

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg serplulimaba.
Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 100 mg serplulimaba.

Serplulimab je humanizirano protitelo (izotip IgG4/kapa s stabilizacijsko spremembo zaporedja v predelu tečaja), proizvedeno v ovarijskih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 10-ml viala vsebuje 0,98 mmol (22,5 mg) natrija in 2,0 mg polisorbata 80 (E 433).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Brezbarvna do rahlo rumena, bistra do rahlo opalescentna raztopina, pH 5,2–5,8, osmolalnost približno 280–340 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo HETRONIFLY je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z obsežnim drobnoceličnim pljučnim rakom (extensive-stage small cell lung cancer - ES-SCLC).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 4,5 mg/kg telesne mase serplulimaba vsake 3 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Zakasnitev odmerka ali prekinitev (glejte tudi poglavje 4.4)

Povečanje ali zmanjšanje odmerka zdravila HETRONIFLY ni priporočljivo. Glede na individualno varnost in prenašanje bo morda potrebno zadržanje ali prekinitev odmerka. Sprejemljivo je zadrževanje odmerka do 12 tednov zaradi prenašanja (glejte poglavje 4.4).

Priporočeno obvladovanje imunske posredovanih neželenih učinkov je opisano v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočene spremembe zdravljenja

Neželeni učinki	Resnost	Sprememba zdravljenja[#]
Imunsko posredovana pljučna bolezen	Stopnja 2	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne popravijo ali se izboljšajo na stopnjo 1
	Stopnja 3 ali 4 ali ponavljajoča se stopnja 2	Trajno prekinite
Imunsko posredovani kolitis	Stopnja 2 ali 3	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne popravijo ali se izboljšajo na stopnjo 1
	Stopnja 4 ali ponavljajoča se stopnja 3	Trajno prekinite
Imunsko posredovani hepatitis	Stopnja 2 z AST ali ALT > 3- do 5-kratno ZMN ali skupnim bilirubinom > 1,5- do 3-kratno ZMN	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne popravijo ali se izboljšajo na stopnjo 1
	Stopnja 3 ali 4 z AST ali ALT > 5-kratno ZMN ali skupnim bilirubinom > 3-kratno ZMN [†]	Trajno prekinite
Imunsko posredovani nefritis in ledvična insuficienca	Zvišanje serumskega kreatinina stopnje 2	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne popravijo ali se izboljšajo na stopnjo 1
	Zvišanje serumskega kreatinina stopnje 3 ali 4	Trajno prekinite
Imunsko posredovane endokrinopatije	Simptomatske Hipotiroidizem stopnje 2 ali 3 Hipertiroidizem stopnje 2 ali 3 Hipofizitis stopnje 2 ali 3 Insuficienca nadledvične žleze stopnje 2 Hiperglikemija stopnje 3 ali sladkorna bolezen tipa 1	Zadržite, dokler simptomi ne izginejo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano. Zdravljenje je treba nadaljevati ob prisotnosti hormonskega nadomestnega zdravljenja, dokler simptomi niso prisotni
	Hipotiroidizem stopnje 4 Hipertiroidizem stopnje 4 Hipofizitis stopnje 4 Insuficienca nadledvične žleze stopnje 3 ali 4 Hiperglikemija stopnje 4	Trajno prekinite
Imunsko posredovane kožne reakcije	Stopnja 3	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne popravijo ali se izboljšajo na stopnjo 1
	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) stopnje 4	Trajno prekinite
Drugi imunsko posredovani neželeni učinki	Zvišanje serumske amilaze ali lipaze stopnje 3 ali 4 Pankreatitis stopnje 2 ali 3 Miokarditis stopnje 2* Prvi pojav drugih imunsko posredovanih neželenih učinkov stopnje 2 ali 3 Zmanjšano število trombocitov (trombocitopenija) ali število belih krvnih celic stopnje 3	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne popravijo ali se izboljšajo na stopnjo 1
	Pankreatitis stopnje 4 ali ponavljajoči se pankreatitis katere koli stopnje Miokarditis stopnje 3 ali 4 Encefalitis stopnje 3 ali 4	Trajno prekinite

Neželeni učinki	Resnost	Sprememba zdravljenja [#]
	Prvi pojav drugih imunsko posredovanih neželenih učinkov stopnje 4 Zmanjšano število trombocitov (trombocitopenija) ali število belih krvnih celic stopnje 4 ali ponavljajoče se stopnje 3	
Reakcije, povezane z infuzijo	Stopnja 2	Zmanjšajte hitrost infundiranja na polovico ali prekinite. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko je dogodek odpravljen
	Stopnja 3 ali 4	Trajno prekinite

Opomba: Stopnje toksičnosti so v skladu s skupnimi terminološkimi merili Nacionalnega inštituta za raka za neželene dogodke različice 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 - NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Zdravljenje s serplulimabom je treba trajno prekiniti za kateri koli imunsko posredovani neželeni učinek stopnje 3, ki se ponovi, in za kateri koli imunsko posredovani neželeni učinek stopnje 4, razen pri endokrinopatijah, ki jih nadzorujemo z nadomestnimi hormoni (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

[†]: ALT, alanin aminotransferaza; AST, aspartat aminotransferaza; ZMN, zgornja meja normale.

^{*}: Varnost ponovnega zdravljenja s serplulimabom pri bolnikih, ki so imeli imunsko posredovani miokarditis, ni jasna.

Posebna populacija

Starejši

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.1 in poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (CRCL = 60–89 ml/min) ali zmerno (CRCL = 30–59 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Podatkov je premalo in priporočila za odmerjanje ni mogoče dati pri bolnikih s hudo (CRCL=15–29 ml/min) ledvično okvaro (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (bilirubin $\leq$ ZMN in AST $>$ ZMN ali bilirubin > 1 do $1,5 \times$ ZMN in katera koli AST) okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Podatkov o bolnikih z zmernimi (bilirubin $> 1,5$ do $3 \times$ ZMN in kateri koli AST) jetrnimi okvarami je premalo, podatkov o hudih (bilirubin $> 3 \times$ ZMN in kateri koli AST) jetrnih okvarah pa ni na voljo. Za bolnike z zmernimi ali hudimi jetrnimi okvarami ni mogoče dati priporočila o odmerku (glejte poglavje 5.2)

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji se serplulimaba ne uporablja za indikacijo drobnoceličnega pljučnega raka .

Način uporabe

Zdravilo HETRONIFLY je namenjeno intravenski uporabi.

Začetno hitrost infundiranja je treba nastaviti na 100 ml na uro. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenaša, se lahko vse naslednje infuzije skrajšajo na 30 minut (± 10 minut).

Pri uporabi v kombinaciji s kemoterapijo je treba najprej uporabiti zdravilo HETRONIFLY, nato pa še isti dan kemoterapijo. Za vsako infuzijo uporabite ločene infuzijske vrečke.

Zdravila HETRONIFLY ne smete dajati kot intravensko potisno ali bolusno injekcijo.

Celoten zahtevani odmerek zdravila HETRONIFLY je treba razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 6.6).

Za navodila o redčenju in ravnanju z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil, je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunsko posredovani neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so se pojavili imunsko posredovani neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Večina imunsko posredovanih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, je bila reverzibilna in so jih obvladali s prekinitvijo zdravljenja, dajanjem kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo (glejte poglavje 4.2). Imunsko posredovani neželeni učinki so se pojavili tudi do 3,6 meseca po zadnjem odmerku. Imunsko posredovani neželeni učinki, ki prizadenejo več kot en telesni sistem, se lahko pojavijo hkrati.

Za domnevne imunsko posredovane neželene učinke je treba zagotoviti ustrezno oceno za potrditev etiologije ali izključitev drugih vzrokov. Glede na resnost neželenega učinka je treba zdravljenje prekiniti in dati kortikosteroid. Pri večini neželenih učinkov stopnje 2 in nekaterih specifičnih imunsko posredovanih neželenih učinkih stopnje 3 ali 4 je treba dajanje prekiniti do okrevanja ali izboljšanja na stopnjo 1. Zdravljenje s serplulimabom je treba trajno prekiniti zaradi kakršnih koli neželenih učinkov stopnje 4 in nekaterih specifičnih imunsko posredovanih neželenih učinkov stopnje 3. Za imunsko posredovane neželene učinke stopnje 3, 4 in nekatere specifične imunsko posredovane neželene učinke stopnje 2 (npr. imunsko posredovani pnevmonitis, imunsko posredovani miokarditis) je treba uporabiti kortikosteroid (1–2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila) in drugo simptomatsko zdravljenje v skladu s kliničnimi simptomi do okrevanja ali izboljšanja na stopnjo 1. Po izboljšanju na stopnjo ≤ 1 je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroidov in nadaljevati vsaj 1 mesec. Hitro zmanjševanje lahko povzroči poslabšanje ali ponovitev neželenega učinka. Nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje (npr. infliksimab) je treba dodati, če kljub uporabi kortikosteroidov pride do poslabšanja ali se stanje ne izboljša.

Imunsko posredovana pljučna bolezen

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo HETRONIFLY, so poročali o imunsko posredovanem pnevmonitisu, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko posredovanega pnevmonitisa, kot so radiografske spremembe (npr. žariščna motnost brušenega stekla, neenakomerni filtrati), dispneja in hipoksija. Sum na imunsko posredovani pnevmonitis je treba potrditi z radiografskim slikanjem in izključiti druge vzroke. Za prilagoditev zdravljenja glejte poglavje 4.2.

Imunsko posredovani kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o imunsko posredovanem kolitisu, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko posredovanega kolitisa, kot so bolečine v trebuhu, driska, sluz ali kri v blatu. Izključiti je treba okužbe in druge etiologije, posredovane z boleznijo. Za prilagoditev zdravljenja glejte poglavje 4.2. Upoštevati je treba možno tveganje za perforacijo prebavil in jo po potrebi potrditi z radiografskim slikanjem in/ali endoskopijo.

Imunsko posredovani hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o imunsko posredovanem hepatitisu, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba redno (vsak mesec) spremljati spremembe v delovanju jeter ter klinične znake in simptome imunsko posredovanega hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti transaminaz in skupnega bilirubina. Izključiti je treba okužbe in druge etiologije, povezane z boleznijo. Če pride do imunsko posredovanega hepatitisa, je treba povečati pogostnost testov delovanja jeter. Za prilagoditev zdravljenja glejte poglavje 4.2.

Imunsko posredovani nefritis in ledvična insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o imunsko posredovanem nefritisu in ledvični insuficienci (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba redno (vsak mesec) spremljati spremembe v delovanju ledvic ter klinične znake in simptome imunsko posredovanega nefritisa in ledvične insuficienice. Če pride do imunsko posredovanega nefritisa, je treba povečati pogostnost testov delovanja ledvic. Večina bolnikov ima asimptomatsko zvišanje serumskega kreatinina. Izključiti je treba etiologije, povezane z boleznijo. Za prilagoditev zdravljenja glejte poglavje 4.2.

Imunsko posredovane endokrinopatije

Bolezni ščitnice

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o boleznih ščitnice, vključno s hipertiroidizmom, hipotiroidizmom in tiroiditisom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede sprememb delovanja ščitnice ter kliničnih znakov in simptomov bolezni ščitnice. Pri simptomatskem hipotiroidizmu stopnje 2 ali 3 je treba serplulimab prekiniti in po potrebi uvesti nadomestno zdravljenje s ščitničnim hormonom. Pri simptomatskem hipertiroidizmu stopnje 2 ali 3 je treba serplulimab prekiniti in po potrebi uvesti antitiroidno zdravilo. Če obstaja sum na akutno vnetje ščitnice, je treba uporabo serplulimaba prekiniti in uvesti hormonsko zdravljenje. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko so simptomi hipotiroidizma ali hipertiroidizma obvladani in se izboljša delovanje ščitnice. Pri življenjsko ogrožajočem hipertiroidizmu ali hipotiroidizmu je treba uporabo serplulimaba trajno prekiniti. Delovanje ščitnice je treba nenehno spremljati, da se zagotovi ustrezno nadomeščanje hormonov (glejte poglavje 4.2).

Motnje hipofize

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o hipofizitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hipofizitisa ter izključiti druge vzroke. Pri simptomatskem hipofizitisu stopnje 2 ali 3 je treba serplulimab prekiniti in po potrebi uvesti nadomestno zdravljenje s hormonom. Če obstaja sum na akutni hipofizitis, je treba uvesti kortikosteroide. Pri življenjsko ogrožajočem hipofizitisu stopnje 4 je treba uporabo serplulimaba trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Insuficienca nadledvične žleze

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o insuficienci nadledvične žleze (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ter izključiti druge vzroke. Pri insuficienci nadledvične žleze stopnje 2 je treba uporabo serplulimaba prekiniti in po potrebi uvesti nadomestno zdravljenje s hormonom. Pri življenjsko ogrožajoči insuficienci nadledvične žleze stopnje 3 ali 4 je treba serplulimab trajno ukiniti. Delovanje nadledvične žleze in ravni hormonov je treba nenehno spremljati, da se zagotovi ustrezno nadomeščanje hormonov (glejte poglavje 4.2).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o hiperglikemiji ali sladkorni bolezni tipa 1 (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede ravni glukoze v krvi ter s tem povezanih kliničnih znakov in simptomov. Po potrebi je treba uvesti nadomestno zdravljenje z inzulinom. Pri sladkorni bolezni tipa 1 s slabo urejenostjo glukoze v krvi je treba uporabo serplulimaba opustiti in uvesti nadomestno zdravljenje z inzulinom, dokler se simptomi ne izboljšajo. Pri življenjsko ogrožajoči sladkorni bolezni tipa 1 stopnje 4 je treba serplulimab trajno ukiniti. Raven glukoze v krvi je treba stalno spremljati, da se zagotovi ustrezno nadomeščanje inzulina (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovane kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o imunsko posredovanih kožnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Pri izpuščaju stopnje 1 ali 2 je mogoče nadaljevati s serplulimabom in uvesti simptomatsko zdravljenje ali lokalno zdravljenje s kortikosteroidi. Pri izpuščaju stopnje 3 je treba uporabo serplulimaba opustiti in uvesti simptomatsko zdravljenje ali lokalno zdravljenje s kortikosteroidi. Pri izpuščaju stopnje 4, Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) ali toksični epidermalni nekrolizi (TEN) je treba serplulimab trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani pankreatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o imunsko posredovanem pankreatitisu, vključno s povečanimi koncentracijami amilaze in lipaze v serumu ter s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede sprememb serumske lipaze in amilaze (na začetku zdravljenja, občasno med zdravljenjem in kot je indicirano na podlagi klinične ocene) ter kliničnih znakov in simptomov pankreatitisa. Pri zvišanju ravni amilaze ali lipaze v serumu stopnje 3 ali 4 in pankreatitisu stopnje 2 ali 3 je treba uporabo serplulimaba opustiti. Pri pankreatitisu stopnje 4 ali ponavljajočem se pankreatitisu katere koli stopnje je treba zdravljenje s serplulimabom trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o imunsko posredovanem miokarditisu, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov miokarditisa. Sum na imunsko posredovan miokarditis je treba potrditi s preiskavami miokardnih encimov in izključiti druge vzroke. Pri miokarditisu stopnje 2 je treba uporabo serplulimaba opustiti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja s serplulimabom pri bolnikih, ki so predhodno imeli imunsko posredovani miokarditis, ni jasna. Pred ponovno uvedbo serplulimaba pri bolnikih s predhodnim miokarditisom stopnje 2 je priporočljiva multidisciplinarna razprava, odločitev pa mora temeljiti na različnih kliničnih dejavnikih, vključno s stopnjo okrevanja srca, onkološkim odzivom na zdravljenje, razpoložljivostjo alternativnih onkoloških zdravljenj in prognozo. Pri miokarditisu stopnje 3 ali 4 je treba serplulimab trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Ko je diagnoza miokarditisa potrjena, je treba uporabo serplulimaba prekiniti ali trajno ukiniti. Miokardne encime in delovanje srca je treba skrbno spremljati glede miokarditisa katere koli stopnje (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani uveitis

Če se hkrati pojavijo uveitis in drugi imunsko posredovani neželeni učinki, kot je sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, je treba dati sistemske kortikosteroide za preprečitev trajne slepote.

Drugi imunsko posredovani neželeni učinki

Glede na mehanizem delovanja serplulimaba se lahko pojavijo drugi možni imunsko posredovani neželeni učinki. Pri bolnikih, zdravljenih s serplulimabom v kliničnih preskušanjih glede na odmerke in vrste tumorjev, so opazili druge smrtno in življenjsko ogrožajoče in imunsko posredovane neželene učinke: trombocitopenijo, akutni koronarni sindrom, miokardni infarkt in imunsko posredovani encefalitis (glejte poglavje 4.8).

Pri drugih domnevnih imunsko posredovanih neželenih učinkih je treba opraviti ustrezno oceno, da se potrdi etiologija in izključijo drugi vzroki. Glede na resnost neželenih učinkov je treba uporabo serplulimaba prekiniti pri imunsko posredovanih neželenih učinkih stopnje 2 ali 3, ki se pojavijo prvič. Pri ponavljajočih se imunsko posredovanih neželenih učinkih stopnje 3 (razen endokrinopatij) in imunsko posredovanih neželenih učinkih stopnje 4 je treba serplulimab trajno ukiniti. Kortikosteroide je mogoče uvesti, če je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Reakcije, povezane z infuzijo

Pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov reakcij, povezanih z infuzijo. Bolniki z reakcijami stopnje 1, povezanimi z infuzijo, lahko nadaljujejo z odmerjanjem pod skrbnim spremljanjem. Pri bolnikih z reakcijami stopnje 2, povezanimi z infuzijo, je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali pa zdravljenje prekiniti. V poštev pridejo antipiretiki in antihistaminiki. Zdravljenje s serplulimabom se lahko nadaljuje pod skrbnim spremljanjem, ko so reakcije stopnje 2, povezane z infuzijo, nadzorovane. Pri reakcijah stopnje ≥ 3 , povezanih z infuzijo, je treba infundiranje takoj ustaviti, zdravljenje trajno prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Bolniki, izključeni iz kliničnih preskušanj

Bolniki z naslednjimi stanji so bili izključeni iz kliničnih preskušanj: anamneza aktivne ali predhodne dokumentirane avtoimunske bolezni, bolniki z aktivno tuberkulozo ali hepatitisom B ali C ali okužbo s HIV ali bolniki, ki so prejeli živo oslajeno cepivo v 28 dneh pred dajanjem serplulimaba, bolniki s katero koli aktivno okužbo, ki zahteva sistemsko antiinfektivno zdravljenje v 14 dneh pred prvim odmerkom, anamneza pnevmonitisa ali intersticijske pljučne bolezni, bolniki z aktivnimi metastazami v možganih, anamneza pomembne kardiovaskularne bolezni (npr. miokardni infarkt v pol leta), anamneza preobčutljivosti na drugo monoklonsko protitelo, sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred prejemom serplulimaba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,98 mmol (ali 22,5 mg) natrija na 10-ml vialo, kar ustreza 1,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 2,0 mg polisorbata 80 (E 433) v eni 10-ml viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Za navodila glede redčenja in ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Kartica bolnika

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja s serplulimabom. Bolnik bo ob vsakem receptu prejel kartico bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso bile izvedene. Ker se monoklonska protitelesa ne presnavljajo z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi encimi za presnovo zdravil, ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov s sočasno uporabljenimi zdravili vplivala na farmakokinetiko zdravila HETRONIFLY.

Izogibati se je treba uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred začetkom jemanja serplulimaba, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost. Vendar pa se sistemski kortikosteroidi ali drugi imunosupresivi lahko uporabljajo za zdravljenje imunske posredovanih neželenih učinkov po začetku zdravljenja s serplulimabom (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku serplulimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi serplulimaba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale, da zaviranje poti PD-1 povzroči embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Znano je, da človeški IgG prehaja skozi placentno pregrado, serplulimab pa je IgG4, zato obstaja možnost, da se prenese z matere na razvijajoči se plod. Serplulimab ni priporočen med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se serplulimab izloča v materino mleko. Znano je, da se človeški IgG v prvih dneh po rojstvu izločajo v materino mleko, ki se zmanjšajo na nizke koncentracije; posledično v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka. Nato se lahko serplulimab uporablja med dojenjem, če je klinično potrebno.

Plodnost

Študije za oceno plodnosti niso bile izvedene. Zato učinek serplulimaba na plodnost moških in žensk ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Serplulimab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot je utrujenost (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler niso prepričani, da serplulimab nanje ne vpliva škodljivo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost serplulimaba v kombinaciji s kemoterapijo temelji na podatkih pri 389 bolnikih z ES-SCLC. Najpogostejši neželeni učinki so bili nevtropenija (82,8 %), levkopenija (74,0 %), anemija (72,8 %), trombocitopenija (56,0 %), alopecija (54,2 %), navzea (36,2 %), hiperlipidemija (32,1 %), zmanjšan apetit (28,3 %), hipoproteinemija (25,4 %) in hiponatriemija (25,4 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili nevtropenija (65,3 %), levkopenija (33,7 %), trombocitopenija (23,1 %), anemija (19,8 %), hiponatriemija (10,0 %) in limfopenija (5,1 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili trombocitopenija (9,3 %), nevtropenija (7,7 %), levkopenija (6,7 %), pljučnica (3,3 %) in hiperglikemija ali sladkorna bolezen tipa 1 (2,3 %).

Najpogostejši imunsko posredovani neželeni učinki so bili hipotiroidizem (13,1 %), hipertiroidizem (10,8 %), imunsko posredovane kožne reakcije (7,5 %), nenormalno delovanje jeter (4,1 %), imunsko posredovana pljučna bolezen (3,1 %), anemija (2,8 %), slabo počutje (2,1 %), hiperglikemija ali sladkorna bolezen tipa 1 (1,8 %), imunsko posredovani kolitis (1,8 %) in zmanjšano število trombocitov (1,5 %).

Serplulimab je bil zaradi neželenih učinkov ukinjen pri 5,4 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnem preskušanju in po trženju, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti (glejte preglednico 2). Če ni drugače navedeno, pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih učinkov vseh vzrokov, ugotovljenih v preskušanju ASTRUM-005, v katerem je bilo 389 bolnikov izpostavljenih kombinaciji serplulimaba s kemoterapijo v povprečnem trajanju 22 tednov. Za informacije o glavnih značilnostih udeležencev v glavnem v ključnem preskušanju glejte poglavje 5.1.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom HETRONIFLY* v preskušanju ASTRUM-005

	Serplulimab s karboplatinom in etopozidom
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	pljučnica ^a
Pogosti	okužba sečil ^b , okužba dihal ^c
Občasni	septični šok, okužba kože, infekcijski enteritis, okužba ustnic, herpetični meningoencefalitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija
Pogosti	nenormalen test koagulacijske funkcije ^d , granulocitopenija
Občasni	limfadenitis
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	reakcije, povezane z infuzijo ^e
Občasni	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti	hipotiroidizem ^f , hipertiroidizem, hiperglikemija ali sladkorna bolezen tipa 1 ^g
Pogosti	nenormalen test delovanja ščitnice ^h , tiroiditis ⁱ
Občasni	insuficienca nadledvične žleze ^j , druge bolezni ščitnice ^k , hiperadrenokorticism ^l , hipofizitis
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	hiperlipidemija, zmanjšan apetit, hipoproteinemija, hiperurikemija, elektrolitsko neravnovesje ^m
Pogosti	zmanjšanje telesne mase, hipoglikemija
Občasni	nenormalen lipoprotein
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	
Pogosti	parestezija, glavobol, vrtoglavica, periferna nevropatija ⁿ
Občasni	imunsko posredovani encefalitis ^o , vrtoglavica, nevrotoksičnost, motorična disfunkcija
Očesne bolezni	
Občasni	zamegljen vid
Srčne bolezni	
Zelo pogosti	aritmija ^p
Pogosti	sinusna tahikardija, prevodne motnje ^q , sinusna bradikardija, srčno popuščanje ^r , zvišanje N-terminalnega prohormona možganskega natriuretičnega peptida

Občasni	kardiomiopatija ^s , miokardna ishemija, perikardialni izliv, povečan marker miokardne nekroze, miokarditis
Žilne bolezni	
Pogosti	hipertenzija, vaskulitis ^t
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	kašelj
Pogosti	pnevmonitis ^u , dispneja, bolečina v prsnem košu
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	navzea, zaprtje, bolečine v trebuhu, driska, bruhanje
Pogosti	disfagija, napenjanje, gastrointestinalne motnje ^v , stomatitis, dispepsija
Občasni	suha usta, enteritis ^w , gastritis, imunsko posredovani pankreatitis, krvavitev dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Zelo pogosti	zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana gama-glutamilttransferaza
Pogosti	hiperbilirubinemija, poškodba jeter ^x
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaji ^y , alopecija
Pogosti	pruritus, dermatitis ^z , hiperhidroza
Občasni	motnje pigmentacije, psoriaza, suha koža
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišičnoskeletna bolečina ^{aa}
Pogosti	artralgija, bolečina v okončinah, mišično-skeletno nelagodje ^{bb}
Občasni	avtoimunski miozitis, artritis
Ni znano	miozitis ^{cc}
Bolezni sečil	
Pogosti	zvišana sečnina v krvi, prisotnost beljakovin v urinu, hematurija, okvara ledvic ^{dd} , zvišan kreatinin v krvi, glikozurija, urin pozitiven za bele krvničke
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	pireksija, astenija
Pogosti	utrujenost, slabo počutje, edem ^{ee}
Občasni	mrzlica
Preiskave	
Zelo pogosti	povečana alkalna fosfataza v krvi
Pogosti	zvišanje mioglobina v krvi, zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje troponina

* Pogostnosti neželenih učinkov, predstavljenih v preglednici 2, morda ni mogoče v celoti pripisati samo zdravilu HETRONIFLY, ampak lahko vključujejo učinke osnovne bolezni ali drugih zdravil, uporabljenih v kombinaciji.

Naslednji izrazi predstavljajo skupino povezanih dogodkov, ki opisujejo zdravstveno stanje in ne enega samega dogodka:

^{a.} Vključuje pljučnico, glivično pljučnico.

- b. Vključuje okužbo sečil, asimptomatsko bakteriurijo.
- c. Vključuje okužbo zgornjih dihalnih poti, faringotonzilitis, tonzilitis.
- d. Vključuje podaljšan aktivirani delni tromboplastinski čas, aktivirani delni tromboplastinski čas, skrajšan aktivirani delni tromboplastinski čas, zmanjšano mednarodno normalizirano razmerje, zvišano raven protrombina.
- e. Vključuje preobčutljivost za zdravilo, reakcijo, povezano z infuzijo.
- f. Vključuje hipotiroidizem, zvišanje ščitničnega stimulirajočega hormona v krvi, znižan prosti tiroksin, centralni hipotiroidizem, znižan tri-jodtironin.
- g. Vključuje hiperglikemijo, sladkorno bolezen tipa 1, diabetično ketoacidozo, zvišanje ketonskih teles v krvi, oslabiljeno toleranco za glukozo, ketoacidozo.
- h. Vključuje znižanje ščitničnega stimulirajočega hormona v krvi, zvišanje tri-jodotironina, pozitivna protitelesa proti ščitnici, zvišanje tiroglobulina, zvišanje tiroksina.
- i. Vključuje motnje ščitnice, tiroiditis.
- j. Vključuje insuficienco nadledvične žleze, znižan kortizol.
- k. Vključuje sindrom evtiroidne bolezni, nenormalen ultrazvok ščitnice.
- l. Vključuje zvišanje kortizola, hiperadrenokorticism.
- m. Vključuje hiponatriemijo, hipokalcemijo, hipokaliemijo, hipomagnezijo, hipofosfatemijo, hipokloremijo, hiperfosfatemijo, hiperkaliemijo, hipermagnezijo, hiperkalcemijo.
- n. Vključuje periferno nevropatijo, periferno senzomotorično nevropatijo, imunske posredovane nevropatije**.
- o. Vključuje imunske posredovane encefalitis, avtoimunske encefalitis.
- p. Vključuje supraventrikularne ekstrasistole, supraventrikularno tahikardijo, aritmijo, ventrikularne ekstrasistole, supraventrikularno aritmijo, atrijsko fibrilacijo, atrijsko tahikardijo, bradikardijo, sindrom zgodnje repolarizacije, ventrikularno aritmijo, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu, nenormalnost repolarizacije elektrokardiograma, nenormalen val T elektrokardiograma.
- q. Vključuje atrioventrikularni blok prve stopnje, krančni snop na desni, podaljšani čas atrijskega prevajanja, krančni snop na levi, motnjo intraventrikularnega prevajanja.
- r. Vključuje srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, popuščanje levega prekata.
- s. Vključuje kardiomiopatijo, presnovno kardiomiopatijo.
- t. Vključuje flebitis, površinski flebitis.
- u. Vključuje imunske posredovane pljučne bolezni, pnevmonitis, intersticijsko pljučno bolezen.
- v. Vključuje gastrointestinalno krvavitev, gastrointestinalno motnjo, krvavitev v spodnjem delu prebavil.
- w. Vključuje enteritis, imunske posredovane enterokolitis**.
- x. Vključuje nenormalno delovanje jeter, z zdravili povzročeno poškodbo jeter, poškodbo jeter, imunske posredovane hepatitis, imunske posredovane motnje jeter**, odpoved jeter**.
- y. Vključuje izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, izpuščaj zaradi zdravila, eritem, toksičnost za kožo.
- z. Vključuje avtoimunske dermatitis, dermatitis, alergijski dermatitis, bulozni dermatitis, seboroični dermatitis.
- aa. Vključuje bolečine v hrbtu, mialgijo, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v hrbtenici, bolečine v vratu.
- bb. Vključuje mišično oslabelost, mišično-skeletno nelagodje.
- cc. Vključuje miozitis**, imunske posredovane miozitis**.
- dd. Vključuje akutno poškodbo ledvic, odpoved ledvic, okvaro ledvic, poškodbo ledvic.
- ee. Vključuje edem obraza, periferni edem, periferno otekanje, otekanje, otekanje obraza.

** Dogodek po uvajanju na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Serplulimab je povezan z imunske posredovane neželenimi učinki. Podatki za naslednje imunske posredovane neželene učinke temeljijo na 1172 bolnikih, ki so prejeli serplulimab v monoterapiji (n = 263) ali v kombinaciji z drugimi zdravili (n = 909) v osmih odmerkih (0,3, 1, 3, 10 mg/kg vsaka 2 tedna, 4,5 mg/kg vsake 3 tedne, 200 mg vsaka 2 tedna, 300 mg vsake 3 tedne ali 400 mg vsake

4 tedne) v osmih kliničnih preskušanjih. Smernice za obvladovanje teh neželenih učinkov so opisane v poglavjih 4.2 in 4.4.

Imunsko posredovana pljučna bolezen

Imunsko posredovana pljučna bolezen se je pojavila pri 3,5 % bolnikov, vključno s stopnjo 3, 4 ali 5 pri 0,9 %, 0,1 % oziroma 0,3 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 3,25 meseca (razpon: 0,03–34,53 meseca). Mediana trajanja je bila 1,91 meseca (razpon: 0,26–13,34 meseca). 1,6 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Imunsko posredovana pljučna bolezen je povzročila prekinitev zdravljenja pri 1,0 % bolnikov.

Imunsko posredovani kolitis

Imunsko posredovani kolitis se je pojavil pri 2,4 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,6 % bolnikov in stopnjo 5 pri 0,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 3,01 meseca (razpon: 0,03–20,11 meseca). Mediana trajanja je bila 0,43 meseca (razpon: 0,03–4,40 meseca). 0,5 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Imunsko posredovani kolitis je povzročil prekinitev zdravljenja pri 0,3 % bolnikov.

Imunsko posredovani hepatitis

Hepatitis se je pojavil pri 0,7 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,3 % bolnikov, stopnjo 4 pri 0,2 % bolnikov in stopnjo 5 pri 0,2 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 2,48 mesecev (razpon: 0,43–6,60 mesecev). Mediana trajanja je bila 0,95 meseca (razpon: 0,53–1,51 meseca). 0,2 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Zaradi hepatitisa je bilo zdravljenje prekinjeno pri 0,3 % bolnikov. Nenormalno delovanje jeter se je pojavilo pri 4,5 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 1,0 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 1,51 meseca (razpon: 0,07–29,73 meseca). Mediana trajanja je bila 1,41 meseca (razpon: 0,26–17,54 meseca). 0,3 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Nenormalno delovanje jeter je povzročilo prekinitev zdravljenja pri 0,3 % bolnikov.

Imunsko posredovani nefritis in ledvična insuficienca

Imunsko posredovani nefritis in ledvična insuficienca sta se pojavila pri 2,4 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,3 % bolnikov in stopnjo 4 pri 0,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 2,78 meseca (razpon: 0,23–17,28 meseca). Mediana trajanja je bila 1,12 meseca (razpon: 0,13–5,32 meseca). 0,2 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Imunsko posredovani nefritis in ledvična insuficienca sta povzročila prekinitev zdravljenja pri 0,2 % bolnikov.

Imunsko posredovane endokrinopatije

Hipotiroidizem

Hipotiroidizem se je pojavil pri 11,2 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 3,84 meseca (razpon: 0,62–34,10 meseca). Mediana trajanja je bila 2,76 meseca (razpon: 0,53–7,49 meseca). Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni je prejelo 5,9 % bolnikov. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja s serplulimabom zaradi hipotiroidizma.

Hipertiroidizem

Hipertiroidizem se je pojavil pri 6,3 % bolnikov in ni bilo hipertiroidizma stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava je bil 1,79 meseca (razpon: 0,69–31,18 meseca). Mediana trajanja je bila 1,41 meseca (razpon: 0,07–4,21 meseca). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja s serplulimabom zaradi hipertiroidizma.

Tiroiditis

Tiroiditis se je pojavil pri 0,7 % bolnikov in ni bilo tiroiditisa stopnje ≥ 3 . Mediani čas do pojava je bil 5,65 meseca (razpon: 1,94–13,50 meseca). Mediana trajanja je bila 5,93 meseca (razpon: 0,56–

11,30 meseca). Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni je prejelo 0,2 % bolnikov. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja s serplulimabom zaradi tiroiditisa.

Motnje nadledvične žleze

Motnje nadledvične žleze so se pojavile pri 0,3 % bolnikov, vse so bile stopnje 2. Mediani čas do pojava je bil 5,78 meseca (razpon: 5,75–6,93 meseca). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja s serplulimabom zaradi motenj nadledvične žleze.

Motnje hipofize

Motnje hipofize so se pojavile pri 0,9 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,2 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 6,97 meseca (razpon: 1,41–20,53 meseca). Mediana trajanja je bila 2,43 meseca. 0,3 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Zaradi motenj hipofize je bilo zdravljenje prekinjeno pri 0,2 % bolnikov.

Sladkorna bolezen tipa 1/hiperglikemija

Sladkorna bolezen tipa 1/hiperglikemija se je pojavil pri 1,0 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,5 % bolnikov in stopnjo 4 pri 0,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 4,09 meseca (razpon: 0,69–11,10 meseca). Mediana trajanja je bila 2,96 meseca. Nadomestno zdravljenje z inzulinom je prejelo 0,6 % bolnikov. Zaradi sladkorne bolezni tipa 1/hiperglikemije je bilo zdravljenje prekinjeno pri 0,1 % bolnikov.

Imunsko posredovane kožne reakcije

Imunsko posredovane kožne reakcije so se pojavile pri 8,7 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,8 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 2,10 meseca (razpon: 0,03–30,52 meseca). Mediana trajanja je bila 0,82 meseca (razpon: 0,07–12,39 meseca). 1,4 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Imunsko posredovane kožne reakcije so povzročile prekinitve zdravljenja pri 0,4 % bolnikov.

Imunsko posredovani pankreatitis

Imunsko posredovani pankreatitis je pojavil pri 1,1 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,3 % bolnikov, stopnjo 4 pri 0,2 % bolnikov in stopnjo 5 pri 0,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 2,30 meseca (razpon: 0,23–12,42 meseca). Mediana trajanja je bila 0,76 meseca (razpon: 0,16–10,12 meseca). 0,2 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Imunsko posredovani pankreatitis je povzročil prekinitve zdravljenja pri 0,2 % bolnikov.

Imunsko posredovani miokarditis

Imunsko posredovani miokarditis se je pojavil pri 0,6 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,2 % bolnikov in stopnjo 5 pri 0,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 1,87 meseca (razpon: 0,26–25,36 meseca). Mediana trajanja je bila 0,89 meseca (razpon: 0,72–4,57 meseca). 0,3 % bolnikov je prejelo zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov. Imunsko posredovani miokarditis je povzročil prekinitve zdravljenja pri 0,2 % bolnikov.

Imunsko posredovani uveitis

Imunsko posredovani uveitis se je pojavil pri 0,1 % bolnikov in je bil stopnje 1. Čas do nastopa je bil 6,90 meseca. Trajanje imunsko posredovanega uveitisa je bilo 1,35 meseca. Dogodek je za bolnika rešen.

Drugi imunsko posredovani neželeni učinki

Drugi klinično pomembni imunsko posredovani neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli serplulimab, so bili naslednji. Za nekatere od teh neželenih učinkov so poročali o hudih ali smrtnih primerih.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: anemija, levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija

Bolezni živčevja: omotičnost, imunske posredovane encefalitis, periferna nevropatija

Očesne bolezni: zamegljen vid

Srčno/žilne bolezni: akutni koronarni sindrom, miokardni infarkt, akutno srčno popuščanje, kardiotoksičnost, povečan troponin

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: dispneja, kronična obstruktivna pljučna bolezen, odpoved dihanja

Bolezni prebavil: razjede v ustih, bruhanje, proktitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija, utrujenost, pireksija

Drugo: panična motnja, tinitus, akutni holangitis, sepsa, znižan kortizol, zvišana alkalna fosfataza v krvi, elektrolitsko neravnovesje

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo so se pojavile pri 1,4 % bolnikov, vključno s stopnjo 3 pri 0,2 % bolnikov in stopnjo 4 pri 0,1 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 1,02 meseca (razpon: 0,03–9,86 meseca). Mediana trajanja je bila 0,07 meseca (razpon: 0,03–0,53 meseca). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja s serplulimabom zaradi reakcij, povezanih z infuzijo.

Laboratorijske nenormalnosti

Deleži bolnikov, pri katerih se je pojavil premik od izhodišča do laboratorijske nenormalnosti stopnje ≥ 3 , je bili naslednji: 0,6 % za zmanjšano število trombocitov, 0,4 % za zmanjšano število nevtrofilcev, 0,3 % za povečano kreatin fosfokinazo v krvi, 0,2 % za zmanjšano število belih krvnih celic, 0,1 % za povečano laktat dehidrogenazo v krvi in 0,1 % za povečano raven holesterola v krvi.

Starejši

Med starejšimi (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki niso poročali o splošnih razlikah v varnosti. Podatki za bolnike, stare ≥ 75 let, so preveč omejeni, da bi lahko sklepali o tej populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku **zdravila na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci PD-1/PD-L1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1), oznaka ATC: L01FF12

Mehanizem delovanja

Serplulimab (HLX10) je humanizirano monoklonsko protitelo IgG4, ki se veže na receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1) in blokira njegovo interakcijo z ligandom PD-L1 in PD-L2. Receptor PD-1 je negativni regulator aktivnosti T-celic, za katerega se je izkazalo, da sodeluje pri nadzoru imunskih odzivov T-celic. Sodelovanje PD-1 z ligandom PDL-1 in PDL-2, ki se izražata v celicah, ki predstavljajo antigen in ju lahko izražajo tumorji ali druge celice v tumorskem mikrokoliu, povzroči inhibicijo proliferacije T-celic in izločanje citokinov. Serplulimab potencira odzive T-celic, vključno s protitumorskimi odzivi, z blokado vezave PD-1 na liganda PDL-1 in PDL-2.

Zasedbo perifernih T-celic z receptorjem PD-1 in sposobnost sproščanja interleukina-2 (IL-2) *in vitro* so preučevali v fazi 1 preskušanja, ki je vključevalo 29 kitajskih bolnikov z napredovalim solidnim tumorjem, ki so jim injicirali enkratne in večkratne odmerke (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) serplulimaba. Rezultat je pokazal, da lahko serplulimab stabilno vzdržuje stanje nasičenosti zasedenosti receptorjev in trajno funkcionalno blokado pri odmerkih od 0,3 mg/kg do 10 mg/kg vsaka 2 tedna.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost serplulimaba v kombinaciji s kemoterapijo (karboplatin in etopozid) za prvo linijo zdravljenja ES-SCLC je bila ovrednotena v preskušanju ASTRUM-005 (NCT04063163), randomiziranem, dvojno slepem, multiregionalnem kliničnem preskušanju faze 3. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), objektivna stopnja odziva (ORR) in trajanje odziva (DOR), kot sta ocenila neodvisni odbor za radiološki pregled (IRRC) in raziskovalec na podlagi RECIST 1.1. Analiza primarnega opazovanega dogodka je bila opravljena po 25 in 33 mesecih od začetka kliničnega preskušanja. Režimi študijskega zdravljenja so bili razkriti po primarni analizi.

Preskušanje je vključevalo odrasle bolnike (18 let ali več) z ES-SCLC (po stopenjskem sistemu skupine *Veterans Administration Lung Study Group* [VALG]), ki niso bili zdravljeni s sistemsko terapijo in z rezultatom ECOG statusa učinkovitosti 0 ali 1. Bolniki so bili izključeni, če so imeli aktivne ali nezdavljene metastaze centralnega živčnega sistema; aktivno avtoimunska bolezen; dajanje sistemskih imunosupresivnih zdravil v 14 dneh pred prvim odmerkom.

Vključenih je bilo skupno 585 bolnikov, ki so bili randomizirani (2 : 1), da so prejeli enega od režimov zdravljenja, opisanih v preglednici 3. Randomizacija je bila stratificirana glede na raven izražanja PD-L1 (negativno: rezultati deleža tumorja [tumour proportion scores - TPS] < 1 %, pozitivno: TPS ≥ 1 % ali ni mogoče oceniti/ni na voljo, merjeno s kompletom PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), možganske metastaze (da v primerjavi z ne) in starost (≥ 65 let v primerjavi z < 65 let).

Preglednica 3. Režimi intravenskega zdravljenja

Režim zdravljenja	Indukcija (štirje 21-dnevni cikli)	Vzdrževanje (21-dnevni cikli)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + karboplatin (AUC = 5, do 750 mg) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + karboplatin (AUC = 5, do 750 mg) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab so dajali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

b. Karboplatin in etopozid so dajali do zaključka 4 ciklov ali napredujoče bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, kar se je zgodilo prej.

c. Etopozid so dajali 1., 2. in 3. dan vsakega cikla.

Osnovne značilnosti so bile uravnotežene med krakoma zdravljenja. Med vključenimi bolniki je bilo 68,5 % azijskih (401 bolnik) in 31,5 % neazijskih (184 bolnikov) bolnikov, od katerih so bili vsi belci. Mediana starost je bila 62 let (razpon: 28–83) z 39,3 % bolnikov, starih ≥ 65 let, in 1,9 % bolnikov, starih ≥ 75 let. 82,2 % bolnikov je bilo moških. Izhodiščna ocena stanja učinkovitosti po ECOG je bila 0 (17,6 %) ali 1 (82,4 %). 16,9 % bolnikov je bilo PD-L1 pozitivnih (TPS ≥ 1 %). 13,3 % bolnikov je imelo v anamnezi metastaze v možganih.

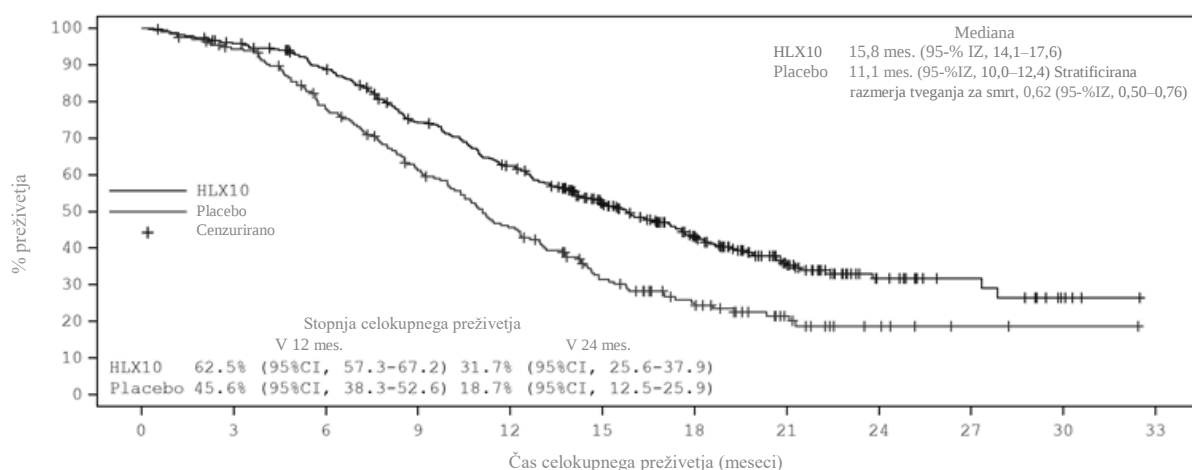
V času zaključka vmesne analize 22. oktobra 2021, ko so opazili 66 % vnaprej določenih dogodkov OS (opredeljenih približno 226, dejanskih 246 dogodkov OS), so imeli bolniki mediani čas spremljanja preživetja 12,3 meseca. Rezultati PFS in ORR iz vmesne analize so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4. Podatki o učinkovitosti pri primarni analizi (datum zaključka podatkov: 22. oktober 2021)

		Skupina A (serplulimab + karboplatin + etopozid)	Skupina B (placebo + karboplatin + etopozid)
Število bolnikov		389	196
Primarni opazovani dogodek			
OS	Število bolnikov z dogodki, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Mediana OS (meseci)	15,4	10,9
	Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,63 (0,49–0,82)	
	p-vrednost	< 0,001	
Sekundarni opazovani dogodki			
PFS -IRRC po RECIST 1.1	Mediana PFS (meseci)	5,7	4,3
	Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,48 (0,38–0,59)	
Potrjeni ORR	(%)	67,4%	58,7%
Srednji DOR	meseci (95% CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Posodobljena analiza po razkritju z daljšim trajanjem spremljanja (mediana: 19,7 meseca) je bilo izvedena do mejnega datuma 13. junija 2022, ko je bilo opaženih 100 % vnaprej določenih dogodkov OS (opredeljenih približno 342, dejanskih 363 dogodkov OS). Mediana OS je bila 15,8 meseca v skupini s serplulimabom in 11,1 meseca v skupini s placebom. Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ) je bilo 0,62 (0,50, 0,76). Mediana PFS po oceni IRRC po RECIST 1.1 je bila 5,7 meseca oziroma 4,3 meseca s stratificiranim razmerjem ogroženosti (95-% IZ) 0,47 (0,38; 0,58). Rezultati končne analize o učinkovitosti so bili skladni s primarno analizo. Kaplan-Meierjeve krivulje za OS in PFS končne analize so predstavljene na slikah 1 in 2.

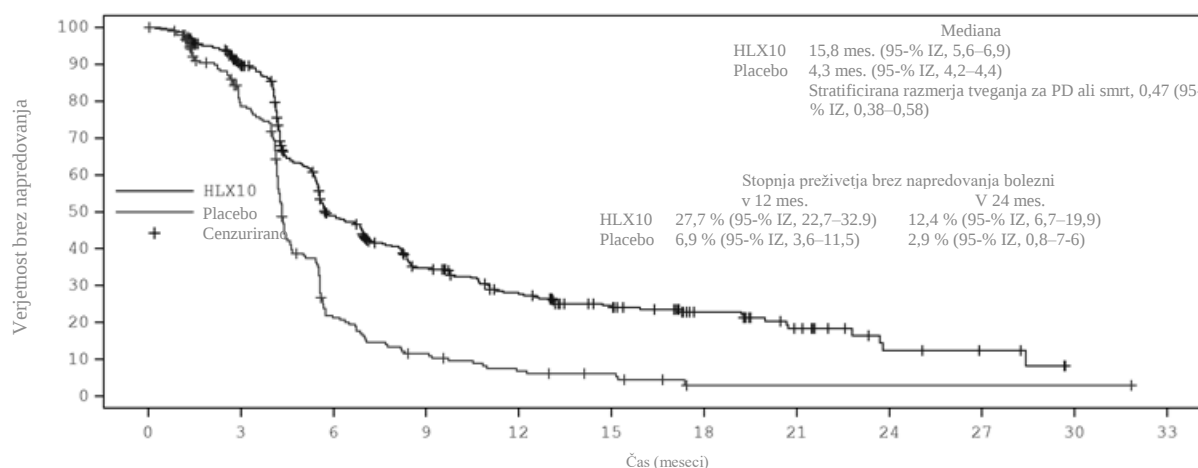
Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja OS v celotni populaciji pri posodobljeni analizi (ITT) (datum preseka podatkov: 13. junij 2022)



N v nevarnosti (cenzurirano)

HLX10	389 (0)	368 (5)	335 (12)	273 (19)	227 (22)	163 (50)	108 (80)	54 (118)	22 (146)	12 (156)	4 (162)	0 (166)
Placebo	196 (0)	181 (4)	146 (8)	111 (12)	82 (13)	50 (21)	32 (30)	16 (42)	6 (50)	2 (54)	1 (55)	0 (56)

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (RECIST 1.1) glede na IRRC v celotni populaciji pri posodobljeni analizi (ITT) (datum preseka podatkov: 13. junij 2022)



N v nevarnosti (cenzurirano)

HLX10	389 (0)	307 (45)	149 (70)	95 (83)	67 (93)	48 (104)	29 (121)	17 (128)	6 (136)	4 (138)	0 (141)
Placebo	196 (0)	138 (19)	35 (24)	18 (25)	10 (26)	7 (28)	1 (31)	1 (31)	1 (31)	1 (31)	0 (32)

Imunogenost

Imunogenost serplulimaba so ocenili pri 389 bolnikih, zdravljenih s serplulimabom v odmerku 4,5 mg/kg Q3W v preskušanju ASTRUM-005. Sedem bolnikov (1,8 %) je bilo na katerem koli obisku pozitivnih na ADA, od tega je bilo 6 bolnikov (1,5 %) pozitivnih na ADA zaradi zdravljenja, opredeljenih kot vsaj en pozitiven na ADA po izhodišču.

V študiji stopnjevanja odmerka in povečanja odmerka HLX10-001 so ADA opazili pri 13 od 66 bolnikov (19,7 %).

V nobeni od ključnih študij niso opazili nevtralizirajočih protiteles. Niso opazili nobenih dokazov o vplivu ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost. Vendar so podatki še vedno omejeni.

Starejši

V preskušanju ASTRUM 005 je bilo od 389 bolnikov v skupini s serplulimabom v celotni populaciji 153 (39,3 %) starih ≥ 65 let. Med starejšimi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili splošnih razlik v učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti predložitve rezultatov študij s serplulimabom za vse podskupine pediatrične populacije za pljučni rak (drobnocelični in nedrobnocelični pljučni rak) (za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko serplulimaba so raziskali v populacijski farmakokinetični (popPK) analizi, ki je vključevala 1144 bolnikov s pljučnim rakom (vključno z ES-SCLC) in drugimi vrstami solidnega raka iz 8 študij. Bolniki so prejeli serplulimab intravensko kot monoterapijo ali kombinirano terapijo v razponu odmerkov od 0,3 do 10 mg/kg vsaka 2 tedna, 4,5 mg/kg vsake 3 tedne, 200 mg vsaka 2 tedna, 300 mg vsake 3 tedne in 400 mg vsake 4 tedne. PK je bila opisana z dvoprekatnim modelom s časovno odvisnim očistkom (CL). Interindividualna variabilnost (koeficient variacije, CV) v osnovnem CL in centralnem volumnu porazdelitve (V_c) je bila 25,8 % in 15,4 %. Povprečna (CV) najnižja koncentracija opažena v stanju dinamičnega ravnovesja v preskušanju ASTRUM-005 je bila 62,5 $\mu\text{g/ml}$ (36,3 %).

Absorpcija

Serplulimab se daje z intravensko infuzijo in je zato takoj in popolnoma biološko razpoložljiv. Druge poti dajanja niso bile raziskane.

Porazdelitev

Na podlagi analize popPK je volumen porazdelitve serplulimaba približno 5,73 l.

Biotransformacija

Presnovna pot serplulimaba ni bila opredeljena. Serplulimab naj bi se s splošnimi procesi razgradnje beljakovin kataboliziral v majhne peptide in aminokisline.

Izločanje

Na podlagi analize popPK je očistek serplulimaba (CL) po prvem odmerku 0,225 l/dan. Očistek se sčasoma zmanjša za največ 30,5 % (CV 26,3 %) s 106 dnevi, da doseže polovico največjega učinka. Razpolovni čas v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 24,3 dni.

Linearnost/nelinearnost

Serplulimab je pokazal linearno farmakokinetiko v razponu odmerkov od 0,3 do 10 mg/kg vsake 2 tedna (vključno s pavšalnimi odmerki 200 mg vsaka 2 tedna, 300 mg vsake 3 tedne in 400 mg vsake 4 tedne) po enkratnem in večkratnem odmerku.

Posebne populacije

Na posebnih populacijah niso bile izvedene posebne študije. Analiza popPK ni pokazala razlike v celotnem sistemskem očistku serplulimaba glede na starost (23–83 let), raso ($n = 247$ belcev in $n = 895$ Azijcev) in rezultat statusa učinkovitosti po ECOG (0 ali 1). Očistek serplulimaba se je povečal z večanjem telesne mase.

Okvara ledvic

Na podlagi analize popPK pri bolnikih z blago (CRCL = 60–89 ml/min; n = 448), zmerno (CRCL = 30–59 ml/min; n = 102) in hudo (CRCL = 15–29 ml/min; n = 1) okvaro ledvic ter normalno funkcijo ledvic (CRCL $\geq$ 90 ml/min, n = 591) pri CL serplulimaba niso ugotovili vpliva na kreatinin ali očistek kreatinina (CRCL) (Cockcroft-Gault). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni dovolj podatkov za priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Na podlagi analize popPK pri bolnikih z blago (bilirubin $\leq$ ZMN in AST $>$ ZMN ali bilirubin $>$ 1 do 1,5 $\times$ ZMN in katera koli AST; n = 176) in zmerno bilirubin $>$ 1,5 do 3 $\times$ ZMN in katera koli AST; n = 2) okvaro jeter in normalno (bilirubin $\leq$ ZMN in AST $\leq$ ZMN; n = 956) okvaro jeter niso ugotovili učinka ALT, AST ali celokupnega bilirubina na CL serplulimaba. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni dovolj podatkov za priporočila glede odmerjanja. Serplulimaba niso proučevali pri bolnikih s hudo (bilirubin $>$ 3 $\times$ ZMN in katera koli AST) okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah *Cynomolgus*, ki so prejemale odmerke do 31 tednov, so pri odmerku 100 mg/kg opazili visoko incidenco s farmakologijo povezane perivaskularne mononuklearne celične infiltracije v možganskem horoidnem pleksusu. Stopnja brez opaženih škodljivih učinkov (no observed adverse effect level - NOAEL) v 31-tedenski študiji toksičnosti je bila 50 mg/kg/teden, kar je povzročilo 36-kratno izpostavljenost (izračunano z AUC_{0-t}) glede na izpostavljenost pri ljudeh pri odmerku 3 mg/kg vsaka dva tedna.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso bile izvedene.

Pot PD-1/PDL-1 naj bi bila vključena v vzdrževanje tolerance za plod med nosečnostjo. Pokazalo se je, da blokada signalizacije PD-L1 na mišjih modelih brejosti moti toleranco za plod in povzroči povečanje izgube ploda.

Dve monoklonski protitelesi proti PD-L1 so ocenili pri opicah *Cynomolgus* glede vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj in pokazalo se je, da povzročata prezgodnjo kotitev, izgubo ploda in prezgodnjo neonatalno smrt, če ju dajemo brejim opicam.

Zato možna tveganja dajanja serplulimaba med nosečnostjo vključujejo povečano stopnjo splava ali mrtvorojenosti. Na podlagi mehanizma delovanja lahko fetalna izpostavljenost serplulimabu poveča tveganje za razvoj imunsko posredovanih motenj ali spremembo normalnega imunskega odziva in imunsko posredovanih motenj, o katerih so poročali pri miših z izločitvijo PD-1.

Genotoksičnost in kancerogenost

Študije za oceno genotoksičnega ali kancerogenega potenciala serplulimaba niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat (za uravnavanje pH)
natrijev citrat (E331) (za uravnavanje pH)
natrijev klorid
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen tistimi, navedenimi v poglavju 6.6. Zdravila HETRONIFLY ne smete infundirati sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo, ko je razredčeno, uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo biti daljši od 24 ur pri 2 °C do 8 °C. To 24-urno zadrževanje lahko vključuje do 6 ur pri sobni temperaturi (≤ 25 °C). Če so v hladilniku, je treba viala in/ali intravenske vrečke pred uporabo pustiti, da se segrejejo na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrata v 10-ml viali iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto-plastičnimi kombiniranimi zaporkami, ki vsebuje 100 mg serplulimaba.

Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava in uporaba

- Med pripravo infuzije je treba zagotoviti aseptično ravnanje.
- Ne stresajte viala.
- Pustite, da se viala ogreje na sobno temperaturo (na ali manj kot 25 °C).
- Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati glede trdnih delcev in razbarvanja. Koncentrat je brezbarvna do rahlo rumena, bistra do rahlo opalescentna raztopina. Če opazite vidne delce, vialo zavrzite.
- Potrdite odmere zdravila in izračunajte potrebno količino zdravila HETRONIFLY.
- S sterilno brizgo iz ciljne intravenske vrečke izvlecite količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki ustreza volumnu infundiranega zdravila, in jo zavrzite. Z brizgo izvlecite potrebno količino zdravila HETRONIFLY iz viala in jo injicirajte v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da pripravite razredčeno raztopino s končnim razponom koncentracije od 1,0 do 8,0 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem. Raztopino za infundiranje dajte intravensko z uporabo sterilnega, apirogenega vgrajenega ali dodatnega linijskega filtra z nizko vezavo beljakovin 0,2 do 5,0 μ m. Začetno hitrost infundiranja nastavite na 100 ml na uro (priporočeno je 25 kapljic na minuto). Hitrost infundiranja je mogoče prilagoditi, če se pojavijo reakcije, povezane z infuzijo (glejte poglavje

4.2). Če pri prvi infuziji ni neželenih učinkov, povezanih z infuzijo, se lahko trajanje nadaljnjega infundiranja skrajša na 30 minut ($\pm$ 10 minut).

- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo, ko je razredčeno, uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če razredčene raztopine ne uporabite takoj, jo lahko shranite za 24 ur pri 2 °C do 8 °C. To 24-urno zadrževanje lahko vključuje do 6 ur pri sobni temperaturi ($\leq$ 25 °C). Če so v hladilniku, je treba vialo in/ali intravenske vrečke pred uporabo pustiti, da se segrejejo na sobno temperaturo (glejte poglavje 6.3).
- Ob koncu infundiranja se infuzijska cevka spere z 9 mg/ml (0.9%) raztopino natrijevega klorida v skladu z rutinskim operativnim postopkom v bolnišnici.
- Ne dajajte sočasno drugih zdravil skozi isto infuzijsko linijo.
- Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil, je treba v bolnikovi kartoteki jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1870/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03 februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE Z ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo HETRONIFLY na trgu, vsi bolniki/skrbniki, ki uporabljajo zdravilo HETRONIFLY, prejeli izobraževalno gradivo za bolnike.

• **Paket izobraževalnih gradiv vključuje:**

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila/Navodilo za uporabo (bo na voljo prostovoljno)
- Kartico za bolnika

• **Izobraževalno gradivo vključuje tveganja:**

- Imunsko posredovani neželeni učinki
- Hude reakcije na infuzijo

Izobraževalno gradivo vključuje informacije o znakih in simptomih imunsko posredovanih neželenih učinkov, in reakcij, povezanih z infuzijo, ter smernice o pomembnosti spremljanja bolnikov in kliničnega obvladovanja teh dogodkov. Gradivo bo razdeljeno ustreznim zdravstvenim delavcem v paketu, bolniki pa bodo svoja gradiva prejeli od zdravstvenega delavca.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
serplulimab

2. NAVEDBA AKTIVNE UČINKOVINE

1 ml koncentrata vsebuje 10 mg serplulimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev klorid, manitol, polisorbit 80, voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg/10 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1870/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilni koncentrat
serplulimab
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje serplulimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate med zdravljenjem pri sebi kartico bolnika.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hetronifly in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Hetronifly
3. Kako boste prejeli zdravilo Hetronifly
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hetronifly
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hetronifly in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hetronifly je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino serplulimab. Je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki je zasnovana za prepoznavanje in pritrjevanje na določeno tarčo v telesu, imenovano receptor za programirano smrt-1 (PD-1), ki se nahaja na površini celic T in B (vrste belih krvnih celic, ki tvorijo del imunskega sistema, naravne obrambe telesa). Ko PD-1 aktivirajo rakave celice, lahko izklopi aktivnost T-celic. Z blokiranjem PD-1 zdravilo Hetronifly prepreči izklop vaših T-celic, kar vašemu imunskemu sistemu pomaga v boju proti raku.

Zdravilo Hetronifly se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega obsežni drobnocelični pljučni rak (ES-SCLC). Uporablja se v naslednjih primerih:

- ko se je rak razširil v pljuča (ali v druge dele telesa) in
- če rak predhodno ni bil zdravljen.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila Hetronifly ali zakaj vam je bilo predpisano to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Hetronifly se bo dajalo v kombinaciji s kemoterapijo. Pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo določene kemoterapije, ki jo morda prejimate. Če imate kakršna koli vprašanja o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Hetronifly

Zdravila Hetronifly ne smete prejeti

če ste alergični na serplulimab ali katero koli sestavino tega zdravila.

Če niste prepričani, ali ste alergični, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo Hetronifly.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden prejmete zdravilo Hetronifly, če:

- imate avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri imunski sistem napade lastne celice)
- imate težave z jetri
- imate poškodbo ledvic
- imate težave s pljuči ali težave z dihanjem
- ste imeli presaditev organa
- ste imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila proti raku, ki delujejo na enak način (terapije z monoklonskimi protitelesi)

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Hetronifly.

Ko prejmete zdravilo Hetronifly, se lahko pojavijo resni neželeni učinki (glejte poglavje 4).

Če imate katero od naslednjih stanj, takoj pokličite ali obiščite zdravnika. Zdravnik vam bo morda predpisal druga zdravila, ki preprečujejo resnejše zaplete in pomagajo zmanjšati simptome. Zdravnik lahko odloži naslednji odmerek zdravila Hetronifly ali prekine zdravljenje z zdravilom Hetronifly.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- vnetje pljuč: simptomi lahko vključujejo nov ali poslabšan kašelj, težko dihanje ali bolečino v prsih
- vnetje jeter in žolčevodov: simptomi lahko vključujejo slabost ali bruhanje, občutek manjše lakote, bolečino na desni strani trebuha, porumenelost kože ali beločnic, zaspanost, temen urin oziroma pogostejše krvavitve ali pojav modric kot običajno
- vnetje črevesja: simptomi lahko vključujejo drisko ali pogostejše odvajanje blata kot običajno ali blato, ki je črno, katranasto ali lepljivo s krvjo ali sluzjo, hude bolečine v trebuhu ali občutljivost
- vnetje ledvic: simptomi lahko vključujejo zmanjšanje količine izločenega urina
- vnetje kože: simptomi lahko vključujejo izpuščaj, srbenje, kožne mehurje ali razjede v ustih ali na drugih vlažnih površinah
- vnetje žlez (zlasti ščitnice, nadledvične žleze, hipofize in trebušne slinavke): simptomi lahko vključujejo hiter srčni utrip, izjemno utrujenost, povečanje ali izgubo telesne mase, omotico ali omedlevico, izpadanje las, občutek mraza, zaprtje, glavobole, ki ne izginejo, oz. nenavadne glavobole, bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje
- sladkorna bolezen tipa 1: simptomi lahko vključujejo visok krvni sladkor, občutek večje lakote ali žeje kot običajno, pogostejše uriniranje kot običajno, hitro in globoko dihanje, zmedenost ali sladek vonj v sapi, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja
- reakcije, povezane z infuzijo: simptomi lahko vključujejo mrzlico ali tresenje, srbenje ali izpuščaj, zardevanje, težko dihanje ali piskajoče dihanje, omotico ali zvišano telesno temperaturo
- vnetje srčne mišice: simptomi lahko vključujejo bolečino v prsih, težko dihanje ali nereden srčni utrip
- vnetje ali težave z mišicami: simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah ali mišično oslabeledost ali hitro utrujenost
- vnetje možganov (encefalitis): simptomi lahko vključujejo epileptične napade, glavobol, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, bruhanje, zmedenost in težave s spominom
- vnetje oči, ki lahko vključuje spremembe vida
- nizko število trombocitov: simptomi lahko vključujejo krvavitve (krvavitve iz nosu ali dlesni) in/ali modrice

Otroci in mladostniki

Zdravila Hetronifly ni priporočeno pri osebah, mlajših od 18 let. To je zato, ker ni podatkov o tem, kako dobro deluje v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Hetronifly

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila rastlinskega izvora in zdravila brez recepta.

Povejte zdravniku, če jemljete druga zdravila, ki oslabijo vaš imunski sistem, na primer derivate kortizona, kot je prednizon. Ta zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Hetronifly. Ko pa se zdravite z zdravilom Hetronifly, vam bo zdravnik morda predpisal derivate kortizona za zmanjšanje možnih neželenih učinkov zdravila Hetronifly. Pred prejemom zdravila Hetronifly v kombinaciji s kemoterapijo vam lahko dajo tudi derivate kortizona za preprečevanje in/ali zdravljenje slabosti, bruhanja in drugih neželenih učinkov, ki jih povzroča kemoterapija.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Če ste noseči, ne smete uporabljati zdravila Hetronifly, razen če vam to izrecno priporoči zdravnik. Zdravilo Hetronifly lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Dojenje

Ni znano, ali serplulimab prehaja v materino mleko. Vi in zdravnik se bosta odločila, ali boste po prejemu serplulimaba dojili.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hetronifly lahko povzroči utrujenost in druge neželene učinke. Po prejemu zdravila Hetronifly ne vozite in ne upravljajte strojev, razen če ste prepričani, da se počutite dobro.

Zdravilo Hetronifly vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 22,5 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v eni 10-ml viali. To je enakovredno 1,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Zdravilo Hetronifly vsebuje polisorbit 80

To zdravilo vsebuje 2,0 mg polisorbita 80 v eni 10-ml viali. Polisorbiti lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršne koli znane alergije.

3. Kako prejimate zdravilo Hetronifly

Zdravilo Hetronifly vam bodo dali v bolnišnici ali na kliniki pod nadzorom izkušenega zdravnika.

Priporočeni odmerek je 4,5 mg na kg vaše telesne mase vsake 3 tedne.

Zdravnik vam bo dal zdravilo Hetronifly v obliki infuzije (kapalne infuzije) v veno. Prva infuzija se daje v trajanju približno 1 ure. Naslednje infuzije se dajejo v trajanju 30 minut.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Hetronifly, kot bi smeli

O prevelikem odmerjanju serplulimaba ni podatkov. To zdravilo vam bo dal izkušen strokovnjak. Možnost prevelikega odmerjanja je majhna. V primeru prevelikega odmerjanja vas bodo skrbno spremljali glede znakov ali simptomov neželenih učinkov. Zdravnik bo začel ustrezno zdravljenje.

Če zamudite termin za prejem zdravila Hetronifly

Zelo pomembno je, da ne zamudite odmerka tega zdravila. Če zamudite termin, takoj pokličite zdravnika, da vam prestavi termin.

Če ste prenehali prejemati zdravilo Hetronifly

Prenehanje zdravljenja lahko prekine učinek zdravila. Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Hetronifly, razen če ste se o tem pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zavedajte se pomembnih simptomov vnetja.

Zdravilo Hetronifly deluje na vaš imunski sistem in lahko povzroči vnetje v delih telesa. To lahko resno poškoduje vaše telo. Nekatera vnetna stanja so lahko življenjsko ogrožajoča in zahtevajo zdravljenje ali ukinitve zdravila Hetronifly, (glejte poglavje 2).

Resni neželeni učinki

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih resnih simptomov. Lahko so znaki resnega, morda smrtnega stanja. Takojšnje zdravljenje lahko pomaga preprečiti, da bi te težave postale resnejše.

- vnetje pljuč (*pogosto*): simptomi lahko vključujejo nov ali poslabšan kašelj, težko dihanje ali bolečino v prsih
- vnetje jeter in žolčevodov (*pogosto*): simptomi lahko vključujejo slabost ali bruhanje, občutek manjše lakote, bolečino na desni strani trebuha, porumenelost kože ali beločnic, zaspanost, temen urin oziroma pogostejše krvavitve ali pojav modric kot običajno
- vnetje črevesja (*občasno*): simptomi lahko vključujejo drisko ali pogostejše odvajanje blata kot običajno ali blato, ki je črno, katranasto ali lepljivo s krvjo ali sluzjo, hude bolečine v trebuhu ali občutljivost.
- Vnetje trebušne slinavke (*občasno*): simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje.
- Vnetje srčne mišice (*občasno*): simptomi lahko vključujejo bolečine v prsih, težko dihanje ali nepravilno srčno utripanje.

Drugi neželeni učinki

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Hetronifly v kombinaciji s kemoterapijo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba pljuč (pljučnica)
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkocitov, nevtrofilcev, limfocitov), rdečih krvnih celic (anemija) ali trombocitov (trombocitopenija)
- zmanjšano delovanje ščitnice (povzroči lahko utrujenost ali povečanje telesne mase) ali čezmerno delovanje ščitnice
- krvne preiskave, ki kažejo visoko raven glukoze (hiperglikemija ali sladkorna bolezen tipa 1)
- krvne preiskave, ki kažejo visoko raven sečne kisline (hiperurikemija) ali lipidov (hiperlipidemija)
- krvne preiskave, ki kažejo nenormalne ravni elektrolitov (kalij, natrij, kalcij, magnezij, fosfat ali klorid)
- krvne preiskave, ki kažejo nizko raven beljakovin (hipoproteinemija)
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem
- nenormalen srčni ritem
- kašelj

- slabost
- zaprtje
- bolečine v trebuhu
- driska
- bruhanje
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, gama-glutamil transferaza)
- izpuščaj
- izpadanje las
- bolečine v mišicah in kosteh
- povišana telesna temperatura
- oslabeledost
- zvišane ravni alkalne fosfataze v krvi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečil
- okužba zgornjih dihalnih poti
- nenormalen test koagulacijske funkcije
- reakcija, povezana z infuzijo
- vnetje ščitnice, nenormalen test delovanja ščitnice
- izguba telesne mase
- nizka raven sladkorja v krvi
- poškodbe perifernega živčnega sistema, ki povzročajo otrplost, omotico, glavobol, motnje občutka (parestezije)
- pravičen srčni ritem, pri katerem srce bije hitreje kot običajno, počasen srčni utrip, prevodne motnje, srčno popuščanje, povečana raven snovi v možganih (natriuretični peptid), kar je lahko znak srčnega popuščanja
- visok krvni tlak, vnetje krvnih žil
- vnetje ustne sluznice, prebavne motnje, težave pri požiranju, napihnjenost trebuha, prebavne motnje
- zvišan bilirubin v krvi (produkt razgradnje hemoglobina)
- srbenje, vnetje kože, prekomerno potenje
- bolečine v sklepih (artralgija), bolečine v rokah ali nogah, mišično-skeletno nelagodje
- glukoza v urinu, prisotnost beljakovin v urinu, pozitivne rdeče ali bele krvne celice v urinu, poškodba ledvic
- zvišana raven sečnine ali kreatinina v krvi
- občutek utrujenosti, splošno nelagodje, otekanje
- zvišana raven markerja miokardne nekroze (troponin), mioglobina ali kreatin fosfokinaze v krvi

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- huda okužba, okužba kože, okužba črevesja, okužba ustnic, okužba možganov in možganske ovojnice, ki jo povzroča virus *herpes simplex*
- vnetje bezgavke
- anafilaktična reakcija
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze, druge bolezni ščitnice, čezmerno delovanje nadledvične žleze, vnetje hipofize, ki se nahaja na dnu možganov
- nenormalen lipoprotein v krvi
- vnetje možganov, nevrotoksičnost, potovalna slabost, motorična disfunkcija
- zamegljen vid
- bolezen srčne mišice, zmanjšanje pretoka krvi v srčno mišico (miokardna ishemija), miokardna ishemija tkiva, nabiranje tekočine v osrčniku, povečana raven markerja miokardne nekroze
- suha usta, vnetje želodca, krvavitev dlesni
- zadebeljena, včasih luskasta rast kože, spremembe barve kože, suha koža
- avtovnetje mišic (avtoimunski miozitis), vnetje sklepa

- mrzlica

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje mišic (miozitis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni sistem za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hetronifly

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in nalepki vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko je zdravilo razredčeno, ga je treba uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, je bilo dokazano, da je stabilna 24 ur v hladilniku (2 °C do 8 °C), kar lahko vključuje do 6 ur pri sobni temperaturi (pri do 25 °C).

Ne uporabite tega zdravila, če opazite vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Vaš zdravstveni delavec bo odstranil vsa zdravila, ki jih ne uporabljate več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hetronifly

Učinkovina je serplulimab.

1 ml koncentrata vsebuje 10 mg serplulimaba. Ena 10-ml viala vsebuje 100 mg serplulimaba.

Pomožne snovi so citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev klorid (glejte poglavje 2: Zdravilo Hetronifly vsebuje natrij), manitol, polisorbit 80, voda za injekcije.

Izgled zdravila Hetronifly in vsebina pakiranja

Zdravilo Hetronifly je koncentrat za raztopino za intravensko infundiranje, ki je na voljo v stekleni viali z gumijastim zamaškom. Viala vsebuje 10 mg/ml serplulimaba. Koncentrat je brezbarvna do rahlo rumena, bistra do rahlo opalescentna tekočina. Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španija

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

To navodilo je na voljo v vseh jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in uporaba infuzije

Med pripravo infuzije je treba zagotoviti aseptično ravnanje.

- Ne stresajte vial.
- Pustite, da se viala ogreje na sobno temperaturo (do 25 °C).
- Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati glede trdnih delcev in razbarvanja. Koncentrat je brezbarvna do rahlo rumena, bistra do rahlo opalescentna raztopina. Če opazite vidne delce, vialo zavrzite.
- Potrdite odmerke zdravila in izračunajte potrebno količino zdravila Hetronifly.
- S sterilno brizgo iz ciljne intravenske vrečke izvlecite količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki ustreza volumnu infundiranega zdravila, in jo zavrzite.
- Z brizgo izvlecite potrebno količino zdravila Hetronifly iz vial in jo injicirajte v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da pripravite razredčeno raztopino s končnim razponom koncentracije od 1,0 do 8,0 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem.
- Raztopino za infundiranje dajte intravensko z uporabo sterilnega, apirogenega vgrajenega ali dodatnega linijskega filtra z nizko vezavo beljakovin 0,2 do 5,0 µm.
- Začetno hitrost infundiranja nastavite na 100 ml na uro (priporočeno je 25 kapljic na minuto). Hitrost infundiranja je mogoče prilagoditi, če se pojavijo reakcije, povezane z infuzijo. Če pri prvi infuziji ni neželenih učinkov, povezanih z infuzijo, se lahko trajanje nadaljnjega dajanja skrajša na 30 minut (± 10 minut).
- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo, ko je razredčeno, uporabiti takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če razredčene raztopine ne uporabite takoj, jo lahko shranite za 24 ur pri 2 °C do 8 °C. To 24-urno zadrževanje lahko vključuje do 6 ur pri sobni temperaturi (≤ 25 °C). Če so v hladilniku, je treba vial in/ali intravenske vrečke pred uporabo pustiti, da se segrejejo na sobno temperaturo.
- Ob koncu infundiranja se infuzijska cevka spere z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida v skladu z rutinskim operativnim postopkom v bolnišnici.
- Ne dajajte sočasno drugih zdravil skozi isto infuzijsko linijo.
- Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil, je treba v bolnikovi kartoteki jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.