

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho sledovania. Umožní to rýchlu identifikáciu nových bezpečnostných informácií. Od zdravotníckych pracovníkov sa požaduje, aby nahlásili podozrenia na nežiaduce účinky. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce účinky, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 10 mg serplulimabu.
Jedna injekčná liekovka 10 ml koncentráta obsahuje 100 mg serplulimabu.

Serplulimab je humanizovaná protilátka (izotyp IgG4/kappa so stabilizačnou sekvenčnou zmenou v oblasti závesu) produkovaná v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 0,98 mmol (22,5 mg) sodíka.

Pre úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Bezfarebný až jemne žltý, číry až jemne opaleskujúci roztok, pH 5,2-5,8, osmolalita približne 280 – 340 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

HETRONIFLY v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou nádorového ochorenia.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 4,5 mg/kg serplulimabu každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Oneskorenie dávky alebo prerušenie liečby (pozri tiež časť 4.4)

Zvyšovanie alebo znižovanie dávky HETRONIFLY sa neodporúča. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné pozdržanie dávky alebo prerušenie liečby. Pozdržanie dávky až na 12 týždňov z dôvodu znášanlivosti je prijateľné (pozri časť 4.4).

Podávanie serplulimabu sa má pozastaviť alebo prerušiť, aby sa zvládli nežiaduce reakcie, ako je opísané v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy liečby

Nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou	Závažnosť	Úprava liečby[#]
Ochorenie pľúc súvisiace s imunitou	2. stupeň	Pozdržať, kým sa nežiaduce účinky nestratia alebo nezlepšia na 1. stupeň
	3. alebo 4. stupeň alebo opakujúci sa 2. stupeň	Natrvalo ukončiť
Kolitída	2. alebo 3. stupeň	Pozdržať, kým sa nežiaduce účinky nestratia alebo nezlepšia na 1. stupeň
	4. stupeň alebo opakujúci sa 3. stupeň	Natrvalo ukončiť
Hepatitída	2. stupeň s AST alebo ALT > 3 až 5-násobok ULN, alebo celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN	Pozdržať, kým sa nežiaduce účinky nestratia alebo nezlepšia na 1. stupeň
	3. alebo 4. stupeň s AST alebo ALT > 5-násobok ULN alebo celkový bilirubín > 3-násobok ULN	Natrvalo ukončiť
Nefritída a renálna dysfunkcia	Zvýšenie sérového kreatinínu 2. stupňa	Pozdržať, kým sa nežiaduce účinky neustúpia alebo nezlepšia na 1. stupeň
	Zvýšenie sérového kreatinínu 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončiť
Endokrinopatie	Symptomatická Hypotyreóza 2. alebo 3. stupňa, Hypertyreóza 2. alebo 3. stupňa, Hypofyzitída 2. alebo 3. stupňa, Adrenálna insuficiencia 2. stupňa, Hyperglykémia 3. stupňa alebo diabetes mellitus 1. typu	Pozdržať, kým príznaky neustúpia a liečba kortikosteroidmi sa neukončí. Liečba by mala pokračovať v prítomnosti hormonálnej substitučnej liečby, pokiaľ nie sú prítomné žiadne príznaky
	Hypotyreóza 4. stupňa Hypertyreóza 4. stupňa Hypofyzitída 4. stupňa Adrenálna insuficiencia 3. alebo 4. stupňa Hyperglykémia 4. stupňa	Natrvalo ukončiť
Nežiaduce reakcie na kožu	3. stupeň	Pozdržať, kým sa nežiaduce účinky neustúpia alebo nezlepšia na 1. stupeň
	Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN) 4. stupňa	Natrvalo ukončiť
Iné nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou	Zvýšenie sérovej amylázy alebo lipázy 3. alebo 4. stupňa Pankreatitída 2. alebo 3. stupňa Myokarditída 2. stupňa* Iné nežiaduce účinky 2. alebo 3. stupňa podmienené imunitou, ktoré sa vyskytli prvýkrát Znížený počet krvných doštičiek 3. stupňa (trombocytopénia) alebo znížený počet bielych krviniek	Pozdržať, kým sa nežiaduce účinky neustúpia alebo nezlepšia na 1. stupeň
	Pankreatitída 4. stupňa alebo rekurentná pankreatitída akéhokoľvek stupňa Myokarditída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončiť

Nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou	Závažnosť	Úprava liečby [#]
	Encefalitída 3. alebo 4. stupňa Iné nežiaduce účinky 4. stupňa súvisiace s imunitou, ktoré sa vyskytli prvýkrát Znížený počet krvných doštičiek 4. stupňa alebo opakujúci sa 3. stupeň (trombocytopénia) alebo znížený počet bielych krviniek	
Reakcie súvisiace s infúziou	2. stupeň	Znížte rýchlosť infúzie na polovicu alebo ju prerušte. Liečba sa môže obnoviť, keď sa udalosť vyrieši.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončiť

Poznámka: Stupne toxicity sú v súlade s bežnými terminologickými kritériami pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute), verzia 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

ALT: alanínaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horná hranica normy.

[#]: Liečba serplulimabom sa musí natrvalo ukončiť pri akomkoľvek nežiaducom účinku 3. stupňa súvisiacom s imunitou, ktorý sa opakuje a pri akomkoľvek nežiaducom účinku 4. stupňa podmienenom imunitou, s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú kontrolované substitučnými hormónmi (pozri časti 4.4 a 4.8).

*: Bezpečnosť opakovanej liečby serplulimabom u pacientov, u ktorých sa vyskytla myokarditída súvisiaca s imunitou, nie je jasná.

Osobitné populácie

Starší ľudia

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou ($CRCL=60-89$ ml/min) alebo strednou ($CRCL=30-59$ ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CRCL=15-29$ ml/min) nie sú k dispozícii dostatočné údaje a nie je možné odporučiť dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou ($BIL \leq ULN$ a $AST > ULN$ alebo $BIL > 1$ až $1,5 \times ULN$ a akékoľvek AST) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o pacientoch so stredne závažnou ($BIL > 1,5$ až $3 \times ULN$ a akékoľvek AST) poruchou funkcie pečene a nie sú dostupné žiadne údaje o závažnej ($BIL > 3 \times ULN$ a akékoľvek AST) poruche funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je možné odporučiť dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie serplulimabu pri indikácii malobunkového karcinómu pľúc u pediatrickej populácie.

Spôsob podania

HETRONIFLY je na intravenózne použitie.

Počiatočná rýchlosť infúzie sa má nastaviť na 100 ml za hodinu. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky nasledujúce infúzie sa môžu skrátiť na 30 minút (± 10 minút).

Ak sa podáva v kombinácii s chemoterapiou, HETRONIFLY sa má podať ako prvý a v ten istý deň má nasledovať chemoterapia. Pre každú infúziu použite samostatné infúzne vaky.

HETRONIFLY sa nesmie podávať ako intravenózna push alebo bolusová injekcia.

Celková potrebná dávka HETRONIFLY sa má zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 6.6).

Pre pokyny na riedenie a manipuláciu s liekom pred podaním pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vysledovateľnosť

Na zlepšenie vysledovateľnosti biologických liekov by sa mal jasne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Nežiaduce účinky súvisiace s imunitou

U pacientov dostávajúcich serplulimab sa vyskytli nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou vrátane závažných a smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Väčšina nežiaducich účinkov súvisiacich s imunitou vyskytujúcich sa počas liečby bola reverzibilná a zvládnutá prerušením liečby, podávaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou (pozri časť 4.2). Nežiaduce účinky súvisiace s imunitou sa vyskytli aj 3,6 mesiaca po poslednej dávke. Nežiaduce účinky súvisiace s imunitou, postihujúce viac ako jeden telesný systém, sa môžu vyskytnúť súčasne.

Pre podozrenie na nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou by sa malo zabezpečiť primerané vyhodnotenie na potvrdenie etiológie alebo na vylúčenie iných príčin. Na základe závažnosti nežiaduceho účinku sa má liečba pozastaviť a podať kortikosteroid. V prípade väčšiny nežiaducich účinkov 2. stupňa a niektorých špecifických nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa súvisiacich s imunitou sa má podávanie pozastaviť, kým neustúpia alebo sa nezlepšia na 1. stupeň. Liečba serplulimabom sa musí natrvalo ukončiť pri akýchkoľvek nežiaducich účinkoch 4. stupňa a pri niektorých špecifických nežiaducich reakciách 3. stupňa súvisiacich s imunitou. V prípade nežiaducich účinkov 3., 4. a niektorých špecifických nežiaducich reakcií 2. stupňa súvisiacich s imunitou (napr. pneumonitída a myokarditída súvisiaca s imunitou), sa majú podať kortikosteroidy (1 – 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu) a ďalšie symptomatické liečby podľa klinických symptómov až do ustúpenia alebo zlepšenia na 1. stupeň. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 sa má začať znižovanie dávky kortikosteroidov, ktoré má trvať najmenej 1 mesiac. Rýchle znižovanie môže viesť k zhoršeniu alebo recidíve nežiaduceho účinku. Nekortikosteroidná imunosupresívna liečba (napr. infliximab) by sa mala pridať, ak dôjde k zhoršeniu alebo k nezlepšeniu napriek užívaniu kortikosteroidov.

Ochorenie pľúc súvisiace s imunitou

U pacientov užívajúcich HETRONIFLY bola hlásená pneumonitída súvisiaca s imunitou, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať prejavy a symptómy pneumonitídy súvisiacej s imunitou, ako sú rádiografické zmeny (napr. zatienenie fokálneho mliečneho skla, nerovnomerné filtráty), dyspnoe a hypoxia. Podozrenie na pneumonitídu súvisiacu s imunitou sa má potvrdiť rádiografickým snímaním a iné príčiny sa majú vylúčiť. Pre úpravu liečby pozri časť 4.2.

Kolitída súvisiaca s imunitou

U pacientov dostávajúcich serplulimab bola hlásená kolitída súvisiaca s imunitou, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať prejavy a symptómy kolitídy súvisiacej s imunitou, ako je bolesť brucha, hnačka, hlien alebo krv v stolici. Infekcie a iné etiológie súvisiace s ochorením je potrebné vylúčiť. Pre úpravu liečby pozri časť 4.2. Potenciálne riziko gastrointestinálnej perforácie sa má vziať do úvahy a v prípade potreby sa má potvrdiť rádiografickým snímaním a/alebo endoskopiou.

Hepatitída súvisiaca s imunitou

U pacientov dostávajúcich serplulimab bola hlásená hepatitída súvisiaca s imunitou, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú pravidelne (každý mesiac) sledovať zmeny funkcie pečene a klinické prejavy a príznaky hepatitídy súvisiacej s imunitou, ako je zvýšenie transaminázy a celkového bilirubínu. Infekcia a etiológie súvisiace s ochorením je potrebné vylúčiť. Frekvencia testov funkcie pečene sa má zvýšiť, ak objaví hepatitída súvisiaca s imunitou. Pre úpravu liečby pozri časť 4.2.

Nefritída súvisiaca s imunitou a renálna dysfunkcia

U pacientov dostávajúcich serplulimab bola hlásená nefritída súvisiaca s imunitou a renálna dysfunkcia (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú pravidelne (každý mesiac) sledovať zmeny funkcie obličiek a klinické prejavy a príznaky nefritídy súvisiacej s imunitou a renálnej dysfunkcie. Frekvencia testov funkcie obličiek sa má zvýšiť, ak sa objaví nefritída súvisiaca s imunitou. Väčšina pacientov má asymptomatické zvýšenie sérového kreatinínu. Etiológie súvisiace s ochorením je potrebné vylúčiť. Pre úpravu liečby pozri časť 4.2.

Endokrinopatie súvisiace s imunitou

Ochorenia štítnej žľazy

U pacientov dostávajúcich serplulimab boli nahlásené poruchy štítnej žľazy vrátane hypertyreózy, hypotyreózy a tyroiditídy (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať zmeny funkcie štítnej žľazy a klinické prejavy a príznaky porúch štítnej žľazy. Pri symptomatickej hypotyreóze 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie serplulimabu pozastaviť a podľa potreby sa má začať s hormonálnou substitučnou liečbou štítnej žľazy. Pri symptomatickej hypertyreóze 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie serplulimabu pozastaviť a podľa potreby sa má začať podávať antityreoidný liek. Ak je podozrenie na akútny zápal štítnej žľazy, podávanie serplulimabu sa má pozastaviť a má sa začať hormonálna liečba. Liečba sa môže obnoviť, keď sú príznaky hypotyreózy alebo hypertyreózy pod kontrolou a funkcia štítnej žľazy sa zlepší. V prípade život ohrozujúcej hypertyreózy alebo hypotyreózy sa musí serplulimab natrvalo ukončiť. Funkcia štítnej žľazy sa má priebežne monitorovať, aby sa zabezpečila vhodná hormonálna substitučná liečba (pozri časť 4.2).

Poruchy hypofýzy

U pacientov dostávajúcich serplulimab bola hlásená hypofyzitída (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hypofyzitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny. Pri symptomatickej hypofyzitíde 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie serplulimabu pozastaviť a podľa potreby sa má začať hormonálna substitučná liečba. Pri podozrení na akútnu hypofyzitídu je potrebné začať s kortikosteroidmi. V prípade život ohrozujúcej hypofyzitídy 4. stupňa sa musí serplulimab natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Adrenálna insuficiencia

U pacientov dostávajúcich serplulimab bola hlásená adrenálna insuficiencia (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky a majú sa vylúčiť iné príčiny. Pri adrenálnej insuficiencii 2. stupňa sa má podávanie serplulimabu pozastaviť a podľa potreby sa má začať hormonálna substitučná liečba. V prípade život ohrozujúcej adrenálnej insuficiencie 3. alebo 4. stupňa sa musí serplulimab natrvalo ukončiť. Funkcia nadobličiek a hladiny hormónov sa majú priebežne monitorovať, aby sa zabezpečila vhodná hormonálna substitučná liečba (pozri časť 4.2).

Hyperglykémia

U pacientov dostávajúcich serplulimab bola hlásená hyperglykémia alebo diabetes mellitus 1. typu (pozri časť 4.8). U pacientov sa má sledovať hladina glukózy v krvi a súvisiace klinické prejavy a príznaky. Substitučná liečba inzulínom sa má začať podľa potreby. Pri diabetes mellitus 1. typu so zlou kontrolou glukózy v krvi sa má podávanie serplulimabu pozastaviť a má sa začať substitučná liečba inzulínom, kým sa príznaky nezlepšia. V prípade život ohrozujúceho diabetu 1. typu 4. stupňa sa musí serplulimab natrvalo ukončiť. Hladina glukózy v krvi sa má priebežne monitorovať, aby sa zabezpečila primeraná náhrada inzulínu (pozri časť 4.2).

Nežiaduce kožné reakcie súvisiace s imunitou

U pacientov dostávajúcich serplulimab boli hlásené nežiaduce kožné reakcie súvisiace s imunitou (pozri časť 4.8). Pri vyrážke 1. alebo 2. stupňa možno pokračovať v liečbe serplulimabom a podávať symptomatickú liečbu alebo lokálnu liečbu kortikosteroidmi. Pri vyrážke 3. stupňa sa má podávanie serplulimabu pozastaviť a má sa podať symptomatická liečba alebo lokálna liečba kortikosteroidmi. Pri vyrážke 4. stupňa, Stevensovom-Johnsonovom syndróme (SJS) alebo toxickéj epidermálnej nekrolýze (TEN) sa má serplulimab natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Pankreatitída súvisiaca s imunitou

U pacientov dostávajúcich serplulimab bola nahlásená pankreatitída súvisiaca s imunitou, vrátane zvýšenia hladín sérovej amylázy a lipázy a smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať zmeny sérovej lipázy a amylázy (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa indikácií na základe klinického hodnotenia) a klinické prejavy a príznaky pankreatitídy. Podávanie serplulimabu sa má pozastaviť pri zvýšení hladín sérovej amylázy alebo lipázy 3. alebo 4. stupňa a pankreatitíde 2. alebo 3. stupňa. Pri pankreatitíde 4. stupňa alebo rekurentnej pankreatitíde akéhokoľvek stupňa sa má serplulimab natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Myokarditída súvisiaca s imunitou

U pacientov dostávajúcich serplulimab, a to vrátane smrteľných prípadov, bola hlásená myokarditída súvisiaca s imunitou (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky myokarditídy. Podozrenie na myokarditídu podmienenú imunitou by sa malo potvrdiť enzýmovými vyšetreniami myokardu a iné príčiny by sa mali vylúčiť. Pri myokarditíde 2. stupňa sa má podávanie serplulimabu pozastaviť a má sa podať liečba kortikosteroidmi. Bezpečnosť opätovného začatia liečby serplulimabom u pacientov, ktorí už predtým mali myokarditídu súvisiacu s imunitou je nejasná. Pred opätovným začatím liečby serplulimabom u pacientov s predchádzajúcou myokarditídou 2. stupňa sa odporúča multidisciplinárna diskusia a rozhodnutie by malo byť založené na rôznych klinických faktoroch vrátane stupňa zotavenia srdca, onkologickej odozvy na liečbu, dostupnosti alternatívnej onkologickej liečby a prognózy. Pri myokarditíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba serplulimabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi. Po stanovení diagnózy myokarditídy sa má podávanie serplulimabu pozastaviť alebo sa má liečba natrvalo ukončiť. Enzýmy myokardu a srdcová funkcia sa majú pozorne monitorovať v prípade akéhokoľvek stupňa myokarditídy (pozri časť 4.2).

Uveitída súvisiaca s imunitou

Ak sa súčasne vyskytne uveitída a iné nežiaduce účinky podmienené imunitou, ako napríklad Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, majú sa podávať systémové kortikosteroidy, aby sa zabránilo trvalej slepote.

Iné nežiaduce účinky súvisiace s imunitou

Vzhľadom na mechanizmus účinku serplulimabu sa môžu vyskytnúť ďalšie potenciálne nežiaduce reakcie podmienené imunitou. U pacientov liečených serplulimabom sa v klinických štúdiách pri rôznych dávkach a typoch nádorov pozorovali ďalšie fatálne a život ohrozujúce nežiaduce reakcie

podmienené imunitou: trombocytopénia, akútny koronárny syndróm, infarkt myokardu a encefalitída podmienená imunitou (pozri časť 4.8).

V prípade ďalších podozrení na nežiaduce účinky súvisiace s imunitou by sa malo vykonať primerané vyhodnotenie na potvrdenie etiológie a vylúčenie iných príčin. Na základe závažnosti nežiaducich účinkov sa má serplulimab pozastaviť v prípade nežiaducich reakcií 2. alebo 3. stupňa súvisiacich s imunitou, ktoré sa vyskytnú prvýkrát. V prípade opakujúcich sa nežiaducich reakcií 3. stupňa (okrem endokrinopatií) a 4. stupňa súvisiacich s imunitou sa serplulimab musí natrvalo ukončiť.

Kortikosteroidy možno začať podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov dostávajúcich serplulimab boli nahlásené reakcie súvisiace s infúziou. U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. V prípade pacientov s reakciou 1. stupňa súvisiacou s infúziou môžu pokračovať v prijímaní lieku pod prísnym sledovaním. V prípade pacientov s reakciou 2. stupňa súvisiacou s infúziou sa má znížiť rýchlosť infúzie alebo sa má liečba prerušiť. Môžu sa zväžiť antipyretiká a antihistaminiká. Liečba serplulimabom sa môže obnoviť pod prísnym monitorovaním, keď sú reakcie 2. stupňa súvisiace s infúziou pod kontrolou. Pre reakcie ≥ 3 . stupňa súvisiace s injekciou sa má infúzia sa okamžite zastaviť, liečba sa má natrvalo ukončiť a má sa podať vhodná liečba (pozri časť 4.2).

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nasledujúcimi stavmi: pacienti s anamnézou aktívneho alebo predchádzajúceho zdokumentovaného autoimunitného ochorenia, pacienti s aktívnou tuberkulózou alebo infekciou hepatitídou B alebo C alebo HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú oslabenú vakcínu v priebehu 28 dní pred podaním serplulimabu, pacienti s akoukoľvek aktívnou infekciou vyžadujúcou systémovú antiinfekčnú liečbu v priebehu 14 dní pred podaním prvej dávky, pacienti s anamnézou pneumonitídy alebo intersticiálneho pľúcneho ochorenia, pacienti s aktívnymi metastázami v mozgu, pacienti s anamnézou závažného kardiovaskulárneho ochorenia (napr. infarkt myokardu v priebehu pol roka), pacienti s anamnézou precitlivenosti na inú monoklonálnu protilátku, systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred podaním serplulimabu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,98 mmol (alebo 22,5 mg) sodíka na 10 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,1 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého odporúčaného WHO.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká liečby serplulimabom. Pacientovi bude ku každému predpisu poskytnutá karta pacienta.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie interakcií medzi liekmi neboli vykonané. Keďže monoklonálne protilátky nie sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (CYP) ani inými enzýmami metabolizujúcimi lieky, nepredpokladá sa, že by inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov súčasne podávanými liekmi ovplyvnila farmakokinetiku HETRONIFLY.

Pred začatím liečby serplulimabom sa treba vyhnúť použitiu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, pretože môžu interferovať s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou. Po začatí liečby serplulimabom sa však na liečbu nežiaducich reakcií súvisiacich s imunitou môžu použiť systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 6 mesiacov po poslednej dávke serplulimabu používať účinnú antikoncepciu.

Tehotenstvo

O použití serplulimabu u tehotných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-1 spôsobuje embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudské IgG prechádza placentárnou bariérou a serplulimab je IgG4, preto má potenciál prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod. Podávanie serplulimabu sa neodporúča počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa serplulimab vylučuje do materského mlieka. Je známe, že ľudské IgG sa vylučujú do materského mlieka počas prvých dní po pôrode, pričom čoskoro ich koncentrácia klesá na nízke hodnoty; preto nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto krátkeho obdobia. Potom by sa serplulimab mohol používať počas dojčenia, ak je to klinicky potrebné.

Plodnosť

Štúdie hodnotenia plodnosti neboli vykonané. Účinok serplulimabu na mužskú a ženskú fertilitu teda nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Serplulimab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie, ako je únava (pozri časť 4.8), treba pacientom odporučiť opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, kým si nebudú istí, že serplulimab na nich nemá nepriaznivý vplyv.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť serplulimabu v kombinácii s chemoterapiou vychádza z údajov u 389 pacientov s ES-SCLC. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli neutropénia (82,8 %), leukopénia (74,0 %), anémia (72,8 %), trombocytopénia (56,0 %), alopecia (54,2 %), nauzea (36,2 %), hyperlipidémia (32,1 %), znížená chuť do jedla (28,3 %), hypoproteinémia (25,4 %) a hyponatriémia (25,4 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupňa boli neutropénia (65,3 %), leukopénia (33,7 %), trombocytopénia (23,1 %), anémia (19,8 %), hyponatriémia (10,0 %) a lymfopénia (5,1 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli trombocytopénia (9,3 %), neutropénia (7,7 %), leukopénia (6,7 %), pneumónia (3,3 %) a hyperglykémia alebo diabetes mellitus (2,3 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou boli hypotyreóza (13,1 %), hypertyreóza (10,8 %), kožné nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou (7,5 %), abnormálna funkcia pečene (4,1 %), ochorenie pľúc súvisiace s imunitou (3,1 %), anémia (2,8 %), malátnosť (2,1 %), hyperglykémia alebo diabetes mellitus (1,8 %), kolitída súvisiaca s imunitou (1,8 %) a znížený počet krvných doštičiek (1,5 %).

Podávanie serplulimabu bolo prerušené kvôli nežiaducim reakciám u 5,4 % pacientov.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách a na základe skúseností po uvedení na trh sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie (pozri tabuľku 2). Ak nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách všetkých nežiaducich udalostí identifikovaných v štúdiu ASTRUM-005, v ktorej bolo 389 pacientov vystavených serplulimabu v kombinácii s chemoterapiou počas mediánu trvania 22 týždňov. Informácie o hlavných charakteristikách pacientov pivotného klinického testovania nájdete v časti 5.1.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie u pacientov liečených HETRONIFLY* v štúdiu ASTRUM-005

	Serplulimab s karboplatinou a etopozidom
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	pneumónia ^a
Časté	infekcia močových ciest ^b , infekcia dýchacích ciest ^c
Menej časté	septický šok, kožná infekcia, infekčná enteritída, infekcia pier, herpetická meningoencefalitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia, lymfopénia
Časté	Abnormálny test koagulačnej funkcie ^d , granulocytopénia
Menej časté	lymfadenitída
Poruchy imunitného systému	
Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou ^e
Menej časté	anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté	hypotyreóza ^f , hypertyreóza, hyperglykémia alebo diabetes mellitus ^g
Časté	abnormálny test funkcie štítnej žľazy ^h , tyreoiditída ⁱ
Menej časté	adrenálna insuficiencia ^j , iná porucha štítnej žľazy ^k , hyperadrenokorticismus ^l , hypofyzitída
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	hyperlipidémia, znížená chuť do jedla, hypoproteinémia, hyperurikémia, nerovnováha elektrolytov ^m
Časté	zníženie hmotnosti, hypoglykémia
Menej časté	abnormálny lipoproteín
Psychické poruchy	
Veľmi časté	nespavosť
Poruchy nervového systému	
Časté	parestézia, bolesť hlavy, závraty, periférna neuropatia ⁿ
Menej časté	encefalitída podmienená imunitou ^o , vertigo, neurotoxita, motorická dysfunkcia
Poruchy oka	
Menej časté	rozmazané videnie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi časté	arytmia ^p
Časté	sínusová tachykardia, poruchy vedenia ^q , sínusová bradykardia, srdcové zlyhanie ^r , zvýšený N-terminálny prohormónový mozgový natriuretický peptid
Menej časté	kardiomyopatia ^s , ischémia myokardu, perikardiálny výpotok, zvýšený marker nekrózy myokardu, myokarditída
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia, vaskulitída ^t
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	kašeľ
Časté	pneumonitída ^u , dyspnoe, bolesť na hrudníku
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha, hnačka, vracanie
Časté	dysfágia, flatulencia, gastrointestinálne poruchy ^v , stomatitída, dyspepsia
Menej časté	sucho v ústach, enteritída ^w , gastritída, pankreatitída podmienená imunitou, krvácanie z d'asien
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza
Časté	hyperbilirubinémia, poškodenie pečene ^x
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka ^y , alopecia
Časté	pruritus, dermatitída ^z , hyperhidróza
Menej časté	porucha pigmentácie, psoriáza, suchá koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť ^{aa}
Časté	artralgia, bolesť v končatine, muskuloskeletálny diskomfort ^{bb}
Menej časté	autoimunitná myozitída, artritída
Neznáme	myozitída ^{cc}
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	zvýšená močovina v krvi, prítomnosť bielkovín v moči, hematúria, poškodenie obličiek ^{dd} , zvýšený kreatinín v krvi, glykozúria, pozitívny nálež bielych krviniek v moči
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	pyrexia, asténia
Časté	únava, malátnosť, edém ^{ee}
Menej časté	zimnica
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
Časté	zvýšený myoglobín v krvi, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšený troponín

* Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 2 nemusia byť plne spôsobené samotným liekom HETRONIFLY, ale môžu obsahovať príspevok základného ochorenia alebo iných liekov používaných v kombinácii.

Nasledujúce pojmy predstavujú skupinu súvisiacich udalostí, ktoré opisujú zdravotný stav, a nie jednu udalosť:

- a. Zahŕňa zápal pľúc, plesňový zápal pľúc.
- b. Zahŕňa infekciu močových ciest, asymptomatickú bakteriúriu.
- c. Zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, faryngotonzilitídu, tonzilitídu.
- d. Zahŕňa predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, skrátenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zníženie medzinárodného normalizovaného pomeru, zvýšenie hladiny protrombínu.
- e. Zahŕňa precitlivosť na liek, reakciu súvisiacu s infúziou.
- f. Zahŕňa hypotyreózu, zvýšený tyreoidálny stimulačný hormón v krvi, znížený voľný tyroxín, centrálnu hypotyreózu, znížený trijódtyronín.
- g. Zahŕňa hyperglykémiu, diabetes mellitus, diabetickú ketoacidózu, zvýšenie ketolátok v krvi, poruchu glukózovej tolerancie, ketoacidózu.
- h. Zahŕňa zníženie tyreoidálneho stimulačného hormónu v krvi, zvýšenie trijódtyronínu, pozitívne antityreoidálne protilátky, zvýšenie tyreoglobulínu, zvýšenie tyroxínu.
- i. Zahŕňa poruchu štítnej žľazy, tyreoiditídu.
- j. Zahŕňa adrenálnu insuficienciu, znížený kortizol.
- k. Zahŕňa syndróm euthyroidnej choroby, abnormálny ultrazvuk štítnej žľazy.
- l. Zahŕňa zvýšený kortizol, hyperadrenokorticismus.
- m. Zahŕňa hyponatriémiu, hypokalcémiu, hypokaliémiu, hypomagneziémiu, hypofosfatémiu, hypochlorémiu, hyperfosfatémiu, hyperkaliémiu, hypermagneziémiu, hyperkalcémiu.
- n. Zahŕňa periférnu neuropatiu, periférnu senzomotorickú neuropatiu, neuropatiu podmienenú imunitou **.
- o. Zahŕňa encefalitídu podmienenú imunitou, autoimunitnú encefalitídu.
- p. Zahŕňa supraventrikulárne extrasystoly, supraventrikulárnu tachykardiu, arytmiu, komorové extrasystoly, supraventrikulárnu arytmiu, fibriláciu predsiení, predsieňovú tachykardiu, bradyarytmiu, syndróm včasnej repolarizácie, komorovú arytmiu, predĺženie QT na elektrokardiograme, abnormálnu repolarizáciu na elektrokardiograme, abnormálnu vlnu T na elektrokardiograme.
- q. Zahŕňa atrioventrikulárny blok prvého stupňa, blok pravého ramienka, predĺženie času vedenia predsiení, blok ľavého ramienka, defekt vedenia intraventrikulárne.
- r. Zahŕňa srdcové zlyhanie, akútne srdcové zlyhanie, intraventrikulárny defekt vedenia.
- s. Zahŕňa kardiomyopatiu, metabolickú kardiomyopatiu.
- t. Zahŕňa flebitídu, povrchovú flebitídu.
- u. Zahŕňa ochorenie pľúc podmienené imunitou, pneumóniu, intersticiálne ochorenie pľúc.
- v. Zahŕňa gastrointestinálne krvácanie, gastrointestinálne poruchy, dolné gastrointestinálne krvácanie.
- w. Zahŕňa enteritídu, enterokolitídu podmienenú imunitou **.
- x. Zahŕňa abnormálnu funkciu pečene, poškodenie pečene spôsobené liekom, poškodenie pečene, hepatitídu podmienenú imunitou, poruchu pečene podmienenú imunitou **, zlyhanie pečene **.
- y. Zahŕňa vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, ekzém, liekovú erupciu, erytém, kožnú toxicitu.
- z. Zahŕňa autoimunitnú dermatitídu, dermatitídu, alergickú dermatitídu, bulóznou dermatitídu, seboroickú dermatitídu.
- aa. Zahŕňa bolesť chrbta, myalgiu, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, bolesť chrbtice, bolesť krku.
- bb. Zahŕňa svalovú slabosť, muskuloskeletálny diskomfort.
- cc. Zahŕňa myozitídu **, myozitídu podmienenú imunitou **.
- dd. Zahŕňa akútne poškodenie obličiek, zlyhanie obličiek, poruchu funkcie obličiek, poškodenie obličiek.
- ee. Zahŕňa edém tváre, periférny edém, periférny opuch, opuch tváre.

** Udalosť po uvedení na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Serplulimab sa spája s nežiaducimi reakciami súvisiacimi s imunitou. Údaje pre nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou sú založené na 1 172 pacientoch, ktorým bol podávaný serplulimab v monoterapii (n=263) alebo v kombinácii s inými liekmi (n=909) v ôsmich dávkach (0,3, 1, 3, 10 mg/kg každé 2 týždne, 4,5 mg /kg každé 3 týždne, 200 mg každé 2 týždne, 300 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne) v ôsmich klinických štúdiách. Usmernenia pre manažment týchto nežiaducich reakcií sú opísané v častiach 4.2 a 4.4.

Ochorenie pľúc súvisiace s imunitou

Ochorenie pľúc súvisiace s imunitou sa vyskytlo u 3,5 % pacientov, vrátane 3., 4. alebo 5. stupňa u 0,9 %, 0,1 % a 0,3 % pacientov v uvedenom poradí. Medián času do nástupu bol 3,25 mesiaca (rozsah: 0,03-34,53 mesiaca). Medián trvania bol 1,91 mesiaca (rozsah: 0,26-13,34 mesiaca). 1,6 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Ochorenie pľúc súvisiace s imunitou viedlo k prerušeniu liečby u 1,0 % pacientov.

Kolitída súvisiaca s imunitou

Kolitída súvisiaca s imunitou sa vyskytla u 2,4 % pacientov, vrátane 3. stupňa u 0,6 % pacientov a 5. stupňa u 0,1 % pacientov. Medián času do nástupu bol 3,01 mesiaca (rozsah: 0,03-20,11 mesiaca). Medián trvania bol 0,43 mesiaca (rozsah: 0,03-4,40 mesiaca). 0,5% pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Kolitída súvisiaca s imunitou viedla k prerušeniu liečby u 0,3 % pacientov.

Hepatitída súvisiaca s imunitou

Hepatitída sa vyskytla u 0,7 % pacientov vrátane 3. stupňa u 0,3 % pacientov, 4. stupňa u 0,2 % pacientov a 5. stupňa u 0,2 % pacientov. Medián času do nástupu bol 2,48 mesiaca (rozsah: 0,43 – 6,60 mesiaca). Medián trvania bol 0,95 mesiaca (rozsah: 0,53 – 1,51 mesiaca). 0,2 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Hepatitída viedla k prerušeniu liečby u 0,3 % pacientov. Abnormálna funkcia pečene sa vyskytla u 4,5 % pacientov, vrátane 3. stupňa u 1,0 % pacientov. Medián času do nástupu bol 1,51 mesiaca (rozsah: 0,07 – 29,73 mesiaca). Medián trvania bol 1,41 mesiaca (rozsah: 0,26 – 17,54 mesiaca). 0,3 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Abnormálna funkcia pečene viedla k prerušeniu liečby u 0,3 % pacientov.

Nefritída súvisiaca s imunitou a renálna dysfunkcia

Nefritída súvisiaca s imunitou a renálna dysfunkcia sa vyskytli u 2,4 % pacientov vrátane 3. stupňa u 0,3 % pacientov a 4. stupňa u 0,1 % pacientov. Medián času do nástupu bol 2,78 mesiaca (rozsah: 0,23 – 17,28 mesiaca). Medián trvania bol 1,12 mesiaca (rozsah: 0,13 – 5,32 mesiaca). 0,2 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Nefritída súvisiaca s imunitou a renálna dysfunkcia viedli k prerušeniu liečby u 0,2 % pacientov.

Endokrinopatie súvisiace s imunitou

Hypotyreóza

Hypotyreóza sa vyskytla u 11,2 % pacientov vrátane 3. stupňa u 0,1 % pacientov. Medián času do nástupu bol 3,84 mesiaca (rozsah: 0,62 – 34,10 mesiaca). Medián trvania bol 2,76 mesiaca (rozsah: 0,53 – 7,49 mesiaca). 5,9 % pacientov dostávalo hormonálnu substitučnú liečbu štítnej žľazy. Podávanie serplulimabu nebolo z dôvodu hypotyreózy prerušené u žiadneho z pacientov.

Hypertyreóza

Hypertyreóza sa vyskytla u 6,3 % pacientov a nebola zaznamenaná hypertyreóza ≥ 3 . stupňa. Medián času do nástupu bol 1,79 mesiaca (rozsah: 0,69 – 31,18 mesiaca). Medián trvania bol 1,41 mesiaca (rozsah: 0,07 – 4,21 mesiaca). Podávanie serplulimabu nebolo z dôvodu hypertyreózy prerušené u žiadneho z pacientov.

Tyreoiditída

Tyreoiditída sa vyskytla u 0,7 % pacientov a nebola zaznamenaná žiadna tyreoiditída ≥ 3 . stupňa. Medián času do nástupu bol 5,65 mesiaca (rozsah: 1,94 – 13,50 mesiaca). Medián trvania bol 5,93 mesiaca (rozsah: 0,56 – 11,30 mesiaca). 0,2 % pacientov dostávalo hormonálnu substitučnú liečbu štítnej žľazy. Podávanie serplulimabu nebolo z dôvodu tyreoiditídy prerušené u žiadneho z pacientov.

Poruchy nadobličiek

Poruchy nadobličiek sa vyskytli u 0,3 % pacientov, pričom všetky boli 2. stupňa. Medián času do nástupu bol 5,78 mesiaca (rozsah: 5,75 – 6,93 mesiaca). Podávanie serplulimabu nebolo z dôvodu porúch nadobličiek prerušené u žiadneho z pacientov.

Poruchy hypofýzy

Poruchy hypofýzy sa vyskytli u 0,9 % pacientov, vrátane 3. stupňa u 0,2 % pacientov. Medián času do nástupu bol 6,97 mesiaca (rozsah: 1,41 – 20,53 mesiaca). Medián trvania bol 2,43 mesiaca. 0,3 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Poruchy hypofýzy viedli k prerušeniu liečby u 0,2 % pacientov.

Diabetes mellitus/hyperglykémia

Diabetes mellitus/hyperglykémia sa vyskytla u 1,0 % pacientov vrátane 3. stupňa u 0,5 % pacientov a 4. stupňa u 0,1 % pacientov. Medián času do nástupu bol 4,09 mesiaca (rozsah: 0,69 – 11,10 mesiaca). Medián trvania bol 2,96 mesiaca. 0,6 % pacientov dostalo inzulínovú substitučnú liečbu. Diabetes mellitus/hyperglykémia viedli k prerušeniu liečby u 0,1 % pacientov.

Kožné nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou

Kožné nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou sa vyskytli u 8,7 % pacientov, vrátane 3. stupňa u 0,8 % pacientov. Medián času do nástupu bol 2,10 mesiaca (rozsah: 0,03 – 30,52 mesiaca). Medián trvania bol 0,82 mesiaca (rozsah: 0,07 – 12,39 mesiaca). 1,4 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Kožné nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou viedli k prerušeniu liečby u 0,4 % pacientov.

Pankreatitída súvisiaca s imunitou

Pankreatitída súvisiaca s imunitou sa vyskytla u 1,1 % pacientov, vrátane 3. stupňa u 0,3 % pacientov, 4. stupňa u 0,2 % pacientov a 5. stupňa u 0,1 % pacientov. Medián času do nástupu bol 2,30 mesiaca (rozsah: 0,23 – 12,42 mesiaca). Medián trvania bol 0,76 mesiaca (rozsah: 0,16 – 10,12 mesiaca). 0,2 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Pankreatitída súvisiaca s imunitou viedla k prerušeniu liečby u 0,2 % pacientov.

Myokarditída súvisiaca s imunitou

Myokarditída súvisiaca s imunitou sa vyskytla u 0,6 % pacientov, vrátane 3. stupňa u 0,2 % pacientov a 5. stupňa u 0,1 % pacientov. Medián času do nástupu bol 1,87 mesiaca (rozsah: 0,26 – 25,36 mesiaca). Medián trvania bol 0,89 mesiaca (rozsah: 0,72 – 4,57 mesiaca). 0,3 % pacientov dostalo vysokú dávku kortikosteroidnej liečby. Myokarditída súvisiaca s imunitou viedla k prerušeniu liečby u 0,2 % pacientov.

Uveitída súvisiaca s imunitou

Uveitída súvisiaca s imunitou sa vyskytla u 0,1 % pacientov, čo bol 1. stupeň. Čas do nástupu bol 6,90 mesiaca. Trvanie uveitídy súvisiacej s imunitou bolo 1,35 mesiaca. Udalosť sa u pacienta vyriešila.

Ďalšie nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou

Ďalšie klinicky významné nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou hlásené u pacientov, ktorí dostávali serplulimab, boli nasledovné. Pre niektoré z týchto nežiaducich reakcií boli hlásené závažné alebo smrteľné prípady.

Krv a lymfatický systém: anémia, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia.

Nervový systém: závraty, encefalitída podmienená imunitou, periférna neuropatia.

Poruchy oka: rozmazané videnie.

Srdcové/cievne reakcie: akútny koronárny syndróm, infarkt myokardu, akútne srdcové zlyhanie, kardiotoxicita, zvýšený troponín.

Respiračné, hrudné a mediastinálne reakcie: dyspnoe, chronická obštrukčná choroba pľúc, respiračné zlyhanie.

Gastrointestinálne reakcie: ulcerácia v ústach, vracanie, proktitída.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: asténia, únava, pyrexia.

Ďalšie: panická porucha, tinitus, akútna cholangitída, sepsa, znížený kortizol, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nerovnováha elektrolytov.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 1,4 % pacientov vrátane 3. stupňa u 0,2 % pacientov a 4. stupňa u 0,1 % pacientov. Medián času do nástupu bol 1,02 mesiaca (rozsah: 0,03 – 9,86 mesiaca). Medián trvania bol 0,07 mesiaca (rozsah: 0,03 – 0,53 mesiaca). Podávanie serplulimabu nebolo kvôli reakciám súvisiacim s infúziou prerušené.

Laboratórne abnormality

Podiely pacientov, u ktorých došlo k posunu od východiskovej hodnoty k laboratórnej abnormalite stupňa ≥ 3 , boli nasledovné: 0,6 % pre zníženie počtu krvných doštičiek, 0,4 % pre zníženie počtu neutrofilov, 0,3 % pre zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, 0,2 % pre zníženie počtu bielych krviniek, 0,1 % pre zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi a 0,1 % pre zvýšenie cholesterolu v krvi.

Starší ľudia

Medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi neboli hlásené žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti. Údaje pre pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto skupine populácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa u pacientov musia starostlivo sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a musí sa okamžite začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom – inhibítory PD-1/PD-L1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1).

ATC kód: L01FF12.

Mechanizmus účinku

Serplulimab (HLX10) je humanizovaná monoklonálna IgG4 protilátka, ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. PD-1 receptor je negatívnym regulátorom T-bunkovej aktivity, v prípade ktorej sa preukázalo, že sa podieľa na kontrole T-bunkových imunitných reakcií. Angažovanosť PD-1 s ligandami PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované v bunkách prezentujúcich antigén a môžu byť exprimované nádormi alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru, vedie k inhibícii T-bunkovej proliferácii a sekrécii cytokínov. Serplulimab zosilňuje T-bunkové odpovede, vrátane antinádorových reakcií prostredníctvom blokády PD-1 väzby na PD-L1 a PD-L2 ligandy.

Obsadenie receptora PD-1 periférnymi T-bunkami a schopnosť uvoľňovať interleukín-2 (IL-2) in vitro sa skúmali v fázy 1 štúdie, ktorej sa zúčastnilo 29 čínskych pacientov s pokročilým solídnym nádorom, ktorým boli podané jednorazové a viacnásobné dávky (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) serplulimabu. Výsledok ukázal, že serplulimab môže stabilne udržiavať stav saturácie obsadenia receptora a trvalú funkčnú blokádu pri dávkovaní od 0,3 mg/kg do 10 mg/kg každé 2 týždne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť serplulimabu v kombinácii s chemoterapiou (karboplatina plus etopozid) v prvej línii liečby ES-SCLC sa hodnotila v ASTRUM-005 štúdií (NCT04063163), randomizovanej, dvojito zaslepenej, multiregionálnej klinickej štúdií fázy 3. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS), miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede (*duration of response*, DOR) podľa hodnotenia nezávislej rádiologickej kontrolnej komisie (*independent radiology review committee*, IRRC) a skúšajúceho na základe RECIST 1.1. Analýza primárneho koncového ukazovateľa sa uskutočnila po 25 a 33 mesiacoch od začiatku klinického skúšania. Študijné liečebné režimy boli po primárnej analýze odslepené.

Štúdia zahŕňala dospelých pacientov (18 rokov alebo viac) s ES-SCLC (podľa systému stagingu Veterans Administration Lung Study Group [VALG]), ktorí neboli liečení systémovou liečbou a mali skóre výkonnosti podľa ECOG 0 alebo 1. Pacienti boli vylúčení, ak mali aktívne alebo neliečené metastázy v centrálnom nervovom systéme; aktívne autoimunitné ochorenie; podávanie systémových imunosupresívnych liekov v priebehu 14 dní pred prvou dávkou.

Celkovo bolo zaradených 585 pacientov, ktorí boli randomizovaní (2 : 1) na jeden z liečebných režimov opísaných v tabuľke 3. Randomizácia bola stratifikovaná podľa PD-L1 úrovne expresie (negatívne: skóre podielu nádoru [TPS] < 1 %, pozitívne: TPS ≥ 1 %, alebo sa nedá vyhodnotiť/nie je k dispozícii, merané pomocou PD-L1 IHC 22C3 pharmDx súpravy), metastáz v mozgu (áno verzus nie) a veku (≥65 rokov verzus <65 rokov).

Tabuľka 3. Režimy intravenózneho liečby

Liečebný režim	Indukcia (Štyri 21-denné cykly)	Údržba (21-denné cykly)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + karboplatina (AUC = 5, do 750 mg) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + karboplatina (AUC = 5, do 750 mg) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab sa podával až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

b. Karboplatina a etopozid sa podávali až do ukončenia 4 cyklov alebo progresívneho ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

c. Etopozid sa podával v 1., 2. a 3. deň každého cyklu.

Základné charakteristiky boli medzi liečebnými ramenami vyvážené. Spomedzi zaradených pacientov bolo 68,5 % ázijských (401 pacientov) a 31,5 % neázijských (184 pacientov), pričom všetci boli belosi. Mediánový vek bol 62 rokov (rozsah: 28 – 83) s 39,3 % pacientov vo veku ≥65 rokov a 1,9 % pacientov vo veku ≥75 rokov. 82,2 % pacientov boli muži. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (17,6 %) alebo 1 (82,4 %). 19,9 % pacientov bolo PD-L1 pozitívnych (TPS ≥ 1 %). 13,3 % pacientov malo v anamnéze mozgových metastáz.

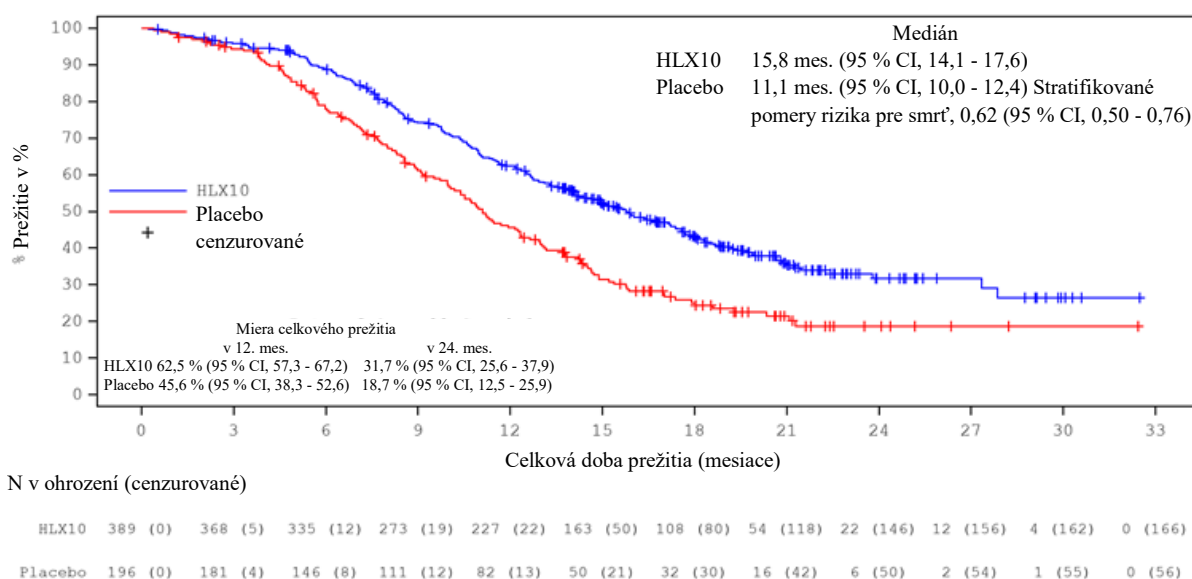
V čase ukončenia priebežnej analýzy 22. októbra 2021, keď bolo pozorovaných 66 % vopred definovaných udalostí OS (definovaných približne 226, skutočných 246 udalostí OS), mali pacienti medián sledovania prežitia 12,3 mesiaca. Výsledky OS, PFS a ORR z predbežnej analýzy sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Údaje o účinnosti pri primárnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov: 22. október 2021)

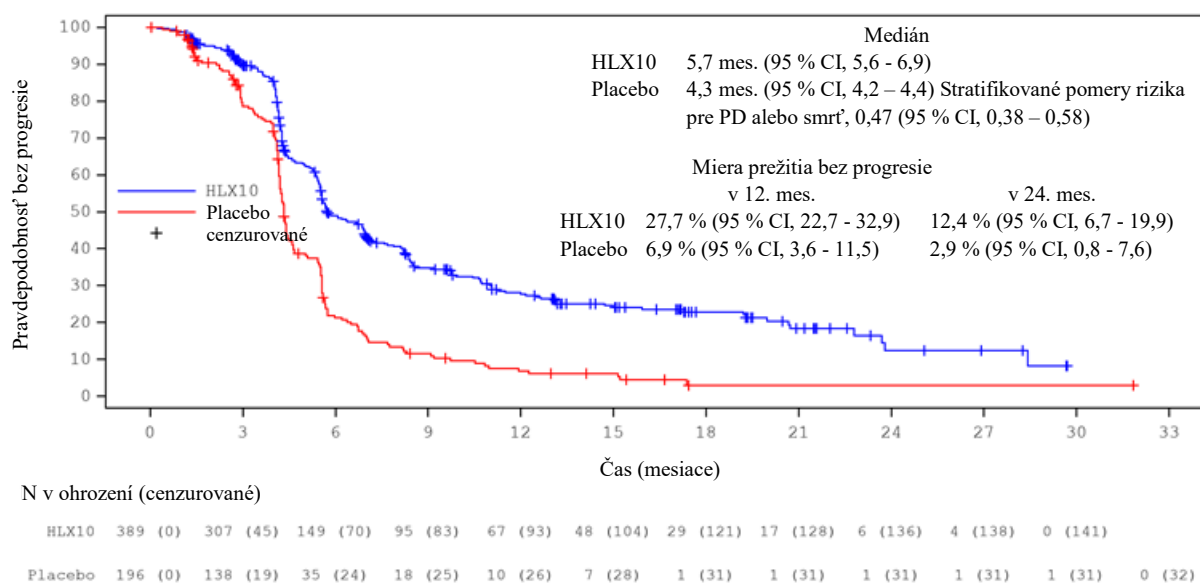
		Rameno A (Serplulimab + karboplatina + etopozid)	Rameno B (Placebo + karboplatina + etopozid)
Počet pacientov		389	196
Primárny koncový bod			
OS	Počet pacientov s udalosťami, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Medián OS (mesiace)	15,4	10,9
	Pomer rizika (95 % CI)	0,63 (0,49 – 0,82)	
	p-hodnota	< 0,001	
Sekundárne koncové body			
PFS -IRRC na RECIST 1.1	Medián PFS (mesiace)	5,7	4,3
	Pomer rizika (95 % CI)	0,48 (0,38 – 0,59)	
Potvrdené ORR	(%)	67,4%	58,7%
Priemerný DOR	Mesiace (95% CI)	5,8 (5,2 – 7,5)	4,1 (3,0 – 4,2)

Aktualizovaná analýza po odslepení s dlhším trvaním sledovania (medián: 19,7 mesiaca) bola vykonaná k dátumu ukončenia 13. júna 2022, keď bolo pozorovaných 100 % vopred definovaných udalostí OS (definovaných približne 342, skutočných 363 udalostí OS). Medián OS bol 15,8 mesiaca v skupine so serplulimabom a 11,1 mesiaca v skupine s placebom. Stratifikovaná HR (95 % CI) bola 0,62 (0,50, 0,76). Medián PFS podľa hodnotenia IRRC podľa RECIST 1.1 bol 5,7 mesiaca a 4,3 mesiaca, v uvedenom poradí, so stratifikovanou HR (95 % CI) 0,47 (0,38, 0,58). Výsledky konečnej analýzy účinnosti boli v súlade s primárnou analýzou. Kaplanove-Meierove krivky pre OS a PFS konečnej analýzy sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka OS v celkovej populácii pri aktualizovanej analýze (ITT) (dátum uzávierky údajov: 13. júna 2022)



Obrázok 2. Kaplan-Meierova krivka PFS (RECIST 1.1) podľa IRRC v celkovej populácii pri aktualizovanej analýze (ITT) (dátum uzávierky údajov: 13. júna 2022)



Imunogenita

Imunogenicitu serplulimabu bola hodnotená u 389 pacientov liečených serplulimabom v dávke 4,5 mg/kg Q3W v štúdiu ASTRUM-005. Sedem pacientov (1,8 %) bolo ADA pozitívnych pri ktorejkoľvek návšteve, z ktorých 6 pacientov (1,5 %) bolo pozitívnych na ADA z dôvodu liečby, definovaných ako aspoň jeden pozitívny výsledok na ADA po vstupnom vyšetrení.

V štúdiu eskalácie dávky a expanzie dávky HLX10-001 boli ADA pozorované u 13 zo 66 pacientov (19,7 %).

Neutralizujúce protilátky neboli pozorované v žiadnej z kľúčových štúdií. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz vplyvu ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť. Údaje sú však stále obmedzené.

Starší pacienti

V štúdií ASTRUM-005, z 389 pacientov v skupine so serplulimabom v celkovej populácii bolo 153 (39,3 %) vo veku ≥ 65 rokov. Medzi staršími pacientmi a mladšími pacientmi neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra upustila od povinnosti predložiť výsledky štúdií so serplulimabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri rakovine pľúc (malobunkový a nemalobunkový karcinóm pľúc) (pre informácie o použití v pediatrii pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika serplulimabu sa skúmala v populačnej farmakokinetickej (popPK) analýze, ktorá zahŕňala 1 144 pacientov s rakovinou pľúc (vrátane ES-SCLC) a iných solídnych typov rakoviny z 8 štúdií. Pacienti dostávali serplulimab intravenózne ako monoterapiu alebo kombinovanú liečbu v rozsahu dávok 0,3 až 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W a 400 mg Q4W. PK bol opísaný dvojkompartimentovým modelom s časovo závislým klírensom (CL). Interindividuálna variabilita (variačný koeficient, CV) základného CL a centrálného distribučného objemu (V_c) bola 25,8 % a 15,4 %. V štúdií ASTRUM-005 bola priemerná (CV) pozorovaná koncentrácia lieku v rovnovážnom stave (*trough concentration*) 62,5 µg/ml (36,3 %).

Absorpcia

Serplulimab sa podáva intravenóznou infúziou, a preto je okamžite a úplne biologicky dostupný. Iné spôsoby podávania neboli skúmané.

Distribúcia

Na základe analýzy popPK je distribučný objem serplulimabu približne 5,73 l.

Biotransformácia

Metabolická dráha serplulimabu nebola charakterizovaná. Očakáva sa, že serplulimab sa katabolizuje na malé peptidy a aminokyseliny všeobecnými procesmi degradácie proteínov.

Eliminácia

Na základe analýzy popPK je klírens serplulimabu (CL) po prvej dávke 0,225 l/deň. Klírens sa časom znižuje maximálne o 30,5 % (CV 26,3 %), pričom 106 dní trvá, kým sa dosiahne polovica maximálneho účinku. Polčas v rovnovážnom stave je približne 24,3 dňa.

Linearita/nelinearita

Serplulimab vykazoval lineárnu farmakokinetiku v rozsahu dávok od 0,3 do 10 mg/kg Q2W (vrátane plochých dávok 200 mg Q2W, 300 mg Q3W a 400 mg Q4W) po jednorazových aj viacnásobných dávkach.

Špeciálne populácie

Neuskutočnili sa žiadne špecializované štúdie na špeciálnych populáciách. Analýza popPK nenaznačila žiadny rozdiel v celkovom systémovej klírense serplulimabu na základe veku (23-83 rokov), rasy (n = 247 belochov a n = 895 Ázijcov) a skóre výkonnostného stavu podľa ECOG (0 alebo 1). Klírens serplulimabu sa zvyšoval so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou.

Porucha funkcie obličiek

Na základe analýzy popPK u pacientov s miernou (CRCL = 60 – 89 ml/min; n = 448), stredne závažnou (CRCL = 30 – 59 ml/min; n = 102) a závažnou (CRCL = 15 – 29 ml/min; n = 1) poruchou funkcie obličiek a normálnou funkciou obličiek (CRCL $\geq$ 90 ml/min, n = 591) sa nezistil žiadny vplyv kreatinínu alebo klírensu kreatinínu (CRCL) (Cockcroft-Gault) na CL serplulimabu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe analýzy popPK u pacientov s miernou (BIL $\leq$ ULN a AST $>$ ULN alebo BIL $>$ 1 až $1,5 \times$ ULN a akékoľvek AST; n = 176) a stredne závažnou (BIL $>$ $1,5$ až $3 \times$ ULN a akékoľvek AST; n = 2) poruchou funkcie pečene a normálnou (BIL $\leq$ ULN a AST $\leq$ ULN; n = 956) poruchou funkcie pečene nebol zistený žiadny vplyv ALT, AST alebo celkového bilirubínu na CL serplulimabu. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčanie dávkovania. Podávanie serplulimabu sa neskúmalo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (BIL $>$ $3 \times$ ULN a akékoľvek AST) (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita opakovanej dávky

V štúdiu toxicity opakovanej dávky na opiciach cynomolgus, ktorým sa dávka podávala až 31 týždňov, sa pri dávke 100 mg/kg pozoroval vysoký výskyt perivaskulárnej infiltrácie mononukleárných buniek v mozgovom choroidálnom plexe. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) v 31-týždňovej štúdiu toxicity bola 50 mg/kg/týždeň, čo spôsobilo expozíciu 36-násobne vyššiu (vypočítanú podľa AUC₀₋₁) ako expozícia u ľudí pri dávke 3 mg/kg každé dva týždne.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity sa neuskutočnili.

Predpokladá sa, že dráha PD-1/PD-L1 sa podieľa na udržiavaní tolerancie plodu počas celého tehotenstva. Na myšacích modeloch tehotenstva sa ukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 narúša toleranciu plodu a vedie k zvýšeniu straty plodu.

Dve monoklonálne protilátky proti PD-L1 sa hodnotili na opiciach cynomolgus z hľadiska reprodukčnej a vývojovej toxicity a ukázalo sa, že pri podávaní gravidným opiciam spôsobujú predčasný pôrod, stratu plodu a predčasné úmrtie novorodenca.

Potenciálne riziká podávania serplulimabu počas tehotenstva preto zahŕňajú zvýšenú mieru potratov alebo narodenia mŕtveho plodu. Na základe mechanizmu účinku môže expozícia plodu serplulimabu zvýšiť riziko vzniku porúch imunity alebo zmeny normálnej imunitnej odpovede a porúch súvisiacich s imunitou, ktoré boli hlásené u PD-1 knockoutovaných myší.

Genotoxicita a karcinogenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie genotoxického alebo karcinogénneho potenciálu serplulimabu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát kyseliny citrónovej
Citrát sodný (E331)
Chlorid sodný
Manitol (E421)
Polysorbát 80 (E433)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. HETRONIFLY sa nemá podávať súbežne s inými liekmi tou istou intravenóznou súpravou.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Zriedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po zriedení použiť okamžite. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky skladovania pred použitím zodpovedá používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Toto 24-hodinové uchovávanie môže zahŕňať až 6 hodín pri izbovej teplote (≤ 25 °C). Ak sú v chladničke, injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky sa musia pred použitím nechať ohriať na izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C-8 °C).

Nemrazte.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po zriedení lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentrátu v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou a kombinovaným uzáverom z hliníka a plastu obsahujúcich 100 mg serplulimabu.

Balenie po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava a podávanie

- Počas prípravy infúzie je potrebné zabezpečiť aseptické zaobchádzanie.
- Injekčnou liekovkou netraste.
- Injekčnú liekovku vytemperujte na izbovú teplotu (pri alebo pod 25 °C).
- Pred podaním sa má vizuálne skontrolovať prítomnosť častíc a zmena farby lieku. Koncentrát je bezfarebný až jemne žltý, číry až jemne opaleskujúci roztok. Ak spozorujete viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Potvrďte dávku lieku a vypočítajte požadovaný objem HETRONIFLY.

- Odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) zodpovedajúci objemu infúzneho lieku z cieľového intravenózneho vaku pomocou sterilnej injekčnej striekačky a zlikvidujte ho.
- Pomocou injekčnej striekačky odoberte požadovaný objem HETRONIFLY z injekčnej liekovky a vstreknite ho do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste pripravili zriedený roztok s konečnou koncentráciou od 1,0 do 8,0 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním.
- Infúzny roztok podávajte intravenózne pomocou sterilného, nepyrogénneho filtra s nízkou väzbou bielkovín s veľkosťou 0,2 až 5,0 µm in-line alebo prídavného filtra.
- Nastavte počiatočnú rýchlosť infúzie na 100 ml za hodinu (odporúča sa 25 kvapiek za minútu). Rýchlosť infúzie je možné upraviť v prípade reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.2). Ak nedôjde k žiadnej nežiaducej reakcii v prvej infúzii, trvanie následného podávania možno skrátiť na 30 minút (± 10 minút).
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po zriedení použiť okamžite. Zriedený roztok sa nesmie mraziť. Ak sa nepoužije okamžite, zriedený roztok sa môže skladovať 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Toto 24-hodinové uchovávanie môže zahŕňať až 6 hodín pri izbovej teplote (≤ 25 °C). Ak sú v chladničke, injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky sa musia pred použitím nechať ohriať na izbovú teplotu (pozri časť 6.3).
- Na konci infúzie sa infúzna hadička prepláchne roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) podľa bežného prevádzkového postupu nemocnice.
- Cez tú istú infúznú linku nepodávajte súčasne iné liečivá.
- Na zlepšenie výsledovateľnosti biologických liekov sa má v dokumentácii pacienta jasne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO DRŽITELIE ROZHODNUTIA

EU/1/24/1870/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvého autorizácie: 03 február 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
(Budova D) Blok 1
No. 1289 Yishan Road
okres Xuhui, Šanghaj
Čína

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

V tlačenej písomnej informácii pre používateľa lieku musí byť uvedené meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na osobitný a obmedzený lekársky predpis (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Pravidelné aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)

Požiadavky na predkladanie PSUR pre tento liek sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) podľa článku 107c(7) smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom webovom portáli o liekoch.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh (MAH) predloží prvý PSUR pre tento liek do 6 mesiacov od povolenia.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh (MAH) vykoná požadované farmakovigilančné činnosti a zásahy podrobne uvedené v odsúhlasenom RMP uvedenom v module 1.8.2 povolenia na uvedenie na trh a vo všetkých dohodnutých následných aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- Na žiadosť Európskej liekovej agentúry;
- Vždy, keď sa systém riadenia rizík zmení, najmä v dôsledku prijatia nových informácií, ktoré môžu viesť k významnej zmene profilu prínosu/rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého míľnika (v oblasti farmakovigilancie alebo minimalizácie rizík).

- **Ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ MAH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa HETRONIFLY uvádza na trh, dostali všetci pacienti/opatrovatelia, ktorí používajú HETRONIFLY, edukačný materiál pre pacientov.

- **Zloženie balíka s edukačným materiálom:**

- Súhrn charakteristických vlastností lieku/písomná informácia pre používateľa (budú poskytnuté dobrovoľne)
- Karta pacienta

- **Riziká, na ktoré sa vzťahuje edukačný materiál:**

- Nežiaduce reakcie podmienené imunitou
- Závažné reakcie na infúziu

Edukačný materiál obsahuje informácie o prejavoch a príznakoch nežiaducich reakcií súvisiacich s imunitou a reakcií súvisiacich s infúziou, ako aj usmernenia týkajúce sa dôležitosti monitorovania pacienta a klinického manažmentu týchto udalostí. Materiál bude distribuovaný príslušným HCP ako balík a pacienti dostanú svoje materiály prostredníctvom HCP.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

serplulimab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentrátu obsahuje 10 mg serplulimabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, citrát sodný, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, voda na injekcie.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

100 mg/10 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Netraste.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Nemrazte.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/24/1870/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Odôvodnenie nezahrnutia Braillovho písma sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

2D čiarový kód, ktorý obsahuje jedinečný identifikátor.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilný koncentrát

serplulimab
IV použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok serplulimab

▼ Tento liek podlieha ďalšiemu monitorovaniu. Umožní to rýchlu identifikáciu nových bezpečnostných informácií. Môžete pomôcť nahlásením akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť. Ako nahlásiť vedľajšie účinky nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby mali pri sebe kartu pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To zahŕňa všetky možné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri sekciu 4.

Čo je v tejto písomnej informácii pre používateľa

1. Čo je HETRONIFLY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný HETRONIFLY
3. Ako vám bude podaný HETRONIFLY
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať HETRONIFLY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je HETRONIFLY a na čo sa používa

HETRONIFLY je liek na liečbu nádorového ochorenia, ktorý obsahuje účinnú látku serplulimab. Ide o monoklonálnu protilátku, typ proteínu, ktorý je navrhnutý tak, aby rozpoznal a naviazal sa na špecifický cieľ v tele nazývaný receptor programovanej smrti-1 (PD-1), ktorý sa nachádza na povrchu T a B buniek (typy bielych krviniek, ktoré tvoria súčasť imunitného systému, prirodzenej obrany tela). Keď je PD-1 aktivovaný nádorovými bunkami, dokáže vypnúť aktivitu T buniek. Zablokovaním PD-1, HETRONIFLY zabraňuje tomu, aby vypínal vaše T bunky, čo pomáha vášmu imunitnému systému bojovať proti nádorovému ochoreniu.

HETRONIFLY sa používa na liečbu dospelých s typom nádorového ochorenia pľúc nazývaným malobunkový karcinóm pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC). Používa sa, keď sa nádorové ochorenie:

- rozšírilo v pľúcach (alebo do iných častí tela) a
- predtým neliečilo.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako HETRONIFLY účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

HETRONIFLY sa bude podávať v kombinácii s chemoterapiou. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu pre používateľa ku konkrétnej chemoterapii, ktorú môžete dostávať. V prípade akýchkoľvek otázok o týchto liekoch kontaktujte svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete HETRONIFLY

Nemali by ste dostať HETRONIFLY

Ak ste alergický na serplulimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku.

Ak si nie ste istý, či ste alergický, pred podaním HETRONIFLY sa poraďte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú HETRONIFLY, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda vlastné bunky),
- problémy s pečeňou,
- poškodenie obličiek,
- problémy s pľúcami alebo problémy s dýchaním,
- transplantovaný orgán,
- alergickú reakciu na iné lieky proti nádorovému ochoreniu, ktoré účinkujú rovnakým spôsobom (liečba monoklonálnymi protilátkami).

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom pred tým, než vám podajú HETRONIFLY.

Keď sa vám podáva HETRONIFLY, môžete mať niektoré závažné vedľajšie účinky (pozri časť 4).

Ak máte niektorý z nasledujúcich stavov, ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo ho navštívte. Váš lekár vám môže dať iné lieky, ktoré zabránia závažnejším komplikáciám a pomôžu zmierniť vaše príznaky. Váš lekár môže odložiť ďalšiu dávku HETRONIFLY alebo ukončiť vašu liečbu s HETRONIFLY.

Okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- zápal pľúc: príznaky môžu zahŕňať nový alebo zhoršujúci sa kašeľ, dýchavičnosť alebo bolesť na hrudníku
- zápal pečene a žlčových ciest: príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť alebo vracanie, pocit menšieho hladu, bolesť na pravej strane žalúdka, zožltnutie kože alebo očných bielok, ospalosť, tmavý moč alebo krvácanie alebo modriny, ktoré sa tvoria ľahšie ako zvyčajne
- zápal čriev: príznaky môžu zahŕňať hnačku alebo častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne, alebo čiernu, dechtovitú alebo lepkavú stolicu s krvou alebo hlienom, silnú bolesť alebo citlivosť žalúdka
- zápal obličiek: príznaky môžu zahŕňať zníženie množstva vylúčeného moču
- zápal kože: príznaky môžu zahŕňať vyrážku, svrbenie, kožné pľuzgieri alebo vredy v ústach alebo na iných vlhkých plochách
- zápal žliaz (najmä štítnej žľazy, nadobličiek, hypofýzy a pankreasu): príznaky môžu zahŕňať rýchly tep srdca, extrémnu únavu, priberanie alebo chudnutie, závraty alebo mdloby, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápchu, bolesti hlavy, ktoré neustupujú alebo nezvyčajné bolesti hlavy, bolesti brucha, nevoľnosť a vracanie
- cukrovka 1. typu: príznaky môžu zahŕňať vysokú hladinu cukru v krvi, pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšie močenie ako zvyčajne, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť alebo sladký zápach z vašich úst, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu
- reakcie súvisiace s infúziou: príznaky môžu zahŕňať zimnicu alebo triašku, svrbenie alebo vyrážku, sčervenanie, dýchavičnosť alebo sipot, závrat alebo horúčku
- zápal srdcového svalu: príznaky môžu zahŕňať bolesť na hrudníku, dýchavičnosť alebo nepravidelný srdcový tep
- zápal alebo problémy so svalmi: príznaky môžu zahŕňať bolesť svalov alebo svalovú slabosť alebo rýchlu únavu
- zápal mozgu (encefalitída): príznaky môžu zahŕňať záchvaty, bolesť hlavy, horúčku, zimnicu, vracanie, zmätenosť a problémy s pamäťou

- zápal očí, ktorý môže zahŕňať zmeny zraku
- nízky počet krvných doštičiek: príznaky môžu zahŕňať krvácanie (krvácanie z nosa alebo ďasien) a/alebo tvorbu modrín

Deti a dospievajúci

HETRONIFLY sa neodporúča osobám mladším ako 18 rokov. Nie sú totiž k dispozícii informácie o tom, ako dobre účinkuje v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a HETRONIFLY

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Patria sem rastlinné lieky a lieky bez lekárskeho predpisu.

Informujte svojho lekára, ak užívate iné lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém, napríklad deriváty kortizónu, ako je prednizón. Tieto lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým HETRONIFLY účinkuje. Po liečbe liekom HETRONIFLY, vám váš lekár môže podať deriváty kortizónu na zníženie možných vedľajších účinkov lieku HETRONIFLY. Deriváty kortizónu vám môžu byť podané aj pred podaním lieku HETRONIFLY v kombinácii s chemoterapiou na prevenciu a/alebo liečbu nevoľnosti, vracania a iných vedľajších účinkov spôsobených chemoterapiou.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že môžete byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

HETRONIFLY nesmiete používať, ak ste tehotná, pokiaľ vám to váš lekár výslovne neodporučí. HETRONIFLY môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Dojčenie

Nie je známe, či serplulimab prechádza do materského mlieka. Vy a váš lekár sa rozhodnete, či máte dojčiť po podaní serplulimabu.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

HETRONIFLY môže spôsobiť únavu a iné nežiaduce reakcie. Po podaní HETRONIFLY nešoférujte ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že sa cítite dobre.

HETRONIFLY obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 22,5 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej 10 ml injekčnej liekovke. To zodpovedá 1,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelého.

3. Ako užívať HETRONIFLY

HETRONIFLY vám bude podaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

Odporúčaná dávka je 4,5 mg na kg telesnej hmotnosti každé 3 týždne.

Váš lekár vám podá HETRONIFLY infúziou (kvapkaním) do žily. Prvá infúzia sa podáva počas približne 1 hodiny. Ďalšie infúzie sa podávajú počas 30 minút.

Ak dostanete viac HETRONIFLY ako by ste mali

Neexistujú žiadne informácie o predávkovaní serplulimabom. Tento liek vám podáva skúsený odborník. Pravdepodobnosť predávkovania je nízka. V prípade predávkovania budete starostlivo sledovaný kvôli prejavom alebo príznakom nežiaducich reakcií. Váš lekár začne vhodnú liečbu.

Ak zabudnete termín, počas ktorého máte dostať HETRONIFLY

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku. Ak zmeškáte termín, ihneď kontaktujte svojho lekára, aby vám termín preplánoval.

Ak prestanete dostávať HETRONIFLY

Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku. Neprerušujte liečbu HETRONIFLY, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Všímajte si dôležité príznaky zápalu.

HETRONIFLY pôsobí na váš imunitný systém a môže spôsobiť zápal v niektorých častiach vášho tela. To môže vážne poškodiť váš organizmus. Niektoré zápalové stavy môžu byť život ohrožujúce a potrebujú liečbu alebo ukončenie liečby liekom HETRONIFLY (pozri časť 2).

Závažné vedľajšie účinky.

Okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom, ak spozorujete niektorý z nasledovných závažných príznakov. Môžu byť príznakmi závažného prípadne smrteľného stavu. Okamžité vyhľadanie lekárskeho ošetrovania môže pomôcť zabrániť tomu, aby sa tieto problémy stali závažnejšími.

- zápal pľúc (časté): príznaky môžu zahŕňať nový alebo zhoršujúci sa kašeľ, dýchavičnosť alebo bolesť na hrudníku
- zápal pečene a žlčových ciest (časté): príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť alebo vracanie, pocit menšieho hladu, bolesť na pravej strane žalúdka, zožltnutie kože alebo očných bielok, ospalosť, tmavý moč alebo krvácanie alebo modriny, ktoré sa tvoria ľahšie ako zvyčajne
- zápal čriev (menej časté): príznaky môžu zahŕňať hnačku alebo častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne, alebo čiernu, dechtovitú alebo lepkavú stolicu s krvou alebo hlienom, silnú bolesť alebo citlivosť žalúdka
- zápal pankreasu (menej časté): príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie
- zápal srdcového svalu (menej časté): príznaky môžu zahŕňať bolesť na hrudníku, dýchavičnosť alebo nepravidelný srdcový tep

Ďalšie vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách u pacientov dostávajúcich HETRONIFLY v kombinácii s chemoterapiou:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia pľúc (pneumónia)
- zníženie počtu bielych krviniek (leukocytov, neutrofilov, lymfocytov), červených krviniek (anémia) alebo krvných doštičiek (trombocytopenia)
- znížená činnosť štítnej žľazy (môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti) alebo nadmerná činnosť štítnej žľazy
- krvné testy ukazujúce vysoké hladiny glukózy (hyperglykémia alebo cukrovka (diabetes mellitus))
- krvné testy ukazujúce vysoké hladiny kyseliny močovej (hyperurikémia) alebo lipidov (hyperlipidémia)
- krvné testy ukazujúce abnormálne hladiny elektrolytov (draslík, sodík, vápnik, horčík, fosfát alebo chlorid)
- krvné testy ukazujúce nízke hladiny bielkovín (hypoproteinémia)
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom
- abnormálny srdcový rytmus
- kašeľ

- nevoľnosť
- zápcha
- bolesť brucha
- hnačka
- vracanie
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi (alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, gama-glutamyltransferáza)
- vyrážka
- strata vlasov
- bolesť svalov a kostí
- horúčka
- slabosť
- zvýšené hladiny alkalické fosfatázy v krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia močových ciest
- infekcia horných dýchacích ciest
- abnormálny test koagulačnej funkcie
- reakcia súvisiaca s infúziou
- zápal štítnej žľazy, abnormálny test funkcie štítnej žľazy
- chudnutie
- nízka hladina cukru v krvi
- poškodenie periférneho nervového systému spôsobujúce necitlivosť, závrat, bolesť hlavy, poruchu citlivosti (parestézia)
- pravidelný srdcový rytmus, pri ktorom srdce bije rýchlejšie ako normálne, pomalý srdcový tep, poruchy vodivosti, srdcové zlyhanie, zvýšená hladina látok v mozgu (natriuretický peptid), čo môže byť prejavom srdcového zlyhania
- vysoký krvný tlak, zápal krvných ciev
- zápal sliznice úst, poruchy trávenia, ťažkosti s prehĺtaním, abdominálna distenzia, gastrointestinálna porucha
- zvýšený bilirubín v krvi (produkt rozpadu hemoglobínu)
- svrbenie, zápal kože, nadmerné potenie
- bolesť kĺbov (artralgia), bolesť rúk alebo nôh, svalové a kostrové ťažkosti
- glukóza v moči, prítomná bielkovina v moči, pozitívne červené alebo biele krvinky v moči, poškodenie obličiek
- zvýšená hladina močoviny alebo kreatinínu v krvi
- pocit únavy, celkový pocit nepohodlia, opuch
- zvýšená hladina markera nekrózy myokardu (troponín), myoglobínu alebo kreatínfosfokinázy v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závažná infekcia, infekcia kože, infekcia čreva, infekcia pier, infekcia mozgu a mozgového obalu spôsobená vírusom herpes simplex
- zápal lymfatických uzlín
- anafylaktická reakcia
- znížená sekrécia hormónov produkovaných nadobličkami, iná porucha štítnej žľazy, hyperaktívna činnosť nadobličiek, zápal hypofýzy umiestnenej v spodnej časti mozgu
- abnormálny lipoproteín v krvi
- zápal mozgu, neurotoxická nevoľnosť pri pohybe, motorická dysfunkcia
- rozmazané videnie
- ochorenie srdcového svalu, zníženie prietoku krvi do srdcového svalu (ischémia myokardu), ischémia tkaniva myokardu, hromadenie tekutiny v osrdcovníku, zvýšená hladina markera nekrózy myokardu
- sucho v ústach, zápal žalúdka, krvácanie z ďasien
- zhrubnutá, niekedy šupinatá koža, zmeny farby kože, suchá koža

- autozápal svalov (autoimunitná myozitída), zápal kĺbu
- zimnica

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené s neznámou frekvenciou (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zápal svalov (myozitída)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať HETRONIFLY

Uchovávajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a štítku liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň daného mesiaca.

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C).

Nemrazte.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po zriedení sa má liek použiť okamžite. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť. Ak sa nepoužije okamžite, zriedený roztok je preukázateľne stabilný 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C), čo môže zahŕňať až 6 hodín pri izbovej teplote (25 °C alebo menej).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné častice.

Nevyhadzujte žiadne lieky do vodovodného odpadu alebo domového odpadu. Váš zdravotnícky pracovník zlikviduje všetky lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo HETRONIFLY obsahuje

Liečivo je serplulimab.

Každý ml koncentráту obsahuje 10 mg serplulimabu. Jedna injekčná liekovka s objemom 10 ml obsahuje 100 mg serplulimabu.

Ďalšie zložky sú monohydrát kyseliny citrónovej, citrát sodný, chlorid sodný (pozri časť 2: HETRONIFLY obsahuje sodík), manitol, polysorbát 80, vodu na injekcie.

Ako vyzerá HETRONIFLY a obsah balenia

HETRONIFLY je koncentrát na intravenóznú infúziu, ktorý sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou. Injekčná liekovka obsahuje 10 mg/ml serplulimabu. Koncentrát je bezfarebná až slabo žltá, číra až mierne opaleskujúca kvapalina. Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy revidovaná v

Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry:
<https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia pre používateľa je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej liekovej agentúry.

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie infúzie

Počas prípravy infúzie je potrebné zabezpečiť aseptické zaobchádzanie.

- Injekčnou liekovkou netraste.
- Injekčnú liekovku vytemperujte na izbovú teplotu (pri alebo pod 25 °C).
- Pred podaním sa má vizuálne skontrolovať prítomnosť častíc a zmena farby lieku. Koncentrát je bezfarebný až jemne žltý, číry až jemne opaleskujúci roztok. Ak spozorujete viditeľnú časticu, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Potvrďte dávku lieku a vypočítajte požadovaný objem HETRONIFLY.
- Odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) zodpovedajúci objemu infúzneho lieku z cieľového intravenózneho vaku pomocou sterilnej injekčnej striekačky a zlikvidujte ho.
- Pomocou injekčnej striekačky odoberte požadovaný objem HETRONIFLY z injekčnej liekovky a vstreknite ho do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste pripravili zriedený roztok s konečnou koncentráciou od 1,0 do 8,0 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním.
- Infúzny roztok podávajte intravenózne pomocou sterilného, nepyrogénného filtra s nízkou väzbou bielkovín s veľkosťou 0,2 až 5,0 µm in-line alebo prídavného filtra.
- Nastavte počiatočnú rýchlosť infúzie na 100 ml za hodinu (odporúča sa 25 kvapiek za minútu). Rýchlosť infúzie je možné upraviť v prípade reakcií súvisiacich s infúziou. Ak nedôjde k žiadnej nežiaducej reakcii v prvej infúzii, trvanie následného podávania možno skrátiť na 30 minút (±10 minút).
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po zriedení použiť okamžite. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť. Ak sa nepoužije okamžite, zriedený roztok sa môže skladovať 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Toto 24-hodinové uchovávanie môže zahŕňať až 6 hodín pri izbovej teplote (≤25 °C). Ak sú v chladničke, injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky sa musia pred použitím nechať ohriať na izbovú teplotu.

- Na konci infúzie sa infúzna hadička prepláchnie roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) podľa bežného prevádzkového postupu nemocnice.
- Cez tú istú infúznú linku nepodávajte súčasne iné liečivá.
- Na zlepšenie výsledovateľnosti biologických liekov sa má v dokumentácii pacienta jasne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.