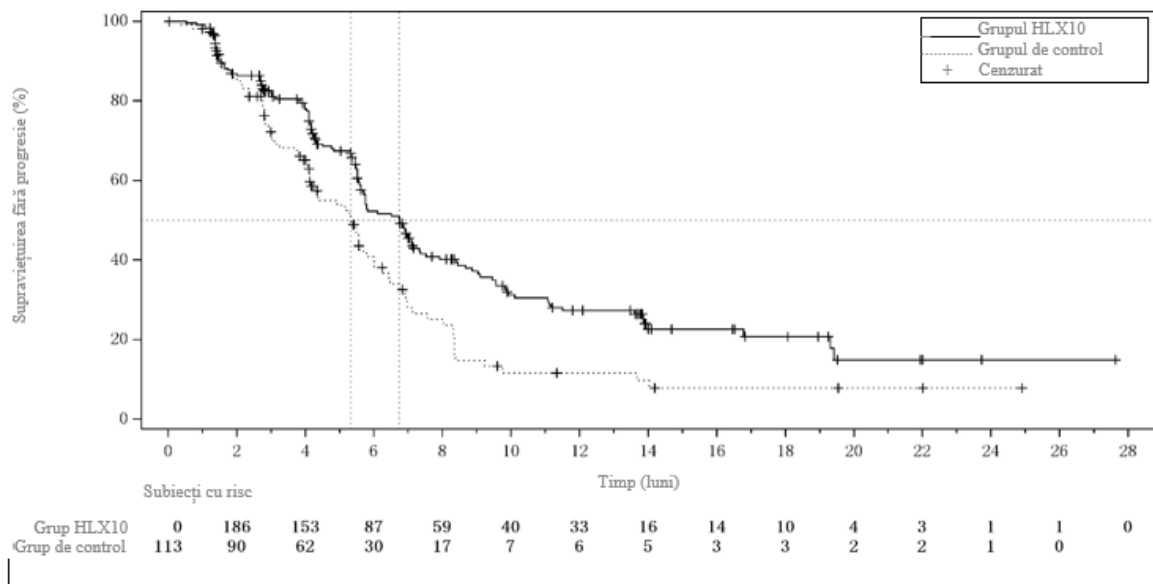
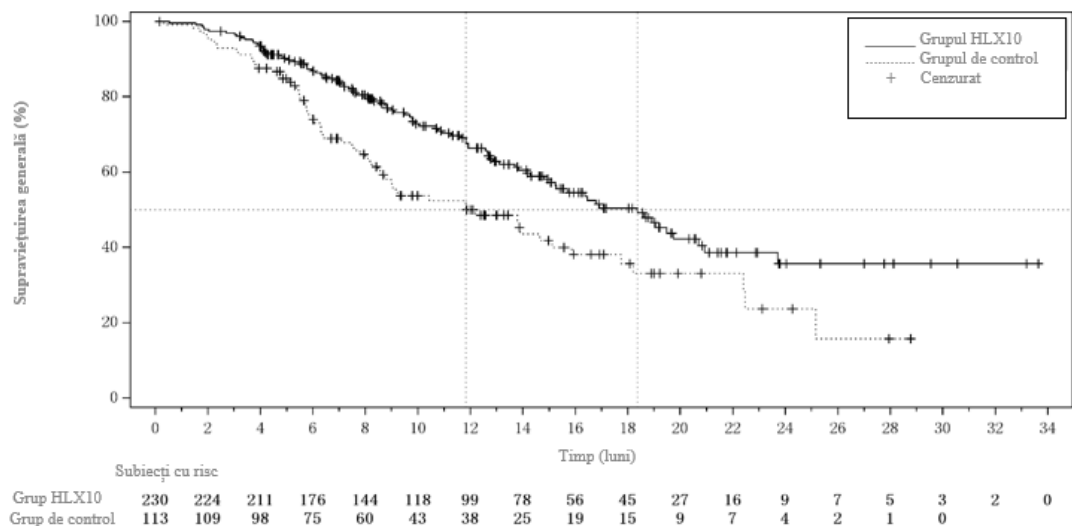


Figura 8. Curba Kaplan-Meier a SG la pacienți cu CPS ≥ 5 la analiza actualizată (data limită de colectare a datelor: 09 ianuarie 2023)



Imunogenicitatea

Imunogenicitatea serplulimabului a fost evaluată la 1795 de pacienți evaluabili în 5 studii clinice cu doze de la 0,3 mg/kg o dată la 2 săptămâni până la 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni, inclusiv scheme terapeutice aprobate și propuse ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente anti-cancer.

Dintre toți pacienții evaluabili, 82 (4,6%) pacienți au fost testați pozitiv pentru anticorpi antimedicament (ADA) la orice vizită și 70 (3,9%) pacienți au avut răspunsuri ADA emergente tratamentului (TE-ADA), definite ca cel puțin un răspuns ADA pozitiv după momentul inițial. Anticorpi neutralizanți (NAbs) împotriva serplulimab au fost detectați la 0,2% (3/1795) dintre pacienți.

Nu au fost observate dovezi ale impactului ADA asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Pacienți vârstnici

În studiile ASTRUM-005, ASTRUM-002, ASTRUM-007 și ASTRUM-004, din 1343 de pacienți din grupul serplulimab din populația generală, 637 (47,4%) aveau ≥ 65 de ani. Nu au fost observate diferențe generale de eficacitate între pacienții vârstnici și pacienții tineri. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt prea limitate pentru a trage concluzii asupra acestei populații.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor cu serplulimab în toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru neoplasme maligne (cu excepția țesutului hematopoietic și limfoid) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica serplulimab a fost investigată într-o analiză farmacocinetică a populației (popPK) care a inclus 2110 de pacienți cu cancer (inclusiv OSCC, SCLC și NSCLC) și cu alte tipuri de cancer solid din 11 studii. Pacienții au primit serplulimab intravenos ca monoterapie sau terapie combinată în doze cuprinse între 0,3 și 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, 4,5 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, 200 mg la fiecare 2 săptămâni, 300 mg la fiecare 3 săptămâni și 400 mg la fiecare 4 săptămâni. PC a fost descrisă de un model cu două compartimente cu clearance (CL) dependent de timp. Variabilitatea inter-individuală (coeficient de variație, CV) variază între 16,3 și 54,3. Media (CV) observată prin concentrație în stare stabilă variază între 44,2 $\mu\text{g/ml}$ (34,7%) și 60,7 $\mu\text{g/ml}$ (30,3%) pentru toate tipurile de tumori.

Absorbție

Serplulimab se administrează prin perfuzie intravenoasă și, prin urmare, este imediat și complet biodisponibil. Alte căi de administrare nu au fost investigate.

Distribuție

Pe baza unei analize PC populaționale, volumul de distribuție al serplulimab este aproximativ în intervalul de la 6,17 l până la 6,46 l.

Metabolizare

Calea metabolică a serplulimabului nu a fost caracterizată. Serplulimab se preconizează să fie catabolizat în peptide mici și aminoacizi prin procesele generale de degradare a proteinelor.

Eliminare

Pe baza unei analize PC populaționale, clearance-ul (CL) serplulimab după prima doză este în intervalul de la 0,171 l/zi până la 0,211 l/zi. Clearance-ul scade în timp cu un maxim de 8,8% (CV 34,1%) cu 221 zile pentru a atinge jumătate din efectul maxim. Timpul de înjumătățire la starea de echilibru este în intervalul de la 25,0 până la 31,2 zile.

Liniaritate/non-liniaritate

Serplulimab a prezentat o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de la 0,3 la 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni (inclusiv doze fixe de 200 mg la fiecare 2 săptămâni, 300 mg la fiecare 3 săptămâni și 400 mg la fiecare 4 săptămâni) atât după doze unice, cât și după doze multiple.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii dedicate în rândul grupelor speciale de pacienți. O analiză popPK nu a sugerat nicio diferență în clearance-ul sistemic total al serplulimab în funcție de vârstă (23-83 de ani), rasă (n=265 albi și n=1845 asiatici) și scorul de performanță ECOG (0 sau 1). Clearance-ul serplulimabului a crescut odată cu creșterea greutății corporale.

Insuficiență renală

Nu s-a constatat niciun efect al creatininei sau clearance-ului creatininei (CL Cr) (Cockcroft-Gault) asupra CL serplulimab pe baza unei analize popPK la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CL Cr =60-89 ml/min; n=917), moderată (CRCL=30-59 ml/min; n=216) și severă (CL Cr =15-29 ml/min; n=1) și funcție renală normală (CL Cr $\geq$ 90 ml/min, n=973). Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență renală severă pentru recomandări de dozare (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-a constatat niciun efect al ALT, AST sau al bilirubinei totale asupra CL serplulimab pe baza unei analize popPK la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină $\leq$ LSN și AST $>$ LSN sau bilirubină $>$ 1 la 1,5 $\times$ LSN și orice AST; n=279) și moderată (bilirubină $>$ 1,5 la 3 $\times$ LSN și orice AST; n=4) și normală (bilirubină $\leq$ LSN și AST $\leq$ LSN; n=1819). Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică moderată pentru recomandări de dozare. Serplulimab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină $>$ 3 $\times$ LSN și orice AST) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

În studiul de toxicitate a dozei repetate la maimuțele cynomolgus cu doze de până la 31 de săptămâni, la 100 mg/kg s-a observat o incidență ridicată a infiltrării celulelor mononucleare perivascularare legate de farmacologie în plexul coroid al creierului. Nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) în studiul de toxicitate de 31 de săptămâni a fost de 50 mg/kg/săptămână, care a produs o expunere de 36 de ori (calculată prin ASC_{0-t}) expunerea la om la doza de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere.

Calea PD-1/PD-L1 este considerată a fi implicată în menținerea toleranței la făt pe parcursul sarcinii. S-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 în modelele murine de sarcină perturbă toleranța la făt și duce la o creștere a pierderii fătului.

Doi anticorpi monoclonali anti-PD-L1 au fost evaluați la maimuțele cynomolgus în ceea ce privește toxicitatea pentru reproducere și dezvoltare și s-a dovedit că provoacă naștere prematură, pierdere a fătului și moarte neonatală prematură atunci când au fost administrați maimuțelor gravide.

Prin urmare, riscurile potențiale ale administrării serplulimab în timpul sarcinii includ creșterea ratelor de avort sau de naștere de copii morți. Pe baza mecanismului său de acțiune, expunerea fătului la serplulimab poate crește riscul de apariție a afecțiunilor mediate imun sau de alterare a răspunsului imun normal și a afecțiunilor mediate imun care au fost raportate la șoarecii knockout PD-1.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua potențialul genotoxic sau cancerigen al serplulimab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)
Citrat de sodiu (E331) (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Manitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate în pct. 6.6. HETRONIFLY nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, produsul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. Această păstrare de 24 de ore poate include până la 6 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C). Dacă sunt refrigerate, flacoanele și/sau pungile intravenoase trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în frigider (2 °C-8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a proteja de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat într-un flacon din sticlă transparentă tip I de 10 ml cu dop din cauciuc clorobutil și capace cu combinație aluminiu-plastic care conține 100 mg de serplulimab.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătire și administrare

- Trebuie asigurată manipularea aseptică în timpul pregătirii perfuziei.
- Nu se agită flaconul.
- Se echilibrează flaconul la temperatura camerei (la 25 °C sau sub această temperatură).
- Înainte de administrare, produsul trebuie inspectat vizual pentru detectarea particulelor și a decolorării. Concentratul este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă. Se aruncă flaconul dacă sunt observate particule vizibile.
- Se confirmă doza de produs și se calculează volumul necesar de HETRONIFLY.
- Se extrage un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) corespunzător volumului de produs perfuzat din punga intravenoasă țintă cu ajutorul unei seringi sterile și se aruncă.
- Se utilizează o seringă pentru a extrage volumul necesar de HETRONIFLY din flacon și se injectează în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu un interval de concentrație finală de la 1,0 la 8,0 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin inversare ușoară.
- Se administrează soluția perfuzabilă intravenoasă, utilizând un filtru în linie sau add-on steril, nepirogenic, cu legare proteică scăzută de 0,2 până la 5,0 μm.
- Se setează debitul inițial de perfuzie la 100 ml pe oră (se recomandă 25 de picături pe minut). Rata perfuziei poate fi ajustată dacă apar reacții legate de perfuzie (vezi pct. 4.2). Dacă nu există nicio reacție adversă asociată perfuziei la prima perfuzie, durata administrării ulterioare poate fi redusă la 30 de minute (± 10 minute).
- Din punct de vedere microbiologic, produsul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată poate fi păstrată timp de 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. Această păstrare de 24 de ore poate include până la 6 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C). Dacă sunt refrigerate, flacoanele și/sau pungile intravenoase trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare (vezi pct. 6.3).
- La terminarea perfuziei, tubul de perfuzie este spălat cu soluție de clorură de sodiu 9mg/ml (0,9%) în conformitate cu procedura operațională de rutină a spitalului.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în dosarul pacientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1870/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei în cauză.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament care face obiectul unei prescripții medicale restrictive (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) efectuează activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR aprobat prezentat în modulul 1.8.2 din autorizația de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se asigură că în fiecare stat membru în care HETRONIFLY este comercializat, toți pacienții/apartenenții care utilizează HETRONIFLY primesc materialul educațional pentru pacienți.

- **Compunerea pachetului de materiale educaționale:**

- Rezumatul caracteristicilor produsului/prospect (va fi furnizat în mod voluntar)
- Cardul pacientului

- **Riscurile acoperite de materialul educațional:**

- Reacții adverse asociate imunității
- Reacții severe la perfuzie

Materialul educațional include informații privind semnele și simptomele reacțiilor adverse mediate imun și ale reacțiilor asociate perfuziei, precum și orientări privind importanța monitorizării pacienților și gestionarea clinică a acestor evenimente. Materialul va fi distribuit ca pachet către furnizorii relevanți de servicii medicale, iar pacienții vor primi materialele prin intermediul furnizorului de servicii medicale.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
serplulimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE)

Un ml de concentrat conține serplulimab 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, citrat de sodiu, clorură de sodiu, manitol, polisorbit 80, apă pentru
preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg/10 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, după diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1870/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional, care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat steril
serplulimab
Administrare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

HETRONIFLY 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă serplulimab

▼ Acest medicament este supus unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a informațiilor noi privind siguranța. Puteți ajuta prin raportarea oricăror reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi sfârșitul pct. 4, pentru a afla cum să raportați reacțiile adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați cardul pacientului cu dumneavoastră în timpul tratamentului.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Aceasta include orice posibile reacții adverse care nu sunt enumerate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este HETRONIFLY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze HETRONIFLY
3. Cum vi se administrează HETRONIFLY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează HETRONIFLY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este HETRONIFLY și pentru ce se utilizează

HETRONIFLY este un medicament pentru cancer care conține substanța activă serplulimab. Acesta este un monoclonal anticorp, un tip de proteină care este proiectată să recunoască și să se atașeze la o țintă specifică din organism numită receptorul morții programate-1 (PD-1), care se găsește pe suprafața celulelor T și B (tipuri de celule albe care fac parte din sistemul imunitar, apărarea naturală a organismului). Atunci când PD-1 este activat de celulele canceroase, acesta poate opri activitatea celulelor T. Prin blocarea PD-1, HETRONIFLY împiedică dezactivarea celulelor T care ajută sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

HETRONIFLY este utilizat pentru tratarea adulților cu

- cancer pulmonar cu celule mici, în stadiu avansat (ES-SCLC) care nu a fost tratat anterior.
- cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) care nu a prezentat modificări ale genelor numite EGFR (receptor al factorului de creștere epidermică), ALK (kinaza limfomului anaplastic) sau ROS1 (oncogen 1 c-ros).
- carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici care nu poate fi îndepărtat chirurgical (nerezecabil), avansat local sau răspândit în alte părți ale corpului.
- carcinom esofagian cu celule scuamoase (OSCC) care nu poate fi îndepărtat prin metode chirurgicale (inoperabil) sau care s-a răspândit în alte părți ale corpului.

Dacă aveți întrebări despre modul în care funcționează HETRONIFLY sau de ce vi s-a prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

HETRONIFLY va fi administrat în asociere cu chimioterapia. Este important să citiți și prospectele pentru chimioterapia specifică pe care o primiți. Adresați-vă medicului dumneavoastră, dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze HETRONIFLY

Nu trebuie să vi se administreze HETRONIFLY

Dacă sunteți alergic la serplulimab sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament.

Dacă nu sunteți sigur dacă sunteți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra HETRONIFLY.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra HETRONIFLY dacă:

- aveți o boală autoimună (o boală în care sistemul imunitar își atacă propriile celule)
- aveți probleme la nivelul ficatului
- aveți afecțiuni ale rinichilor
- aveți probleme pulmonare sau probleme de respirație
- ați avut un transplant de organe
- ați avut o reacție alergică la alte medicamente pentru cancer care acționează în același mod (terapii cu anticorpi monoclonali)

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus vi se aplică (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra HETRONIFLY.

Când vi se administrează HETRONIFLY, puteți avea unele reacții adverse severe (vezi pct. 4).

Dacă aveți oricare dintre următoarele afecțiuni, apălați sau consultați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente care previn complicațiile mai severe și vă ajută să vă reduceți simptomele. Medicul dumneavoastră poate amâna următoarea doză de HETRONIFLY sau vă poate întrerupe tratamentul cu HETRONIFLY.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră, dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- inflamarea plămânilor: simptomele pot include tuse nouă sau înrăutățire, dificultăți de respirație sau dureri în piept
- inflamarea ficatului și a canalelor biliare: simptomele pot include greață sau vărsături, senzație mai mică de foame, durere în partea dreaptă a stomacului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, somnolență, urină închisă la culoare sau sângerări sau vânătăi care se produc mai ușor decât în mod normal
- inflamarea intestinelor: simptomele pot include diaree sau mai multe scaune decât de obicei sau scaune negre, gudronate sau lipicioase cu sânge sau mucus, dureri severe de stomac sau sensibilitate
- inflamarea rinichilor: simptomele pot include o scădere a cantității de urină pe care o eliminați
- inflamarea pielii: simptomele pot include erupții cutanate, mâncărime, vezicule sau ulcere în gură sau pe alte suprafețe umede
- inflamarea glandelor (în special a tiroidei, suprarenalei, hipofizei și pancreasului): simptomele pot include ritm cardiac rapid, oboseală extremă, creștere sau scădere în greutate, amețeli sau leșin, căderea părului, senzație de frig, constipație, dureri de cap care nu vor dispărea sau dureri de cap neobișnuite, dureri abdominale, greață și vărsături
- diabet de tip 1: simptomele pot include glicemie ridicată, senzație de foame sau de sete mai mare decât de obicei, urinare mai frecventă decât de obicei, respirație rapidă și profundă, confuzie sau un miros dulce în respirație, un gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit în urină sau transpirație
- reacții asociate perfuziei: simptomele pot include frisoane sau tremurături, mâncărimi sau erupții cutanate, înroșire, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, amețeli sau febră
- inflamarea mușchiului inimii: simptomele pot include dureri în piept, dificultăți de respirație sau bătăi neregulate ale inimii
- inflamarea sau probleme ale mușchilor: simptomele pot include dureri musculare, slăbiciune musculară sau oboseală rapidă

- inflamarea creierului (encefalită): simptomele pot include convulsii, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, confuzie și probleme de memorie
- inflamarea ochilor, care poate include modificări ale vederii
- număr scăzut de trombocite: simptomele pot include sângerări (sângerări nazale sau ale gingiilor) și/sau vânătăi

Copii și adolescenți

HETRONIFLY nu este recomandat persoanelor sub vârsta de 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu există informații cu privire la cât de bine funcționează în această grupă de vârstă.

HETRONIFLY împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele pe bază de plante și medicamentele obținute fără prescripție medicală.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, exemplele includ derivații de cortizon, cum ar fi prednisonul. Aceste medicamente pot interfera cu modul de acțiune al HETRONIFLY. Cu toate acestea, odată ce sunteți tratat cu HETRONIFLY, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru a reduce posibilele reacții adverse la HETRONIFLY. De asemenea, vă pot fi administrați corticosteroizi înainte de a primi HETRONIFLY în asociere cu chimioterapia pentru a preveni și/sau a trata greața, vărsăturile și alte reacții adverse cauzate de chimioterapie.

Sarcina alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu trebuie să utilizați HETRONIFLY dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă în mod expres acest lucru. HETRONIFLY vă poate afecta copilul nenăscut.

Alăptarea

Nu se știe dacă serplulimab trece în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă trebuie să alăptați după ce ați primit serplulimab.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

HETRONIFLY poate provoca oboseală și alte reacții adverse. Nu conduceți și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat HETRONIFLY, cu excepția cazului în care sunteți sigur că vă simțiți bine.

HETRONIFLY conține sodiu

Acest medicament conține 22,5 mg de sodiu (componenta principală a sării de bucatărie/de masă) în fiecare flacon de 10 ml. Aceasta este echivalentă cu 1,1 % din aportul alimentar zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

HETRONIFLY conține polisorbate 80

Acest medicament conține 2,0 mg de polisorbate 80 în fiecare flacon de 10 ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreo alergie cunoscută.

3. Cum vi se administrează HETRONIFLY

HETRONIFLY vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

Doza recomandată de HETRONIFLY este

- 4,5 mg pe kg de greutate corporală la fiecare 3 săptămâni pentru cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu avansat și cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici.
- 3 mg per kg de greutate corporală la fiecare 2 săptămâni pentru carcinomul esofagian cu celule scuamoase.

Medicul dumneavoastră vă va administra HETRONIFLY prin perfuzie (picurare) în venă. Prima perfuzie este administrată pe o perioadă de aproximativ 1 oră. Următoarele perfuzii sunt administrate pe o perioadă de 30 de minute.

Dacă luați mai mult HETRONIFLY decât trebuie

Nu există informații privind supradozajul cu serplulimab. Acest medicament vă este administrat de un profesionist cu experiență. Probabilitatea de supradozaj este scăzută. În caz de supradozaj, veți fi monitorizat îndeaproape pentru semne sau simptome de reacții adverse. Medicul dumneavoastră va începe tratamentul adecvat.

Dacă lipșiți de la o programare pentru a primi HETRONIFLY

Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament. Dacă lipșiți de la o programare, sunați imediat medicul pentru a vă reprograma programarea.

Dacă nu mai utilizați HETRONIFLY

Întreruperea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu întrerupeți tratamentul cu HETRONIFLY decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare despre tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Fiți conștient de simptomele importante ale inflamației.

HETRONIFLY acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate provoca inflamații în anumite părți ale corpului. Acest lucru vă poate afecta grav organismul. Unele afecțiuni inflamatorii pot amenința viața și necesită tratament sau suspendarea HETRONIFLY (vezi punctul 2).

Reacții adverse grave

Discutați **imediat cu medicul dumneavoastră**, dacă observați oricare dintre următoarele simptome grave. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave, posibil mortale. Obținerea tratamentului medical imediat poate ajuta la stoparea agravării acestor probleme.

- Inflamare a plămânilor (frecventă): simptomele pot include tuse nouă sau înrăutățire, dificultăți de respirație sau dureri în piept
- Inflamare a ficatului și a canalelor biliare (frecventă): simptomele pot include greață sau vărsături, pierderea senzației de foame, durere în partea dreaptă a stomacului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, somnolență, urină închisă la culoare sau sângerări sau vânătăi care se produc mai ușor decât în mod normal
- Inflamare a intestinelor (rară): simptomele pot include diaree sau mai multe scaune decât de obicei sau scaune negre, asemănătoare gudronului sau lipicioase cu sânge sau mucus, dureri severe de stomac sau sensibilitate
- inflamare a pancreasului (rară): simptomele pot include dureri abdominale, greață și vărsături
- inflamare a mușchiului inimii (rară): simptomele pot include dureri în piept, dificultăți de respirație sau bătăi neregulate ale inimii
- miastenia gravis și sindroame miastenice (rare): simptomele pot include slăbiciune musculară și oboseală la efort ușor

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră, dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse care au fost raportate în studiile clinice cu pacienți care au primit HETRONIFLY în asociere cu chimioterapia:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție a plămânilor (pneumonie)
- scădere a numărului de celule albe (leucocite, neutrofile, limfocite), celule roșii (anemie) sau trombocite (trombocitopenie)
- activitate redusă a glandei tiroide (poate provoca oboseală sau creștere în greutate) sau activitate excesivă a glandei tiroide
- analize de sânge care arată valori mari de glucoză (hiperglicemie sau diabet zaharat de tip I)
- analize de sânge care arată valori mari de acid uric (hiperuricemie) sau de lipide (hiperlipidemie)
- analize de sânge care arată valori anormale ale electroliților (potasiu, sodiu, calciu, magneziu, fosfat sau clorură)
- analize de sânge care arată valori scăzute ale proteinelor (hipoproteinemie)
- apetit alimentar redus
- scădere în greutate
- tulburări de somn
- ritm anormal al bătăilor inimii
- tuse
- durere în piept
- greață
- constipație
- diaree
- vărsături
- creștere a valorilor enzimelor hepatice în sânge (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază)
- erupție trecătoare pe piele
- cădere a părului
- durere în mușchi și oase
- proteine în urină
- febră
- slăbiciune
- valori crescute de creatinină în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție a tractului urinar
- infecție a căilor respiratorii sau a tractului respirator
- infecție a pielii
- rezultate anormale la testele de coagulare
- scădere a numărului de celule albe (granulocite)
- număr scăzut de celule albe, însoțit de febră
- reacții legate de perfuzie
- inflamare a glandei tiroide
- valoare scăzută a zahărului din sânge
- amețală, durere de cap, tulburări senzitive (parestezii), afectare a sistemului nervos periferic care provoacă amorțeală
- un ritm cardiac regulat în care inima bate mai repede decât în mod normal, bătăi lente ale inimii, tulburări de conducere, insuficiență cardiacă, valoare crescută a troponinei, leziune miocardică
- tensiune arterială mare sau mică, inflamare a vaselor de sânge
- dificultăți la respirație, un cheag de sânge (de obicei dintr-o venă a piciorului) ajunge la plămâni și blochează o arteră, dificultăți de vorbire

- inflamare a mucoasei bucale, indigestie, dificultăți la înghițire, distensie sau durere abdominală, afecțiuni gastrointestinale, gură uscată, inflamație la nivelul stomacului
- creștere a valorii gama-glutamyltransferazei în sânge
- creștere a valorii bilirubinei din sânge (produs de degradare a hemoglobinei)
- mâncărime, inflamare a pielii
- inflamare la nivelul articulațiilor
- celule roșii prezente în urină, leziuni ale rinichilor
- valoare crescută a ureei în sânge
- disconfort general, umflare
- creștere a valorilor fosfatazei alcaline, mioglobinei, creatin-fosfokinazei sau amilazei în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecție severă
- reacție anafilactică
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale
- test anormal al funcției tiroidiene, alte afecțiuni tiroidiene, inflamare a glandei pituitare situată la baza creierului, activitate redusă a glandei paratiroide
- valoare anormală a lipoproteinelor în sânge
- senzație de învârtire, inflamație a creierului, neurotoxicitate, accident vascular cerebral, modificare a gustului alimentelor, tulburări de memorie
- vedere încețoșată, inflamație a corneei sau conjunctivei
- o reducere a fluxului sanguin către mușchiul cardiac (ischemie miocardică), o acumulare de lichid în pericard
- cheag de sânge în vene
- plămânii nu pot oxigena sângele
- sângerare gingivală, inflamație a esofagului, ulcer la stomac
- pigmentație neuniformă a pielii, zone de piele îngroșată, uneori solzoasă, cu modificări ale culorii, piele uscată, transpirație excesivă
- creștere a frecvenței urinării, dificultăți la urinare
- frisoane
- creștere a valorii lipazei în sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- infecție a stomacului și intestinului, infecție a creierului și a învelișului creierului cauzată de virusul herpes simplex
- inflamație a ganglionilor limfatici
- hiperactivitate a glandei suprarenale
- disfuncție motorie
- o afecțiune care duce la slăbirea mușchilor și face ca aceștia să obosească la efort ușor (miastenia gravis și sindrom miastenic)
- boală a mușchiului inimii
- inflamație a mușchilor (miozită)
- o boală de piele severă și posibil letală, caracterizată prin apariția de vezicule, descuamare sau sângerare pe orice zonă a pielii (inclusiv buze, ochi, gură, nas, organe genitale, mâini sau picioare) cu sau fără erupție pe piele (necroliză epidermică toxică)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Aceasta include orice posibile reacții adverse care nu sunt enumerate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Prin raportarea reacțiilor adverse, puteți contribui la furnizarea mai multor informații privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează HETRONIFLY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C până la 8 °C).

A nu se congela.

Păstrați în ambalajul original, pentru a proteja de lumină.

Produsul, odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu se utilizează imediat, s-a demonstrat că soluția diluată este stabilă timp de 24 de ore într-un frigider (2 °C până la 8 °C), care poate include până la 6 ore la temperatura camerei (la sau sub 25 °C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament prin apele reziduale sau deșeurile menajere. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății va elimina orice medicament care nu mai este utilizat. Aceste măsuri vor contribui la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține HETRONIFLY

Substanța activă este serplulimab.

Fiecare ml de concentrat conține 10 mg de serplulimab. Un flacon de 10 ml conține 100 mg de serplulimab.

Celelalte ingrediente sunt acid citric monohidrat, citrat de sodiu, clorură de sodiu (vezi pct. 2: HETRONIFLY conține sodiu), manitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată HETRONIFLY și conținutul ambalajului

HETRONIFLY este un concentrat pentru soluție perfuzabilă intravenoasă, care este furnizat într-un flacon din sticlă cu un dop de cauciuc. Flaconul conține 10 mg/ml de serplulimab. Concentratul este un lichid incolor până la ușor gălbui, limpede până la ușor opalescent. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.,

64th Km National Road Athens Lamia,

Schimatari, 32009, Grecia

Acest prospect a fost revizuit ultima dată în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea perfuziei

Trebuie asigurată manipularea aseptică în timpul pregătirii perfuziei.

- Nu se agită flaconul.
- Se echilibrează flaconul la temperatura camerei (la 25 °C sau sub această temperatură).
- Înainte de administrare, medicamentul trebuie inspectat vizual pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare. Concentratul este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă. Se aruncă flaconul dacă sunt observate particule vizibile.
- Se confirmă doza de medicament și se calculează volumul necesar de HETRONIFLY.
- Se extrage un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) corespunzător volumului de medicament perfuzat din punga intravenoasă țintă cu ajutorul unei seringi sterile și se aruncă.
- Se utilizează o seringă pentru a extrage volumul necesar de HETRONIFLY din flacon și se injectează în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu un interval de concentrație finală de la 1,0 la 8,0 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin inversare ușoară.
- Se administrează soluția perfuzabilă intravenoasă, utilizând un filtru în linie sau suplimentar steril, apirogen, cu legare proteică scăzută, de 0,2 până la 5,0 μm.
- Se setează rata inițială a perfuziei la 100 ml pe oră (se recomandă 25 de picături pe minut). Rata perfuziei poate fi ajustat dacă apar reacții legate de perfuzie. Dacă nu există nicio reacție adversă asociată perfuziei la prima perfuzie, durata administrării ulterioare poate fi redusă la 30 de minute (± 10 minute).
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul odată diluat, trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie să fie congelată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată poate fi păstrată timp de 24 de ore între 2 °C și 8 °C. Această păstrare de 24 de ore poate include până la 6 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C). Dacă sunt păstrate la frigider, flacoanele și/sau pungile intravenoase trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
- La terminarea perfuziei, tubul de perfuzie este spălat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în conformitate cu procedura operațională de rutină a spitalului.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului de medicament administrat trebuie să fie înregistrate în mod clar în dosarul pacientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.