

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg serplulimab.
En injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 100 mg serplulimab.

Serplulimab är en humaniserad antikropp (IgG4/kappa-isotyp med en stabiliserande sekvensförändring i hinge-regionen) som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 0,98 mmol (22,5 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande lösning, pH 5,2-5,8, osmolalitet på cirka 280-340 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

HETRONIFLY i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Den rekommenderade dosen serplulimab är 4,5 mg/kg var tredje vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Senareläggning av dos eller utsättning av behandling (se även avsnitt 4.4)

Ökning eller minskning av HETRONIFLY-dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. Dosuppehåll i upp till 12 veckor för tolerabilitet är acceptabelt (se avsnitt 4.4).

Behandling med serplulimab ska senareläggas eller sättas ut för att hantera biverkningar enligt beskrivning i Tabell 1.

Tabell 1. Rekommenderade behandlingsändringar

Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad	Behandlingsändring[#]
Immunrelaterad lungsjukdom	Grad 2	Uppehåll tills biverkningarna upphör eller förbättras till grad 1
	Grad 3 eller 4 eller återkommande grad 2	Sätt ut permanent
Kolit	Grad 2 eller 3	Uppehåll tills biverkningarna upphör eller förbättras till grad 1
	Grad 4 eller återkommande grad 3	Sätt ut permanent
Hepatit	Grad 2 med ASAT eller ALAT > 3 till 5 gånger ULN, eller totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN	Uppehåll tills biverkningarna upphör eller förbättras till grad 1
	Grad 3 eller 4 med ASAT eller ALAT > 5 gånger ULN, eller totalt bilirubin > 3 gånger ULN	Sätt ut permanent
Njurinflammation och nedsatt njurfunktion	Grad 2 förhöjning av serumkreatinin	Uppehåll tills biverkningarna upphör eller förbättras till grad 1
	Grad 3 eller 4 förhöjning av serumkreatinin	Sätt ut permanent
Endokrinopatier	Symptomatisk Grad 2 eller 3 hypotyreos, Grad 2 eller 3 hypertyreos, Grad 2 eller 3 hypofysit, Grad 2 binjureinsufficiens, Grad 3 hyperglykemi eller typ 1 diabetes mellitus	Uppehåll tills symtomen försvinner och behandlingen med kortikosteroider är klar. Behandlingen ska fortsätta i närvaro av hormonersättningsterapi så länge som inga symtom finns
	Grad 4 hypotyreos Grad 4 hypertyreos Grad 4 hypofysit Grad 3 eller 4 binjureinsufficiens Grad 4 hyperglykemi	Sätt ut permanent
Hudbiverkningar	Grad 3	Uppehåll tills biverkningarna upphör eller förbättras till grad 1
	Grad 4 Stevens Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Sätt ut permanent
Andra immunrelaterade biverkningar	Grad 3 eller 4 förhöjning av serumamylas eller lipas Grad 2 eller 3 pankreatit Grad 2 myokardit* Grad 2 eller 3 andra immunmedierade biverkningar som inträffat för första gången Grad 3 minskat antal trombocyter (trombocytopeni) eller antal vita blodkroppar	Uppehåll tills biverkningarna upphör eller förbättras till grad 1
	Grad 4 pankreatit eller återkommande pankreatit oavsett grad Grad 3 eller 4 myokardit Grad 3 eller 4 encefalit Grad 4 andra immunrelaterade biverkningar som inträffat för första gången Grad 4 eller återkommande grad 3 minskat antal trombocyter	Sätt ut permanent

Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad	Behandlingsändring [#]
	(trombocytopeni) eller antal vita blodkroppar	
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 2	Minska infusionshastigheten till halv hastighet eller avbryt. Behandlingen kan återupptas när problemet är löst
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent

Obs: Allvarlighetsgrad i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

ALAT: alaninaminotransferas; ASAT: aspartataminotransferas; ULN: övre normalgränsen (Upper Limit of Normal).

[#]: Serplulimab måste sättas ut permanent för alla immunrelaterade biverkningar av grad 3 som återkommer och för alla immunmedierade biverkningar av grad 4, förutom endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormoner (se avsnitt 4.4 och 4.8).

*: Säkerheten vid återbehandling med serplulimab hos patienter som upplevt immunrelaterad myokardit är inte klarlagd.

Särskilda grupper

Äldre

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt (CRCL=60-89 ml/min) eller måttligt (CRCL=30-59 ml/min) nedsatt njurfunktion. Det finns otillräckliga data och ingen dosrekommendation kan göras för patienter med svårt (CRCL=15-29 ml/min) nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig (totalt bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN eller totalt bilirubin > 1 till $1,5 \times$ ULN och eventuell ASAT-stegring) leverfunktionsnedsättning. Det finns otillräckliga data för patienter med måttlig (totalt bilirubin $> 1,5$ till $3 \times$ ULN och eventuell ASAT-stegring) leverfunktionsnedsättning och inga data finns tillgängliga för svår (totalt bilirubin $> 3 \times$ ULN och eventuell ASAT-stegring) leverfunktionsnedsättning. Ingen dosrekommendation kan göras för patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av serplulimab i den pediatrika populationen vid indikationen småcellig lungcancer.

Administreringssätt

HETRONIFLY är avsett för intravenös användning.

Den initiala infusionshastigheten bör ställas in på 100 ml per timme. Om den första infusionen tolereras, kan alla efterföljande infusioner förkortas till 30 minuter (± 10 minuter).

Vid administrering i kombination med kemoterapi ska HETRONIFLY ges först följt av kemoterapi samma dag. Använd separata infusionspåsar för varje infusion.

HETRONIFLY får inte administreras som intravenös push- eller bolusinjektion.

Den totala dosen av HETRONIFLY som krävs ska spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6).

För instruktioner om spädning och hantering av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras..

Immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga och dödliga fall, har inträffat hos patienter som fått serplulimab (se avsnitt 4.8). De flesta immunrelaterade biverkningar som inträffade under behandlingen var reversibla och hanterades genom att göra uppehåll i behandlingen, administrera kortikosteroider och/eller stödjande behandling (se avsnitt 4.2). Immunrelaterade biverkningar har också inträffat upp till 3,6 månader efter den sista dosen. Immunrelaterade biverkningar som påverkar mer än ett kroppssystem kan inträffa samtidigt.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar, bör adekvat utvärdering säkerställas för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker. Beroende på biverkningens allvarlighetsgrad, bör uppehåll göras i behandlingen och kortikosteroid administreras. För de flesta immunrelaterade biverkningar av grad 2 och vissa specifika immunrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 ska administreringen avbrytas tills biverkningarna har upphört eller förbättrats till grad 1. Serplulimab måste sättas ut permanent för alla grad 4 och vissa specifika immunrelaterade biverkningar av grad 3. För immunrelaterade biverkningar av grad 3 och 4 och vissa specifika immunrelaterade biverkningar av grad 2 (t.ex. immunrelaterad pneumonit, immunrelaterad myokardit), bör kortikosteroid (1-2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande) och andra symtomatiska behandlingar ges i enlighet med de kliniska symtomen tills de upphört eller förbättrats till grad 1. Vid förbättring till grad ≤ 1 bör nedtrappning av kortikosteroider påbörjas och fortsätta under minst 1 månad. Snabb nedtrappning kan leda till att biverkningen förvärras eller återkommer. Icke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling (t.ex. infliximab) bör läggas till vid försämring eller utebliven förbättring trots kortikosteroidbehandling.

Immunrelaterad lungsjukdom

Immunrelaterad pneumonit, inklusive dödliga fall, har rapporterats hos patienter som får HETRONIFLY (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på immunrelaterad pneumonit såsom röntgenförändringar (t.ex. fokala GGO "ground glass opacities", fläckiga infiltrat), dyspné och hypoxi. Misstänkt immunrelaterad pneumonit bör bekräftas med röntgenundersökning och andra orsaker ska uteslutas. För modifiering av behandlingen, se avsnitt 4.2.

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad kolit, inklusive dödliga fall, har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på immunrelaterad kolit, såsom buksmärtor, diarré, slem eller blod i avföring. Infektion och andra sjukdomsrelaterade etiologier bör uteslutas. För modifiering av behandlingen, se avsnitt 4.2. Den potentiella risken för gastrointestinal perforation bör beaktas och bekräftas med röntgenundersökning och/eller endoskopi vid behov.

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit, inklusive dödliga fall, har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med jämna mellanrum (varje månad) med avseende på förändringar i leverfunktionen och kliniska tecken och symtom på immunrelaterad hepatit såsom förhöjda nivåer av transaminas och totalt bilirubin. Infektion och sjukdomsrelaterade etiologier bör uteslutas. Frekvensen av leverfunktionstest bör ökas, om immunrelaterad hepatit uppkommer. För modifiering av behandlingen, se avsnitt 4.2.

Immunrelaterad njurinflammation och nedsatt njurfunktion

Immunrelaterad njurinflammation och nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med jämna mellanrum (varje månad) med avseende på förändringar i njurfunktion och kliniska tecken och symtom på immunrelaterad njurinflammation och nedsatt njurfunktion. Frekvensen av njurfunktionstest bör ökas om immunrelaterad njurinflammation uppstår. De flesta patienter uppvisar asymtomatisk ökning av serumkreatinin. Sjukdomsrelaterade etiologier bör uteslutas. För modifiering av behandlingen, se avsnitt 4.2.

Immunrelaterade endokrinopatier

Sköldkörtelsjukdomar

Sköldkörtelrubbingar, inklusive hypertyreos, hypotyreos och tyreoidit har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på förändringar i sköldkörtelfunktionen och kliniska tecken och symtom på sköldkörtelrubbingar. För symtomatisk hypotyreos av grad 2 eller 3 ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras och sköldkörtelhormonersättning ska påbörjas vid behov. För symtomatisk hypertyreos av grad 2 eller 3 ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras och behandling med antityreoida läkemedel sättas in vid behov. Vid misstanke om akut inflammation i sköldkörteln ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras och hormonbehandling påbörjas. Behandlingen kan återupptas när symtom på hypotyreos eller hypertyreos är kontrollerade och sköldkörtelfunktionen förbättrats. Vid livshotande hypertyreos eller hypotyreos måste serplulimab sättas ut permanent. Sköldkörtelfunktionen bör övervakas kontinuerligt för att säkerställa lämplig hormonersättning (se avsnitt 4.2).

Hypofyssjukdomar

Hypofysit har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på hypofysit, och andra orsaker bör uteslutas. För symtomatisk hypofysit av grad 2 eller 3 ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras och hormonersättning påbörjas vid behov. Vid misstanke om akut hypofysit ska kortikosteroider sättas in. Vid livshotande hypofysit av grad 4 måste serplulimab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Binjureinsufficiens

Binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom, och andra orsaker bör uteslutas. Vid binjureinsufficiens av grad 2 ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras och hormonersättning ska påbörjas vid behov. Vid livshotande binjureinsufficiens av grad 3 eller 4 måste serplulimab sättas ut permanent. Binjurefunktion och hormonnivåer bör övervakas kontinuerligt för att säkerställa lämplig hormonersättning (se avsnitt 4.2).

Hyperglykemi

Hyperglykemi eller typ 1-diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på blodsockernivåer och relaterade kliniska tecken och symtom. Insulinersättningsterapi bör initieras vid behov. För typ 1-diabetes mellitus med dålig blodsockerkontroll ska uppehåll i behandling med serplulimab göras och insulinersättningsbehandling påbörjas tills symtomen förbättrats. Vid livshotande typ 1-diabetes av grad 4 måste serplulimab sättas ut permanent. Blodsockernivåerna bör övervakas kontinuerligt för att säkerställa lämplig insulinersättning (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade hudbiverkningar

Immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Vid utslag av grad 1 eller 2 kan behandling med serplulimab fortsätta och symtomatisk behandling eller behandling med lokala kortikosteroider kan ges. Vid utslag av grad 3 ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras och symtomatisk behandling eller lokal kortikosteroidbehandling bör ges. Vid utslag av grad 4, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), eller toxisk epidermal nekrolys (TEN) bör serplulimab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad pankreatit

Immunrelaterad pankreatit, inklusive ökning av serumamylas- och lipasnivåer samt dödliga fall, har rapporterats hos patienter som får serplulimab, (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på förändringar i serumlipas och amylas (i början av behandlingen, periodiskt under behandlingen och enligt indikation baserat på klinisk utvärdering), samt kliniska tecken och symtom på pankreatit. Upphåll i behandlingen med serplulimab ska göras för ökning av serumamylas- eller lipasnivåer av grad 3 eller 4 och pankreatit av grad 2 eller 3. Vid pankreatit av grad 4 eller återkommande pankreatit av vilken grad som helst, bör serplulimab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad myokardit

Immunrelaterad myokardit, inklusive dödsfall, har rapporterats hos patienter som får serplulimab (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på kliniska tecken och symtom på myokardit. Misstänkt immunmedierad myokardit ska bekräftas med myokardenzymundersökningar och andra orsaker bör uteslutas. Vid myokardit av grad 2 ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras och kortikosteroidbehandling ska ges. Säkerheten att återuppta serplulimabbehandling hos patienter som tidigare fått immunrelaterad myokardit är inte klarlagd. En multidisciplinär diskussion rekommenderas innan serplulimab återupptas hos patienter med tidigare myokardit av grad 2, och beslutet bör baseras på olika kliniska faktorer, inklusive graden av hjärtåterhämtning, onkologisk respons på behandlingen samt tillgång till alternativa onkologiska behandlingar och prognos. Vid myokardit av grad 3 eller 4 måste serplulimab sättas ut permanent och kortikosteroidbehandling bör inledas. När en diagnos av myokardit har fastställts bör uppehåll i behandlingen med serplulimab göras eller sättas ut permanent. Myokardenzymmer och hjärtfunktion bör övervakas noggrant med avseende på myokardit av någon grad (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad uveit

Om uveit och andra immunmedierade biverkningar inträffar samtidigt, såsom Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom bör systemiska kortikosteroider ges för att förhindra permanent blindhet.

Andra immunrelaterade biverkningar

Med tanke på verkningsmekanismen för serplulimab kan andra potentiella immunrelaterade biverkningar förekomma. Andra dödliga och livshotande immunmedierade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med serplulimab i kliniska prövningar för olika doser och tumörtyper: trombocytopeni, akut koronarsyndrom, hjärtinfarkt, och immunmedierad encefalit (se avsnitt 4.8).

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar bör adekvat utvärdering göras för att bekräfta etiologin och utesluta andra orsaker. Baserat på svårighetsgraden av biverkningarna ska uppehåll i behandlingen med serplulimab göras vid immunrelaterade biverkningar av grad 2 eller 3 som inträffar för första gången. Vid återkommande immunrelaterade biverkningar av grad 3 (förutom endokrinopatier) och immunrelaterade biverkningar av grad 4 måste behandlingen med serplulimab sättas ut permanent. Kortikosteroider kan initieras efter vad som är klinisk indicerat (se avsnitt 4.2).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats hos patienter som får serplulimab. Patienter bör övervakas med avseende på kliniska tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 kan fortsätta administreringen under noggrann övervakning. Hos patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 2 bör infusionshastigheten minskas eller behandlingen avbrytas. Antipyretika och antihistaminer kan övervägas. Behandling med serplulimab kan återupptas under noggrann övervakning när infusionsrelaterade reaktioner av grad 2 är under kontroll. Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad ≥ 3 ska infusionen avbrytas omedelbart, behandlingen sättas ut permanent och lämplig behandling ges (se avsnitt 4.2).

Patienter som utesluts från kliniska prövningar

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska prövningar: aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom, patienter med aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller HIV-infektion eller patienter som fått levande försvagat vaccin inom 28 dagar före administrering av serplulimab, patienter med en aktiv infektion som kräver systemisk infektionsbehandling inom 14 dagar före den första dosen, pneumoni eller interstitiell lungsjukdom i anamnesen, patienter med aktiva hjärnmetastaser, betydande kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtinfarkt inom det senaste halvåret) i anamnesen, överkänslighet mot en annan monoklonal antikropp i anamnesen och systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 2 veckor före behandling med serplulimab.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,98 mmol (eller 22,5 mg) natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 1,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Patientkort

Förskrivaren måste diskutera riskerna med serplulimabbehandling med patienten. Patienten ska föras med ett patientkort vid varje ordination.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts. Eftersom monoklonala antikroppar inte metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) enzymer eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer, förväntas inte hämning eller induktion av dessa enzymer orsakade av samtidigt administrerade läkemedel påverka farmakokinetiken för HETRONIFLY.

Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiv behandling bör undvikas inför att behandling med serplulimab påbörjas på grund av deras potentiella påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten och effekten. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel kan dock användas för att behandla immunrelaterade biverkningar efter att behandling med serplulimab påbörjats (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor bör använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter den sista dosen av serplulimab.

Graviditet

Det finns inga data om användning av serplulimab hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat att hämning av PD-1-signalvägen orsakar embryofetal toxicitet (se 5.3). Humant IgG är känt för att passera placentabarriären och serplulimab är en IgG4; därför har den potential att överföras från modern till fostret. Serplulimab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om serplulimab utsöndras i bröstmjölks. Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjölks under de första dagarna efter födseln och minskar till låga koncentrationer kort därefter; Följaktligen kan en risk för spädbarn som ammas inte uteslutas under denna korta period. Efter denna period skulle serplulimab kunna användas under amning om det bedöms kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Studier för att utvärdera fertilitet har inte utförts. Effekten av serplulimab på manlig och kvinnlig fertilitet är därför okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Serplulimab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av potentiella biverkningar såsom trötthet (se avsnitt 4.8), bör patienter rådas att vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner tills de är säkra på att serplulimab inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos serplulimab i kombination med kemoterapi baseras på data från 389 patienter med ES-SCLC. De vanligaste biverkningarna var neutropeni (82,8%), leukopeni (74,0%), anemi (72,8%), trombocytopeni (56,0%), alopeci (54,2%), illamående (36,2%), hyperlipidemi (32,1%), minskad aptit (28,3%), hypoproteinemi (25,4%) och hyponatremi (25,4%).

De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 var neutropeni (65,3%), leukopeni (33,7%), trombocytopeni (23,1%), anemi (19,8%), hyponatremi (10,0%) och lymfopeni (5,1%).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var trombocytopeni (9,3%), neutropeni (7,7%), leukopeni (6,7%), pneumoni (3,3%) och hyperglykemi eller diabetes mellitus (2,3%).

De vanligaste immunrelaterade biverkningarna var hypotyreos (13,1%), hypertyreos (10,8%), immunrelaterade hudbiverkningar (7,5%), onormal leverfunktion (4,1%), immunrelaterad lungsjukdom (3,1%), anemi (2,8%), sjukdomskänsla (2,1%), hyperglykemi eller diabetes mellitus (1,8%), immunrelaterad kolit (1,8%) och minskat trombocytantal (1,5%).

Serplulimab avbröts på grund av biverkningar hos 5,4% av patienterna.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade i klinisk prövning och efter godkännandet för försäljning listas enligt organsystem och frekvens (se tabell 2). Om inget annat anges är frekvensen av biverkningar baserad på alla biverkningsfrekvenser identifierade i ASTRUM-005-prövningen, där 389 patienter exponerades för serplulimab i kombination med kemoterapi under en medianperiod på 22 veckor. Se avsnitt 5.1 för information om de viktigaste egenskaperna hos patienterna i den pivotala kliniska prövningen.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2. Biverkningar hos patienter som behandlats med HETRONIFLY* i ASTRUM-005

Serplulimab med karboplatin och etoposid	
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	lunginflammation ^a
Vanliga	urinvägsinfektion ^b , luftvägsinfektion ^c
Mindre vanliga	septisk chock, hudinfektion, infektiös enterit, läppinfektion, herpetisk meningoencefalit
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, lymfopeni
Vanliga	onormalt koagulationsfunktionstest ^d , granulocytopeni
Mindre vanliga	lymfadenit
Immunsystemet	
Vanliga	infusionsrelaterad reaktion ^e
Mindre vanliga	anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	
Mycket vanliga	hypotyreos ^f , hypertyreos, hyperglykemi eller diabetes mellitus ^g
Vanliga	onormalt tyreoidaefunktionstest ^h , tyreoidit ⁱ
Mindre vanliga	binjureinsufficiens ^j , annan sköldkörtelsjukdom ^k , hyperadrenokorticism ^l , hypofysit
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	hyperlipidemi, minskad aptit, hypoproteinemi, hyperurikemi, elektrolytobalans ^m
Vanliga	viktminskning, hypoglykemi
Mindre vanliga	onormalt lipoprotein
Psykiatriska tillstånd	
Mycket vanliga	sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati ⁿ
Mindre vanliga	immunmedierad encefalit ^o , yrsel, neurotoxicitet, motorisk dysfunktion
Ögon	
Mindre vanliga	suddig syn
Hjärtat	
Mycket vanliga	arytmi ^p
Vanliga	sinustakykardi, ledningsdefekter ^q , sinusbradykardi, hjärtsvikt ^r , förhöjt N-terminal prohormon B-typ natriuretisk peptid
Mindre vanliga	kardiomyopati ^s , myokardischemi, perikardiell effusion, förhöjd myokardnekrosmarkör, myokardit

Blodkärl	
Vanliga	hypertoni, vaskulit ^d
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	hosta
Vanliga	pneumonit ^u , dyspné, bröstsmärta
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	illamående, förstoppning, buksmärtor, diarré, kräkningar
Vanliga	dysfagi, flatulens, gastrointestinala störningar ^v , stomatit, dyspepsi
Mindre vanliga	muntorrhet, enterit ^w , gastrit, immunmedierad pankreatit, gingival blödning
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gamma-glutamyltransferas
Vanliga	hyperbilirubinemi, leverskada ^x
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	utslag ^y , alopeci
Vanliga	klåda, dermatit ^z , hyperhidros
Mindre vanliga	pigmenteringsstörning, psoriasis, torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta ^{aa}
Vanliga	artralgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletala besvär ^{bb} ,
Mindre vanliga	autoimmun myosit, artrit
Ingen känd frekvens	myosit ^{cc}
Njurar och urinvägar	
Vanliga	förhöjt urea i blodet, protein i urinen, hematuri, njurskada ^{dd} , förhöjt kreatinin i blodet, glykosuri, vita blodkroppar i urinen
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	pyrexia, asteni
Vanliga	trötthet, sjukdomskänsla, ödem ^{ee}
Mindre vanliga	frossa
Undersökningar och provtagningar	
Mycket vanliga	förhöjt alkaliskt fosfat i blodet
Vanliga	förhöjt myogloblin blodet, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt troponin

*Biverkningsfrekvenser som presenteras i Tabell 2 kanske inte enbart kan tillskrivas HETRONIFLY utan kan innehålla bidrag från den underliggande sjukdomen eller från andra läkemedel som används i en kombination.

Följande termer representerar en grupp relaterade händelser som beskriver ett medicinskt tillstånd snarare än en enskild händelse:

- Inkluderar lunginflammation, svamporsakad pneumoni.
- Inkluderar urinvägsinfektion, asymtomatisk bakteriuri.
- Inkluderar övre luftvägsinfektion, faryngotonsillit, tonsillit.

- d. Inkluderar förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, aktiverad partiell tromboplastintid, förkortad aktiverad partiell tromboplastintid, minskat INR (international normalised ratio), förhöjd protrombinnivå.
- e. Inkluderar läkemedelsöverkänslighet, infusionsrelaterad reaktion.
- f. Inkluderar hypotyreos, förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet, minskat fritt tyroxin, central hypotyreos, minskat trijodtyronin.
- g. Inkluderar hyperglykemi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidosis, ökad nivå ketonkroppar i blodet, nedsatt glukostolerans, ketoacidosis.
- h. Inkluderar minskad nivå sköldkörtelstimulerande hormon i blodet, förhöjt trijodtyronin, positivt test för antikroppar riktade mot tyreoida, förhöjt tyroglobulin, förhöjt tyroxin.
- i. Inkluderar sköldkörtelsjukdom, tyreoidit.
- j. Inkluderar binjureinsufficiens, minskad kortisolnivå.
- k. Inkluderar euthyroid sick syndrome, onormalt ultraljud av tyreoida.
- l. Inkluderar förhöjt kortisol, hyperadrenokorticism.
- m. Inkluderar hyponatremi, hypokalcemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hypofosfatemi, hypokloremi, hyperfosfatemi, hyperkalemi, hypermagnesemi, hyperkalcemi.
- n. Inkluderar perifer neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati, immunmedierad neuropati**.
- o. Inkluderar immunmedierad encefalit, autoimmun encefalit.
- p. Inkluderar supraventrikulära extrasystoler, supraventrikulär takykardi, arytmier, ventrikulära extrasystoler, supraventrikulär arytmier, förmaksflimmer, förmakstakykardi, bradyarytmier, tidigt repolarisationssyndrom, kammararytmier, QT-förlängning på elektrokardiogram (EKG), repolariseringsavvikelse på EKG, onormal T-våg på EKG.
- q. Inkluderar atrioventrikulärt block av första graden, högersidigt grenblock, förlängd förmaksledningstid, vänstersidigt grenblock, defekt ledning intraventrikulärt.
- r. Inkluderar hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt.
- s. Inkluderar kardiomyopati, metabolisk kardiomyopati.
- t. Inkluderar flebit, ytlig flebit.
- u. Inkluderar immunmedierad lungsjukdom, pneumonit, interstitiell lungsjukdom.
- v. Inkluderar gastrointestinala blödningar, gastrointestinala störningar, nedre gastrointestinala blödningar.
- w. Inkluderar enterit, immunmedierad enterokolit**.
- x. Inkluderar onormal leverfunktion, läkemedels-inducerad leverskada, leverskada, immun-medierad hepatit, immunmedierad leverstörning**, leversvikt**.
- y. Inkluderar utslag, maculopapulärt utslag, eksem, läkemedelsutslag, erytem, hudtoxicitet.
- z. Inkluderar autoimmun dermatit, dermatit, allergisk dermatit, bullous dermatit, seborroisk dermatit.
- aa. Inkluderar ryggsmärtor, myalgi, muskuloskeletal smärta i bröstet, ryggsmärtor, nacksmärtor.
- bb. Inkluderar muskelsvaghet, muskuloskeletal obehag.
- cc. Inkluderar myosit**, immunmedierad myosit**.
- dd. Inkluderar akut njurskada, njursvikt, nedsatt njurfunktion, njurskada.
- ee. Inkluderar ansiktsödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad, svullet ansikte.

**Händelse efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Serplulimab är associerat med immunrelaterade biverkningar. Uppgifterna för följande immunrelaterade biverkningar baseras på 1 172 patienter som fick serplulimab monoterapi (n=263) eller i kombination med andra läkemedel (n=909) över åtta doser (0,3, 1, 3, 10 mg/kg varannan vecka, 4,5 mg/kg var tredje vecka, 200 mg varannan vecka, 300 mg var tredje vecka eller 400 mg var fjärde vecka) i åtta kliniska prövningar. Riktlinjerna för hantering av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.2 och 4.4.

Immunrelaterad lungsjukdom

Immunrelaterad lungsjukdom förekom hos 3,5% av patienterna, inklusive grad 3, 4 eller 5 hos 0,9%, 0,1% respektive 0,3% av patienterna. Mediantiden till debut var 3,25 månader (intervall: 0,03-34,53 månader). Medianvaraktigheten var 1,91 månader (intervall: 0,26-13,34 månader). 1,6% av

patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Immunrelaterad lungsjukdom ledde till att behandlingen avbröts hos 1,0% av patienterna.

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad kolit förekom hos 2,4% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,6% av patienterna och grad 5 hos 0,1% av patienterna. Mediantiden till debut var 3,01 månader (intervall: 0,03-20,11 månader). Medianvaraktigheten var 0,43 månader (intervall: 0,03-4,40 månader). 0,5% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Immunrelaterad kolit ledde till att behandlingen avbröts hos 0,3% av patienterna.

Immunrelaterad hepatit

Hepatit förekom hos 0,7% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,3% av patienterna, grad 4 hos 0,2% av patienterna och grad 5 hos 0,2% av patienterna. Mediantiden till debut var 2,48 månader (intervall: 0,43-6,60 månader). Medianvaraktigheten var 0,95 månader (intervall: 0,53-1,51 månader). 0,2% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Hepatit ledde till utsättning av behandlingen hos 0,3% av patienterna. Onormal leverfunktion förekom hos 4,5% av patienterna, inklusive grad 3 hos 1,0% av patienterna. Mediantiden till debut var 1,51 månader (intervall: 0,07-29,73 månader). Medianvaraktigheten var 1,41 månader (intervall: 0,26-17,54 månader). 0,3% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Onormal leverfunktion ledde till att behandlingen avbröts hos 0,3% av patienterna.

Immunrelaterad njurinflammation och nedsatt njurfunktion

Immunrelaterad njurinflammation och nedsatt njurfunktion förekom hos 2,4% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,3% av patienterna och grad 4 hos 0,1% av patienterna. Mediantiden till debut var 2,78 månader (intervall: 0,23-17,28 månader). Medianvaraktigheten var 1,12 månader (intervall: 0,13-5,32 månader). 0,2% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Immunrelaterad njurinflammation och nedsatt njurfunktion ledde till att behandlingen avbröts hos 0,2% av patienterna.

Immunrelaterade endokrinopater

Hypotyreos

Hypotyreos förekom hos 11,2% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,1% av patienterna. Mediantiden till debut var 3,84 månader (intervall: 0,62-34,10 månader). Medianvaraktigheten var 2,76 månader (intervall: 0,53-7,49 månader). 5,9% av patienterna fick sköldkörtelhormonersättningsterapi. Inga patienter avbröt behandlingen med serplulimab på grund av hypotyreos.

Hypertyreos

Hypertyreos förekom hos 6,3% av patienterna och det fanns ingen grad ≥ 3 hypertyreos. Mediantiden till debut var 1,79 månader (intervall: 0,69-31,18 månader). Medianvaraktigheten var 1,41 månader (intervall: 0,07-4,21 månader). Inga patienter avbröt behandlingen med serplulimab på grund av hypertyreos.

Tyreoidit

Tyreoidit förekom hos 0,7% av patienterna och det fanns ingen grad ≥ 3 tyreoidit. Mediantiden till debut var 5,65 månader (intervall: 1,94-13,50 månader). Medianvaraktigheten var 5,93 månader (intervall: 0,56-11,30 månader). 0,2% av patienterna fick sköldkörtelhormonersättningsterapi. Inga patienter avbröt behandlingen med serplulimab på grund av tyreoidit.

Binjurebesvär

Binjurebesvär förekom hos 0,3% av patienterna, som alla var grad 2. Mediantiden till debut var 5,78 månader (intervall: 5,75-6,93 månader). Inga patienter avbröt behandlingen med serplulimab på grund av binjurebesvär.

Hypofyssjukdomar

Hypofyssjukdomar förekom hos 0,9% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,2% av patienterna. Mediantiden till debut var 6,97 månader (intervall: 1,41-20,53 månader). Medianvaraktigheten var 2,43 månader. 0,3% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Hypofyssjukdomar ledde till att behandlingen avbröts hos 0,2% av patienterna.

Diabetes mellitus/hyperglykemi

Diabetes mellitus/hyperglykemi förekom hos 1,0% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,5% av patienterna och grad 4 hos 0,1% av patienterna. Mediantiden till debut var 4,09 månader (intervall: 0,69-11,10 månader). Medianvaraktigheten var 2,96 månader. 0,6% av patienterna fick insulinsättningsterapi. Diabetes mellitus/hyperglykemi ledde till att behandlingen avbröts hos 0,1% av patienterna.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Immunrelaterade hudbiverkningar förekom hos 8,7% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,8% av patienterna. Mediantiden till debut var 2,10 månader (intervall: 0,03-30,52 månader). Medianvaraktigheten var 0,82 månader (intervall: 0,07-12,39 månader). 1,4% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Immunrelaterade hudbiverkningar ledde till att behandlingen avbröts hos 0,4% av patienterna.

Immunrelaterad pankreatit

Immun-relaterad pankreatit förekom hos 1,1% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,3% av patienterna, grad 4 hos 0,2% av patienterna och grad 5 hos 0,1% av patienterna. Mediantiden till debut var 2,30 månader (intervall: 0,23-12,42 månader). Medianvaraktigheten var 0,76 månader (intervall: 0,16-10,12 månader). 0,2% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Immunrelaterad pankreatit ledde till att behandlingen avbröts hos 0,2% av patienter.

Immunrelaterad myokardit

Immunrelaterad myokardit förekom hos 0,6% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,2% av patienterna och grad 5 hos 0,1% av patienterna. Mediantiden till debut var 1,87 månader (intervall: 0,26-25,36 månader). Medianvaraktigheten var 0,89 månader (intervall: 0,72-4,57 månader). 0,3% av patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider. Immunrelaterad myokardit ledde till att behandlingen avbröts hos 0,2% av patienterna.

Immunrelaterad uveit

Immunrelaterad uveit inträffade hos 0,1% av patienterna, vilken var av grad 1. Tiden till debut var 6,90 månader. Varaktigheten av immunrelaterad uveit var 1,35 månader. Händelsen löste sig för patienten.

Andra immunrelaterade biverkningar

Andra kliniskt signifikanta immunrelaterade biverkningar rapporterade hos patienter som fick serplulimab var följande. Allvarliga eller dödliga fall har rapporterats för några av dessa biverkningar.

Blodet och lymfsystemet: anemi, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni.

Centrala och perifera nervsystemet: yrsel, immunmedierad encefalit, perifer neuropati.

Ögon: suddig syn.

Hjärtat/blodkärlet: akut kranskärlssyndrom, hjärtinfarkt, akut hjärtsvikt, kardiotoxicitet, förhöjt troponin.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: dyspné, kronisk obstruktiv lungsjukdom, andningssvikt.

Magtarmkanalen: munsår, kräkningar, proktit.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: asteni, trötthet, pyrexia.

Övrigt: panikångest, tinnitus, akut kolangit, sepsis, minskat kortisol, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, obalans i elektrolyterna.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner inträffade hos 1,4% av patienterna, inklusive grad 3 hos 0,2% av patienterna och grad 4 hos 0,1% av patienterna. Mediantiden till debut var 1,02 månader (intervall: 0,03-9,86 månader). Medianvaraktigheten var 0,07 månader (intervall: 0,03-0,53 månader). Inga patienter avbröt behandlingen med serplulimab på grund av infusionsrelaterade reaktioner.

Laboratorieavvikelser

Andelen patienter som upplevde en förändring från baslinjen till en laboratorieavvikelse av grad ≥ 3 var följande: 0,6% för minskat trombocytantal, 0,4% för minskat antal neutrofiler, 0,3% för förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, 0,2% för minskat antal vita blodkroppar, 0,1% för förhöjt laktatdehydrogenas i blodet och 0,1% för förhöjt blodkolesterol.

Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerhet rapporterades mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter. Data för patienter ≥ 75 år är för begränsade för att dra slutsatser om denna population.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det möjliggör fortsatt övervakning av läkemedlets nytta/risk-förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via det nationella rapporteringssystem som listas i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering måste patienterna övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling inledas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, PD-1/PD-L1 (Programmerad celldöd-1/dödsligand 1) hämmare
ATC-kod: L01FF12.

Verkningsmekanism

Serplulimab (HLX10) är en humaniserad monoklonal IgG4-antikropp, som binder till programmerad celldöd-1 (PD-1) receptorn och blockerar dess interaktion med ligand PD-L1 och PD-L2. PD-1-receptorn är en negativ regulator av T-cellsaktivitet som har visat sig vara involverad i kontrollen av T-cellsimmunsvar. Engagemang av PD-1 med liganderna PD-L1 och PD-L2, som uttrycks i antigenpresenterande celler och kan uttryckas av tumörer eller andra celler i tumörmikromiljön, resulterar i hämning av T-cellsproliferation och cytokinutsöndring. Serplulimab potentierar

T-cellsvar, inklusive antitumörsvär, genom blockad av PD-1 bindning till PD-L1 och PD-L2-ligander.

PD-1 receptorockupation av perifera T-celler och interleukin-2 (IL-2) frisättningsförmåga in vitro studerades i en fas 1-studie med 29 kinesiska patienter med avancerade solida tumörer som injicerades med enstaka och multipla doser (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) av serplulimab. Resultatet visade att serplulimab stabilt kunde upprätthålla mättnadstillståndet av receptorockupation och bibehållen funktionell blockering vid dosering från 0,3 mg/kg till 10 mg/kg varannan vecka.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av serplulimab i kombination med kemoterapi (karboplatin plus etoposid) för första linjens behandling av ES-SCLC utvärderades i ASTRUM-005-studien (NCT04063163), en fas 3, randomiserad, dubbelblind, multiregional klinisk prövning. Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv svarsfrekvens (ORR) och svarstiden (DOR) och utvärderades av en oberoende radiologigranskningsskommitté (IRRC) och utredare baserat på RECIST 1.1. Analys för det primära effektmåttet utfördes 25 och 33 månader efter starten av den kliniska prövningen. Studiens behandlingsregimer avblindades efter den primära analysen.

Studien inkluderade vuxna patienter (18 år eller äldre) med ES-SCLC (enligt Veterans Administration Lung Study Group [VALG] utvärderingssystem) som inte hade behandlats med systemisk terapi och med ett ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. Patienter exkluderades om de hade aktiva eller obehandlade metastaser i det centrala nervsystemet; aktiv autoimmun sjukdom; eller om administrering av systemiska immunsuppressiva läkemedel skett inom 14 dagar före den första dosen.

Totalt 585 patienter inkluderades och randomiserades (2:1) för att få en av behandlingsregimerna som beskrivs i Tabell 3. Randomisering stratifierades av PD-L1-uttrycksnivå (negativ: tumörändelspoäng [TPS] < 1%, positiv: TPS ≥ 1%, eller ej utvärderbar/ej tillgänglig, mätt med PD-L1 IHC 22C3 pharmDxkit), hjärnmetastaser (ja mot nej) och ålder (≥ 65 år mot < 65 år).

Tabell 3. Intravenösa behandlingsregimer

Behandling	Induktion (Fyra 21--dagscykler)	Underhåll (21-dagarscykler)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a + karboplatin (AUC=5, upp till 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4,5 mg/kg) ^a
B	Placebo + karboplatin (AUC=5, upp till 750 mg) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab administrerades tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

b. Karboplatin och etoposid administrerades tills fullbordandet av 4 cykler, eller progressiv sjukdom eller oacceptabel toxicitet, beroende på vilket som inträffade först.

c. Etoposid administrerades dag 1, 2 och 3 i varje cykel.

Basegenskaperna balanserades mellan behandlingsarmarna. Bland de inskrivna patienterna var 68,5% asiater (401 patienter) och 31,5% icke-asiater (184 patienter), som alla var vita. Medianåldern var 62 år (intervall: 28-83) med 39,3% av patienterna ≥ 65 år och 1,9% av patienterna ≥ 75 år. 82,2% av patienterna var män. Baslinje ECOG-funktionsstatus var 0 (17,6%) eller 1 (82,4%). 16,9% av patienterna var PD-L1 positiv (TPS ≥ 1%). 13,3% av patienterna hade en historia av hjärnmetastaser.

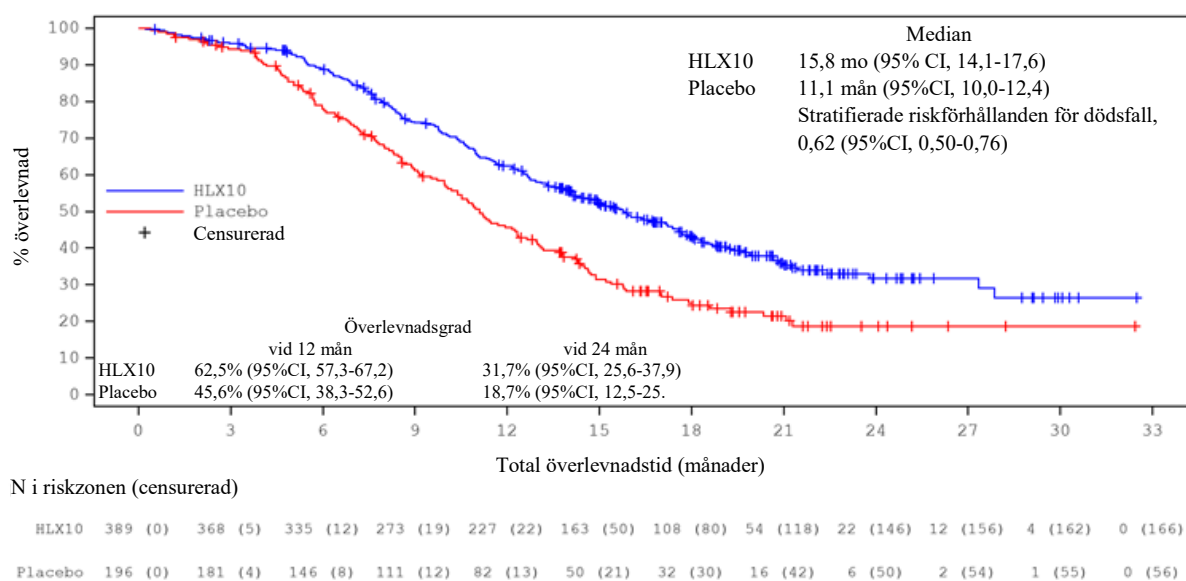
Vid tidpunkten för den interimanalysens avslutande den 22 oktober 2021 när 66% av fördefinierade OS-händelser observerades (definierade cirka 226, faktiska 246 OS-händelser), hade patienterna en medianöverlevnadsuppföljningstid på 12,3 månader. OS-, PFS- och ORR-resultaten från interimanalysen sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4. Effektdata för den primära analysen (Sista datum för datainsamling: den 22 oktober 2021)

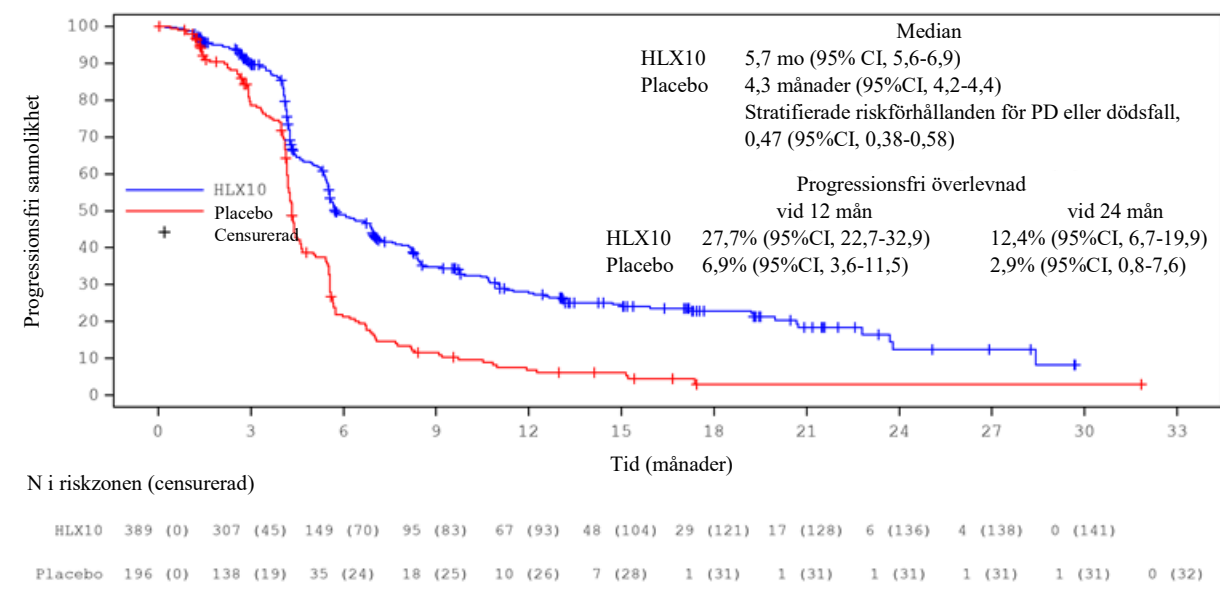
		Arm A (Serplulimab + karboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + karboplatin + etoposid)
Antal patienter		389	196
Primär slutpunkt			
OS	Antal patienter med händelser, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Median OS (månader)	15,4	10,9
	Riskförhållande (95% KI)	0,63 (0,49-0,82)	
	p-värde	< 0,001	
Sekundära slutpunkter			
PFS -IRRC per RECIST 1.1	Median PFS (månader)	5,7	4,3
	Riskförhållande (95% KI)	0,48 (0,38-0,59)	
Bekräftad ORR	(%)	67,4%	58,7%
Median DOR	Månader (95% CI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Uppdaterad analys efter avblindning med längre uppföljningsvaraktighet (median: 19,7 månader) genomfördes innan slutdatumet den 13 juni 2022 då 100% av fördefinierade OS-händelser observerades (definierade cirka 342, faktiska 363 OS-händelser). Median OS var 15,8 månader i serplulimabgruppen och 11,1 månader i placebogruppen. Den stratifierade HR (95% KI) var 0,62 (0,50, 0,76). Medianvärdet för PFS genom IRRC-bedömning per RECIST 1,1 var 5,7 månader respektive 4,3 månader med en stratifierad HR (95% KI) på 0,47 (0,38, 0,58). Effektsresultaten av den slutliga analysen överensstämde med den primära analysen. Kaplan-Meierkurvor för OS och PFS för slutlig analys presenteras i figurerna 1 och 2.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för OS i total population i den uppdaterade analysen (ITT) (Sista datum för datainsamling: den 13 juni 2022)



Figur 2. Kaplan-Meier-kurva för PFS (RECIST 1.1) av IRRC i total population i den uppdaterade analysen (ITT) (sista datum för datainsamling: den 13 juni 2022)



Immunogenicitet

Serplulimabs immunogenicitet utvärderades hos alla 389 patienter som behandlades med serplulimab i doser på 4,5 mg/kg Q3W i studien ASTRUM-005. Sju patienter (1,8%) var ADA-positiva vid något besök, av vilka 6 patienter (1,5%) var behandlingskrävande ADA-positiva, definierat som minst en post-baslinje ADA-positiv.

I dosöknings- och dosexpansionstudie HLX10-001 observerades ADA hos 13 av 66 patienter (19,7%).

Neutraliserande antikroppar observerades inte i någon av nyckelstudierna. Inga tecken på ADA-påverkan på farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades. Data är dock fortfarande begränsade.

Äldre patienter

I ASTRUM-005-studien, av de 389 patienterna i serplulimabgruppen i den totala populationen, var 153 (39,3%) ≥ 65 år. Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan äldre patienter och yngre patienter.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avstått från skyldigheten att lämna in resultat från studier med serplulimab i alla undergrupper av den pediatrika populationen för lungcancer (småcellig och icke-småcellig lungcancer) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serplulimabs farmakokinetik har undersökts i en populationsfarmakokinetisk (popPK) analys som inkluderade 1 144 patienter med lungcancer (inklusive ES-SCLC) och andra solida cancertyper från 8 studier. Patienterna fick serplulimab intravenöst som monoterapi eller kombinationsterapi i dosintervall 0,3 till 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W och 400 mg Q4W. PK beskrevs av en tvådelad modell med tidsberoende clearance (CL). Variation mellan individer (variationskoefficient, CV) i bas CL och central distributionsvolym (Vc) var 25,8% och

15,4%. Medelvärde (CV) observerat genom koncentrationen vid stabilt tillstånd i ASTRUM-005-studien var 62,5 µg/ml (36,3%).

Absorption

Serplulimab administreras som intravenös infusion och är därför omedelbart och fullständigt biotillgängligt. Andra administreringsvägar har inte undersökts.

Distribution

Baserat på en popPK-analys är distributionsvolymen för serplulimab cirka 5,73 L.

Metabolism

Den metaboliska vägen för serplulimab har inte karakteriserats. Serplulimab förväntas kataboliseras till små peptider och aminosyror genom allmänna proteinnedbrytningsprocesser.

Eliminering

Baserat på en popPK-analys är serplulimab-clearance (CL) efter den första dosen 0,225 l/dag. Clearance minskar över tiden med maximalt 30,5% (CV 26,3%) med 106 dagar för att nå hälften av den maximala effekten. Halveringstiden vid jämvikt är ungefär 24,3 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Serplulimab uppvisade linjär farmakokinetik över dosintervallet 0,3 till 10 mg/kg Q2W (inklusive platta doser på 200 mg Q2W, 300 mg Q3W och 400 mg Q4W) både efter enstaka och multipla doser.

Särskilda grupper

Inga särskilda studier har utförts i speciella populationer. En popPK-analys antydde ingen skillnad i totalt systemiskt clearance av serplulimab baserat på ålder (23-83 år), ras (n=247 vita och n=895 asiater) och ECOG-prestanda-statuspoäng (0 eller 1). Serplulimab-clearance ökade med ökad kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Ingen effekt av kreatinin eller kreatininclearance (CRCL) (Cockcroft-Gault) hittades på serplulimab CL baserat på en popPK-analys hos patienter med mild (CRCL=60-89 ml/min; n=448), måttlig (CRCL=30-59 ml/min; n=102) och svår (CRCL=15-29 ml/min; n=1) nedsatt njurfunktion och normal njurfunktion (CRCL≥ 90 ml/min, n=591). Det finns otillräckliga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion för dosrekommendationer (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen effekt av ALAT, ASAT eller totalt bilirubin hittades på serplulimab CL baserat på en popPK-analys hos patienter med mild (totalt bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN eller totalt bilirubin > 1 till 1,5 × ULN och eventuell ASAT; n=176) och måttlig (totalt bilirubin > 1,5 till 3 × ULN och eventuell AST n=2) nedsatt leverfunktion och normal (totalt bilirubin ≤ ULN och AST ≤ ULN; n=956) leverfunktion. Det finns otillräckliga data från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion för dosrekommendationer. Serplulimab har inte studerats hos patienter med gravt (totalt bilirubin > 3 × ULN och eventuell ASAT) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

I studier som undersökte toxicitet vid upprepad dosering på cynomolgusapor som doserats i upp till 31 veckor, observerades en hög incidens av farmakologirelaterad perivaskulär mononukleär cellinfiltration i hjärnans choroidplexus vid 100 mg/kg. Ingen observerad negativ effektnivå (NOAEL) i 31-veckors toxicitetsstudie var 50 mg/kg/vecka, vilket gav exponering 36 gånger (beräknat med AUC_{0-1}) exponeringen hos människor vid dosen 3 mg/kg varannan vecka.

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionstoxicitetsstudier har inte genomförts.

PD-1/PD-L1-vägen tros vara inblandad i att bibehålla tolerans mot fostret under hela graviditeten.

Blockad av PD-L1-signalering har visats i murina graviditetsmodeller störa toleransen mot fostret och resultera i en ökning av fosterförlusten.

Två anti-PD-L1 monoklonala antikroppar utvärderades i cynomolgusapor med avseende på reproduktions- och utvecklingstoxicitet och visades orsaka för tidig förlossning, fosterförlust och för tidig neonatal död när de administrerades till gravida apor.

Därför inkluderar potentiella risker med att administrera serplulimab under graviditet ökad frekvens av abort eller dödfödsel. Baserat på dess verkningsmekanism kan fostrets exponering för serplulimab öka risken för att utveckla immunmedierade störningar eller förändra det normala immunsvaret och immunrelaterade störningar som har rapporterats i PD-1 knockoutmöss.

Genotoxicitet och carcinogenitet

Inga studier har utförts för att bedöma den genotoxiska eller cancerframkallande potentialen hos serplulimab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat

Natriumcitrat (E331)

Natriumklorid

Mannitol (E421)

Polysorbat 80 (E433)

Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

I avsaknad av kompatibilitetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6. HETRONIFLY ska inte infunderas samtidigt i samma intravenösa linje som andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Spädd lösning

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten, när den är utspädd, användas omedelbart. Den utspädda lösningen får inte frysas. Om den inte används omedelbart, är användningstiden och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och bör inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C. Denna 24-timmarsperiod kan innefatta upp till 6 timmar vid rumstemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Om injektionsflaskorna och/eller de intravenösa påsarna är kyllda måste de få uppnå rumstemperatur före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus.

För förvaringsförhållanden efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska av klart glas av typ I med klorbutylgummipropp och kombinationslock av aluminium-plast som innehåller 100 mg serplulimab.

Förpackning med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för kassering och annan hantering

Förberedelse och administrering

- Aseptisk hantering ska säkerställas under beredningen av infusionen.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur (vid eller under 25°C).
- Produkten ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet är en färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande lösning. Kassera injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.
- Bekräfta dosen av läkemedlet och beräkna den erforderliga volymen HETRONIFLY.
- Dra upp en volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning som motsvarar volymen av läkemedlet som ska infunderas från avsedd injektionspåse med hjälp av en steril spruta och kassera.
- Använd en spruta för att dra upp den erforderliga volymen HETRONIFLY från injektionsflaskan och injicera den i natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) för injektion för att bereda en spädd lösning med en slutlig koncentration på 1,0 till 8,0 mg/ml. Blanda den spädda lösningen genom att försiktigt vända påsen.
- Administrera infusionslösningen intravenöst med ett sterilt, icke-pyrogen, låg-proteinbindande 0,2 till 5,0 μm inbyggt eller monterat filter.
- Ställ in den initiala infusionshastigheten till 100 ml per timme (25 droppar per minut rekommenderas). Infusionshastigheten kan justeras om infusion-relaterade reaktioner inträffar (se avsnitt 4.2). Om det inte uppkommer någon infusionsrelaterad biverkning under den första infusionen, kan varaktigheten av efterföljande administrering förkortas till 30 minuter (± 10 minuter).
- Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet, när det blivit spätt, användas omedelbart. Den spädda lösningen får inte frysas. Om den spädda lösningen inte används omedelbart kan den förvaras i 24 timmar vid 2°C till 8°C. Denna 24-timmarsperiod kan innefatta upp till 6 timmar i rumstemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Om injektionsflaskorna och/eller intravenösa påsarna är kyllda måste de få uppnå rumstemperatur före användning (se avsnitt 6.3).
- Vid slutet av infusionen ska infusionsröret spolats med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) enligt sjukhusets rutinmässiga procedur.
- Administrera inte andra läkemedel genom samma infusionsslang.

- För att underlätta spårbarhet för biologiska läkemedel ska namn och tillverkningsnummer på det administrerade läkemedlet tydligt antecknas i patientjournalen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1870/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 03 februari 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
(Byggnad D) Block 1
Nr. 1289 Yishan Road
Xuhui-distriktet, Shanghai
Kina

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla patienter/vårdgivare som använder HETRONIFLY i varje medlemsstat där HETRONIFLY marknadsförs får ta del av patientutbildningsmaterialet.

• **Sammansättning av utbildningsmaterialpaket:**

- Sammanfattning av produkttegenskaper/bipacksedel (kommer att tillhandahållas frivilligt)
- Patientkort

• **Risker som täcks av utbildningsmaterialet:**

- Immunmedierade biverkningar
- Allvarliga infusionsreaktioner

Utbildningsmaterialet innehåller information om tecken och symtom på immunrelaterade biverkningar och infusionsrelaterade reaktioner, samt vägledning om vikten av patientövervakning och klinisk hantering av dessa händelser. Materialet kommer att distribueras till relevanta vårdgivare som ett paket och patienter kommer att få sitt material via vårdgivaren.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
serplulimab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En ml koncentrat innehåller 10 mg serplulimab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

100 mg/10 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR).

Intravenös användning efter spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

Skaka ej.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1870/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift godtas.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

2D-streckkod med den unika identifieraren ingår.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDESFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR).

HETRONIFLY 10 mg/ml sterilt koncentrat
serplulimab
i.v.-användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

HETRONIFLY 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning serplulimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar få detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du bär med dig patientkortet under behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor, kontakta läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Hetronifly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Hetronifly
3. Hur du får Hetronifly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hetronifly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Hetronifly är och vad det används för

Hetronifly är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen serplulimab. Det är en monoklonal antikropp, ett typ av protein som är utformat för att känna igen och fästa vid ett specifikt mål i kroppen som kallas programmerad död-1 (PD-1) receptor. PD-1 receptorn finns på ytan av T- och B-celler (typer av vita blodkroppar som ingår i immunförsvaret, kroppens naturliga försvar). När PD-1 aktiveras av cancerceller stängs aktiviteten hos T-cellerna av. Genom att blockera PD-1, förhindrar Hetronifly att aktiviteten av dina T-celler stängs av vilket hjälper ditt immunförsvar att bekämpa cancer.

Hetronifly används för att behandla vuxna med en typ av lungcancer som kallas utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC). Det används när cancer:

- har spridit sig inuti lungorna (eller till andra delar av kroppen) och
- inte har behandlats tidigare.

Om du har några frågor om hur Hetronifly verkar eller varför detta läkemedel har ordinerats åt dig, fråga din läkare eller apotekspersonal.

Hetronifly kommer att ges i kombination med kemoterapi. Det är viktigt att du också läser bipacksedeln för den specifika kemoterapi som du får. Fråga din läkare om du har några frågor om dessa läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du får Hetronifly

Du ska inte ges Hetronifly

Om du är allergisk mot serplulimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel.

Om du är osäker på om du är allergisk, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Hetronifly.

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du får Hetronifly om du har:

- en autoimmun sjukdom (en sjukdom där immunförsvaret angriper sina egna celler)
- leverproblem
- njurskada
- lungproblem eller andningsproblem
- genomgått en organtransplantation
- haft en allergisk reaktion mot andra cancerläkemedel som fungerar på samma sätt (behandling med monoklonala antikroppar)

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare innan du får Hetronifly.

När du får Hetronifly kan du få vissa allvarliga biverkningar (se avsnitt 4).

Om du har något av följande tillstånd, ring eller besök läkare omedelbart. Läkaren kan ge dig andra läkemedel som förhindrar allvarligare komplikationer och för att minska dina symtom. Läkaren kan komma att skjuta upp nästa dos av Hetronifly eller avbryta behandlingen med Hetronifly.

Tala omedelbart med läkare om du märker något av följande symtom:

- inflammation i lungorna: symtom kan vara ny eller förvärrad hosta, andnöd eller bröstsmärta
- inflammation i lever och gallgångar: symtom kan vara illamående eller kräkningar, minskad aptit, smärta på höger sida av magen, gulfärgning av hud eller ögonvitor, dåsighet, mörk urin eller blödningar eller blåmärken som uppstår lättare än normalt
- inflammation i tarmen: symtom kan vara diarré eller fler tarmrörelser än vanligt, avföring som är svart, tjärliknande eller klibbig med blod eller slem, svår magsmärta eller ömhet
- inflammation i njurarna: symtom kan vara att kissa mindre urinvolymer
- inflammation i huden: symtom kan vara utslag, klåda, blåsor eller sår i munnen eller på andra fuktiga ytor
- inflammation i körtlar (särskilt sköldkörteln, binjurarna, hypofysen och bukspottkörteln): symtom kan vara snabb puls, extrem trötthet, viktökning eller viktnedgång, yrsel eller svimning, håravfall, köldkänsla, förstoppning, huvudvärk som inte går över eller ovanlig huvudvärk, buksmärter, illamående och kräkningar
- typ 1-diabetes: symtom kan vara högt blodsocker, att känna sig mer hungrig eller törstig än vanligt, kissa oftare än vanligt, snabb och djup andning, förvirring, andedräkt som luktar sött, en söt eller metallisk smak i munnen eller att din urin eller svett luktar annorlunda
- infusionsrelaterade reaktioner: symtom kan vara frossa eller skakningar, klåda eller utslag, rodnad, andnöd eller väsande andning, yrsel eller feber
- inflammation i hjärtmuskeln: symtom kan vara bröstsmärtor, andnöd eller oregelbunden hjärtrytm
- inflammation eller problem i musklerna: symtom kan vara muskelsmärta, muskelsvaghet eller snabb trötthet
- inflammation i hjärnan (encefalit): symtom kan vara kramper, huvudvärk, feber, frossa, kräkningar, förvirring och minnesproblem
- inflammation i ögonen, vilket kan innefatta synförändringar
- lågt antal blodplättar: symtom kan vara blödning (näs- eller tandkötsblödning) och/eller blåmärken

Barn och ungdomar

Hetronifly rekommenderas inte för personer under 18 år. Detta eftersom det inte finns någon information om hur bra det fungerar i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Hetronifly

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel och receptfria läkemedel.

Tala om för läkaren om du tar andra läkemedel som försvagar ditt immunförsvar, t.ex. kortisonläkemedel, såsom prednison. Dessa läkemedel kan påverka hur Hetronifly fungerar. När du väl har behandlats med Hetronifly kan din läkare ge dig kortisonläkemedel för att minska eventuella biverkningar av Hetronifly. Kortisonläkemedel kan också ges till dig innan du får Hetronifly i kombination med kemoterapi för att förebygga och/eller behandla illamående, kräkningar och andra biverkningar orsakade av kemoterapi.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkaren innan du tar detta läkemedel.

Graviditet

Du får inte använda Hetronifly om du är gravid om inte läkaren specifikt rekommenderar det. Hetronifly kan skada ditt ofödda barn.

Amning

Det är inte känt om serplulimab överförs till bröstmjölk. Du och läkaren kommer att bestämma om du kan amma efter att ha fått serplulimab.

Körförmåga och användning av maskiner

Hetronifly kan orsaka trötthet och andra biverkningar. Kör inte bil eller använd maskiner efter att du har fått Hetronifly om du inte är säker på att du mår bra.

Hetronifly innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 22,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 10 ml injektionsflaska. Detta motsvarar 1,1% av högsta rekommenderat maximalt dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du får Hetronifly

Hetronifly kommer att ges till dig på ett sjukhus eller en klinik under överinseende av en erfaren läkare.

Rekommenderad dos är 4,5 mg per kg kroppsvikt var tredje vecka.

Läkaren kommer att ge dig Hetronifly som en infusion i en ven (dropp). Den första infusionen ges under en period på cirka 1 timme. Påföljande infusioner ges under en period på 30 minuter.

Om du tagit för stor mängd av Hetronifly

Det finns ingen information om överdosering av serplulimab. Detta läkemedel ges till dig av erfaren sjukvårdspersonal. Risken för en överdosering är liten. Vid en eventuell överdosering kommer du att övervakas noga med avseende på tecken eller symtom på biverkningar. Läkaren kommer att påbörja lämplig behandling.

Om du missar ett besök för att få Hetronifly

Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel. Om du missar ett besök, ring läkaren omedelbart för att boka om din tid.

Om du slutar att få Hetronifly

Om behandlingen avbryts kan effekten av läkemedlet stoppas. Avbryt inte behandlingen med Hetronifly om du inte har diskuterat detta med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om din behandling, fråga läkaren.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Var uppmärksam på viktiga symtom på inflammation.

Hetronifly verkar på ditt immunförsvar och kan orsaka inflammation i olika delar av din kropp. Detta kan allvarligt skada din kropp. Vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande och kräva behandling eller att behandlingen med Hetronifly avslutas (se avsnitt 2).

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart med läkaren om du noterar något av följande allvarliga symtom. De kan vara tecken på ett allvarligt, möjligen livsfarligt tillstånd. Att få medicinsk behandling omedelbart kan bidra till att förhindra att dessa problem blir allvarligare

- inflammation i lungorna (*vanligt*): symtom kan vara ny eller förvärrad hosta, andnöd eller bröstsmärta
- inflammation i lever och gallgångar (*vanligt*): symtom kan vara illamående eller kräkningar, minskad aptit, smärta på höger sida av magen, gulfärgning av hud eller ögonvitor, dåsighet, mörk urin eller blödningar eller blåmärken som uppstår lättare än normalt
- inflammation i tarmen (*mindre vanligt*): symtom kan vara diarré eller fler tarmrörelser än vanligt, avföring som är svart, tjärliknande eller klibbig med blod eller slem, svår magsmärta eller ömhet
- inflammation i bukspottkörteln (*mindre vanligt*): symtom kan vara buksmärter, illamående och kräkningar
- inflammation i hjärtmuskeln (*mindre vanligt*): symtom kan vara bröstsmärter, andnöd eller oregelbunden hjärtrytm

Andra biverkningar

Tala med läkare om du får någon av följande biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar med patienter som får Hetronifly i kombination med kemoterapi:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- infektion i lungan (lunginflammation)
- minskning av antalet vita blodkroppar (leukocyter, neutrofiler, lymfocyter), röda blodkroppar (anemi) eller blodplättar (trombocytopeni)
- minskad sköldkörtelaktivitet (kan orsaka trötthet eller viktökning) eller överaktiv sköldkörtelaktivitet
- blodprov som visar höga nivåer av glukos (hyperglykemi eller diabetes mellitus)
- blodprov som visar höga nivåer av urinsyra (hyperurikemi) eller lipider (hyperlipidemi)
- blodprov som visar onormala nivåer av elektrolyt (kalium, natrium, kalcium, magnesium, fosfat eller klorid)
- blodprov som visar låga nivåer av protein (hypoproteinemi)
- minskad aptit
- sömnproblem
- onormal hjärtrytm
- hosta
- illamående
- förstopning
- buksmärtor
- diarré
- kräkningar
- ökade leverenzymnivåer i blodet (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, gammaglutamyltransferas)
- utslag
- håravfall
- smärta i muskler och skelett
- feber
- svaghet
- ökade nivåer av alkaliskt fosfatas i blodet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- infektion i urinvägarna
- infektion i övre luftvägarna
- onormal koagulationsfunktionstest
- reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet
- inflammation i sköldkörteln, onormalt sköldkörtelfunktionstest
- viktninskning
- låg blodsockernivå
- skada på det perifera nervsystemet som orsakar domningar, yrsel, huvudvärk, känselstörning (parestesi)
- en regelbunden hjärtrytm där hjärtat slår snabbare än normalt, långsam hjärtrytm, ledningsfel i hjärtat, hjärtsvikt, ökad nivå av substanser i hjärnan (natriuretisk peptid) vilket kan vara ett tecken på hjärtsvikt
- högt blodtryck, inflammation i blodkärlen
- inflammation i munslemhinnan, matsmältningsbesvär, svårigheter att svälja, utspänd buk, störningar i magtarmkanalen
- förhöjt bilirubin i blodet (nedbrytningsprodukt av hemoglobin)
- klåda, inflammation i huden, överdriven svettning
- ledvärk (artralgi), smärta i armar eller ben, besvär i rörelseorganen
- glukos i urinen, protein i urinen, röda eller vita blodkroppar i urinen, njurskada
- ökad nivå av urea eller kreatinin i blodet
- trötthet, allmänt obehag, svullnad
- ökad nivå av myokardnekrosmarkör (troponin), myoglobin eller kreatinfosfokinas i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- svår infektion, hudinfektion, infektion i tarmen, läppinfektion, infektion i hjärnan och hjärnhinnan orsakad av herpes simplex-virus
- inflammation i lymfkörteln
- anafylaktisk reaktion
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna, annan sköldkörtelstörning, överaktiv binjureaktivitet, inflammation i hypofysen som ligger vid basen av hjärnan
- onormala nivåer lipoprotein i blodet
- inflammation i hjärnan, neurotoxicitet, åksjuka, nedsatt rörelseförmåga
- suddig syn
- sjukdom i hjärtmuskeln, minskat blodflöde till hjärtmuskeln (myokardischemi), vävnadsmyokardischemi, ansamling av vätska i hjärtsäcken, ökad nivå av substanser som tyder på hjärtskada
- muntorrhet, inflammation i magsäcken, tandkötsblödning
- förtjockad, ibland fjällande, hudtillväxt, förändringar i hudfärg, torr hud
- autoimmun inflammatorisk muskelsjukdom (autoimmun myosit), inflammation i leder
- frossa

Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data)

- inflammation i musklerna (myosit)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) som listas i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Hetronifly ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på ytterkartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus.

Efter spädning bör läkemedlet användas omedelbart. Den spädda lösningen får inte frysas. Om den spädda lösningen inte används omedelbart har den visats vara stabil i 24 timmar i kylskåp (2°C till 8°C), vilket kan innefatta upp till 6 timmar i rumstemperatur (vid eller under 25°C).

Använd inte detta läkemedel om du observerar synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Sjukvårdspersonalen kommer att kassera alla läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är serplulimab.

Varje ml koncentrat innehåller 10 mg serplulimab. En injektionsflaska på 10 ml innehåller 100 mg serplulimab.

Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumklorid (se avsnitt 2: Hetronifly innehåller natrium), mannitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hetronifly är ett koncentrat till lösning för intravenös infusion, som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med gummipropp. Injektionsflaskan innehåller 10 mg/ml serplulimab. Koncentratet är en färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande vätska. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande information är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av infusionen

Aseptisk hantering ska säkerställas under beredningen av infusionen.

- Skaka inte injektionsflaskan.
- Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur (vid eller under 25°C).
- Produkten ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet är en färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande lösning. Kassera injektionsflaskan om synliga partiklar observeras.
- Bekräfta dosen av läkemedlet och beräkna den erforderliga volymen Hetronifly.

- Dra upp en volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning som motsvarar volymen av läkemedlet som ska infunderas från den avsedda injektionspåsen med hjälp av en steril spruta och kassera den.
- Använd en spruta för att dra upp den erforderliga volymen Hetronifly från injektionsflaskan och injicera den i natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) för injektion för att bereda en spädd lösning med en slutlig koncentrationsintervall på 1,0 till 8,0 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända påsen.
- Administrera infusionslösningen intravenöst med ett sterilt, icke-pyrogen, låg-proteinbindande 0,2 till 5,0 µm inbyggt eller monterat filter.
- Ställ in den initiala infusionshastigheten till 100 ml per timme (25 droppar per minut rekommenderas). Infusionshastigheten kan justeras om infusionsrelaterade reaktioner inträffar. Om det inte uppkommer någon infusionsrelaterad biverkning under den första infusionen, kan tiden för efterföljande administrering förkortas till 30 minuter ($\pm$ 10 minuter).
- Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet, när det är spätt, användas omedelbart. Den spädda lösningen får inte frysas. Om den spädda lösningen inte används omedelbart kan den förvaras i 24 timmar vid 2°C till 8°C. Denna 24-timmarsperiod kan innefatta upp till 6 timmar i rumstemperatur ($\leq$ 25°C). Om injektionsflaskorna och/eller intravenösa påsarna är kylda måste de få uppnå rumstemperatur före användning.
- Vid slutet av infusionen ska infusionsröret spolras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) enligt sjukhusets rutinmässiga procedur.
- Administrera inte andra läkemedel genom samma infusionsslang.
- För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska namn och tillverkningsnummer på det administrerade läkemedlet tydligt antecknas i patientjournalen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.