Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

OLIZU®
serplulimabe

APRESENTAÇÃO

OLIZU® (serplulimabe) solução para diluição para infusão 10mg/mL: embalagem com um (1) frasco ampola de vidro transparente com 10 mL

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 mL de de OLIZU® 10 mg/mL contém:
serplulimabe..... 10 mg
Excipientes* qsp ..... 1,0 mL

* Excipientes: ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio, manitol, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OLIZU® (serplulimabe) em associação com carboplatina e etoposideo é destinado ao tratamento em primeira linha de pacientes adultos com câncer do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE).

2. RESULTADO DE EFICÁCIA:

A eficácia de OLIZU® em combinação com quimioterapia (carboplatina e etoposido) para o tratamento em primeira linha de CPPC-DE foi avaliada no ensaio ASTRUM-005 (NCT04063163)[1], um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, de duplo cego e multirregional. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os objetivos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta (DR), conforme avaliado pelo comite de revisão radiológica independente (IRRC) e pelo investigador com base no RECIST 1.1. A análise para o objetivo primário foi efetuada 25 e 33 meses após o início do ensaio clínico. Os regimes de tratamento do estudo foram revelados após a análise primária.

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

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Tabela 1. Regimes de tratamento intravenoso

Regime de tratamento	Indução (Quatro ciclos de 21 dias)	Manutenção (Ciclos de 21 dias)
A	OLIZU® (4,5 mg/kg) [a] + carboplatina (AUC=5, até 750 mg) [b] + etoposido (100 mg/m^2) [b,c]	OLIZU® (4,5 mg/kg) [a]
B	Placebo + carboplatina (AUC=5, até 750 mg) [b] + etoposido (100 mg/m^2) [b,c]	Placebo

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

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

No momento de *cut-off* da análise interina, a 22 de outubro de 2021, quando foram observados 66% dos acontecimentos SG predefinidos (definidos aproximadamente 226, na realidade 246 acontecimentos SG), o tempo mediano para seguimento de sobrevidados pacientes era de 12,3 meses. Na Tabela 2 estão resumidos os resultados de SG , SLP e TRO da análise interina.

Tabela 2. Resultados de eficácia na análise primária (data de *cut-off* dos dados: 22 de outubro de 2021)

		Braço A (Serplulimabe + carboplatina + etoposido)	Braço B (Placebo + carboplatina + etoposido)
Número de pacientes		389	196
Objetivo primário			
SG	Número de pacientes com acontecimentos, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Mediana de OS (meses)	15,4	10,9
	Hazard ratio (IC 95%)	0,63 (0,49-0,82)	
	valor-p	< 0,001	
Objetivos secundários			
SLP-IRRC de acordo com RECIST 1.1	Mediana de SLP (meses)	5,7	4,3
	Hazard ratio (IC 95%)	0,48 (0,38-0,59)	
TROconfirmada	(%)	67,4%	58,7%
DR mediana	Meses (IC 95%)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

A análise atualizada após quebra de ocultação com uma duração de seguimento mais longa (mediana: 19,7 meses) foi conduzida até à data de *cut-off* de 13 de junho de 2022, quando foram observados 100% dos eventos SG predefinidos (definidos aproximadamente 342, na realidade 363 acontecimentos SG). A mediana de SG foi de 15,8 meses no grupo do OLIZU® e de 11,1 meses no grupo do placebo. O HR estratificado (IC 95%) foi de 0,62 (0,50, 0,76). A mediana de SLP, por avaliação IRRC segundo o RECIST 1.1, foi de 5,7 meses e 4,3

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

meses, respetivamente, com um HR estratificado (IC 95%) de 0,47 (0,38, 0,58). Os resultados de eficácia da análise final foram consistentes com a análise primária. As Figuras 1 e 2 exibem as curvas de Kaplan-Meier para SG e SLP da análise final.

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

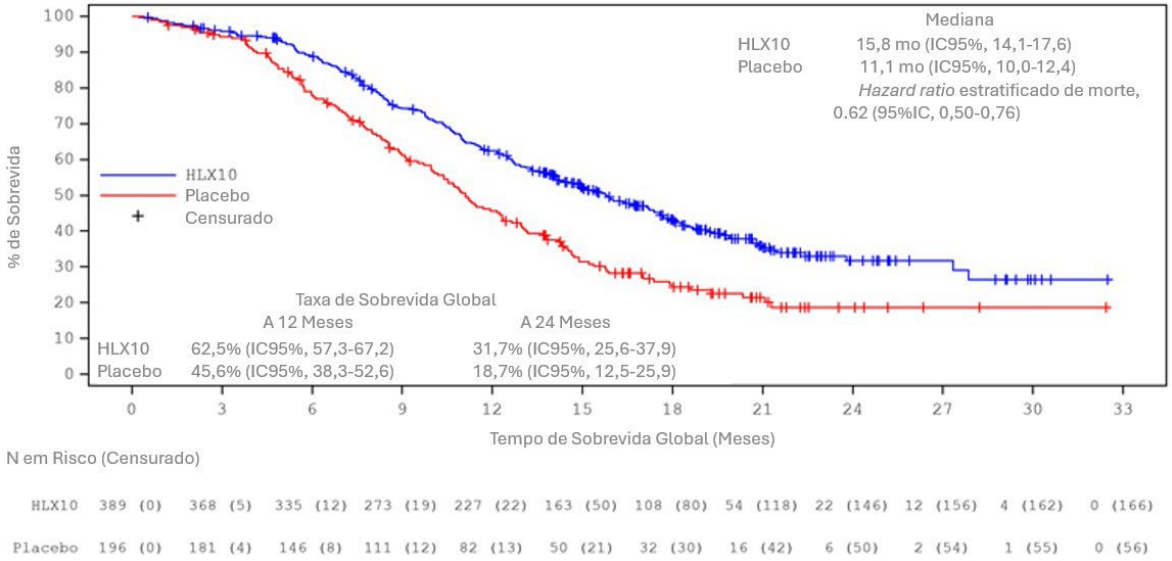
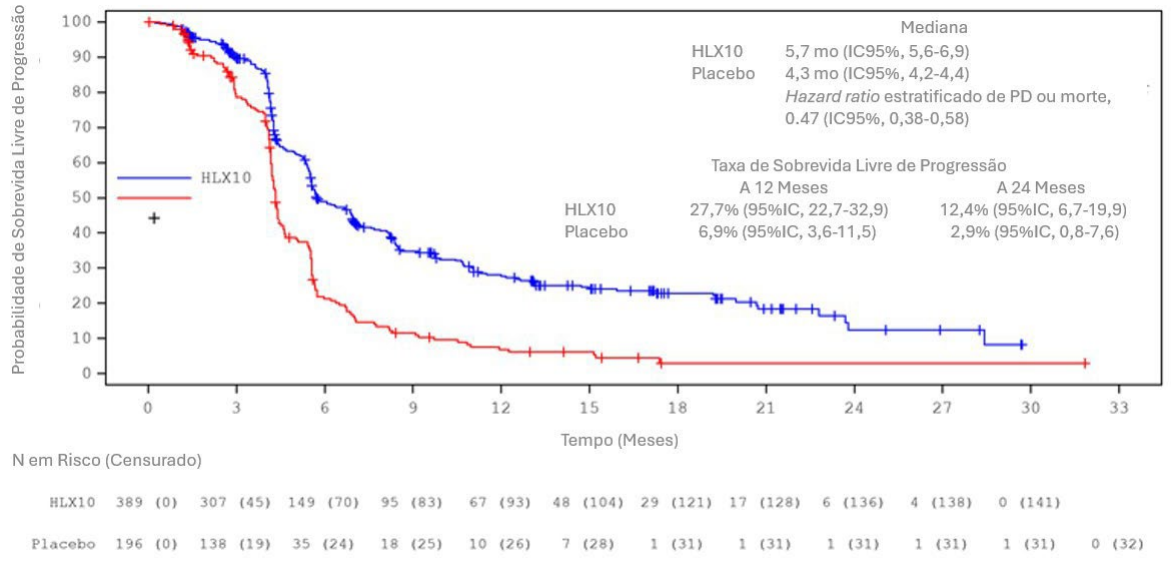


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da SLP (RECIST 1.1) por IRRC na população total na análise atualizada (ITT) (data de *cut-off* dos dados: 13 de junho de 2022)



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

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

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

Pacientes idosos : No ensaio ASTRUM-005, dos 389 pacientes do grupo do serplulimabe na população total, 153 (39,3%) tinham ≥ 65 anos. Não foram observadas diferenças globais de eficácia entre os pacientes idosos e os pacientes mais jovens.

Referências bibliográficas

1.Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;328(12):1223–1232. doi:10.1001/jama.2022.16464

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O serplulimabe é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) através de tecnologia de DNA recombinante. O serplulimabe pertence ao grupo farmacoterapêutico de agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo- fármaco, inibidores PD-1/PD-L1 (Morte celular programada-1/ligando de morte celular programada 1). Código ATC: L01FF12.

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

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

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

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do serplulimabe foi investigada numa análise farmacocinética populacional (popPK) que incluiu 1144 pacientes com câncer de pulmão (incluindo CPPC-DE) e outros tipos de câncer sólido, em 8 estudos. Os pacientes receberam serplulimabe por via intravenosa como monoterapia ou terapia combinada no intervalo de doses de 0,3 a 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W e 400 mg Q4W. A PK foi descrita por um modelo de dois compartimentos com depuração (CL) dependente do tempo. A variabilidade interindividual (coeficiente de variação, CV) na CL de base e no volume de distribuição central (Vc) foi de 25,8% e 15,4%. A média (CV) da concentração mínima observada no estado estacionário no ensaio ASTRUM-005 foi 62,5 µg/mL (36,3%).

Absorção: O serplulimabe é administrado por perfusão intravenosa, e por isso a sua biodisponibilidade é imediata e total. Não foram investigadas outras vias de administração.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

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

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

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

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

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

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

Comprometimento hepático: Não foi detetado qualquer efeito de ALT, AST ou bilirrubina total na CL do serplulimabe, com base numa análise popPK em pacientes com comprometimento hepático ligeiro (BIL ≤ LSN e AST > LSN ou BIL > 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST; n=176) e moderado (BIL > 1,5 a 3 × LSN e qualquer AST; n=2), e função hepática normal (BIL ≤ LSN e AST ≤ LSN; n=956). Não existem dados suficientes em pacientes com comprometimento hepático moderado que permitam determinar recomendações de dosagem. O serplulimabe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave (BIL > 3 × LSN e qualquer AST) (ver secção 4.2).

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida: No estudo de toxicidade de dose repetida administradas em macacos *cynomolgus* até 31 semanas, foi observada uma elevada incidência de infiltração de células mononucleares perivasculares, relacionada com a farmacologia, no plexo coroide cerebral a 100 mg/kg. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) no estudo de toxicidade de 31 semanas foi de 50 mg/kg/semana, o que produziu uma exposição igual a 36 vezes (calculada pela AUC0-t) a exposição em humanos sob dose de 3 mg/kg de duas em duas semanas.

Toxicidade reprodutiva: Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva. Acredita-se que a via PD-1/ PD-L1 está envolvida na manutenção da tolerância do feto durante a gravidez. O bloqueio da sinalização PD-L1 demonstrou, em modelos murinos de gravidez, perturbar a tolerância ao feto e resultar num aumento da perda fetal. Foram avaliados dois anticorpos monoclonais PD-L1 em macacos *cynomolgus* relativamente à toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, demonstrando causar parto prematuro, perda fetal e morte neonatal prematura quando administrados a macacas grávidas. Por conseguinte, os riscos potenciais da administração de serplulimabe durante a gravidez incluem o aumento das taxas de abortos ou de nato-mortos. Com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal ao serplulimabe pode aumentar o risco de desenvolvimento de perturbações imunomediadas ou de alteração da resposta imunológica normal e de

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

perturbações relacionadas com a imunidade que foram observadas em camundongos *knockout* PD-1.

Genotoxicidade e carcinogenicidade: Não foram realizados estudos para avaliar o potencial genotóxico ou carcinogénico do serplulimabe.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

OLIZU® (serplulimabe) é contraindicado para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade ao serplulimabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações adversas imunológica: Ocorreram reações adversas imunológicas, incluindo casos graves e fatais, em pacientes que receberam serplulimabe. A maioria das reações adversas imunológicas que ocorreram durante o tratamento foram reversíveis e foram geridas através da suspensão do tratamento, da administração de corticosteroides e/ou de cuidados de suporte. Ocorreram, ainda, reações adversas imunológicas até 3,6 meses após a administração da última dose. Podem ocorrer simultaneamente reações adversas imunológicas que afetem mais do que um sistema corporal.
Em caso de suspeita da ocorrência de reações adversas imunológicas, deve garantir-se a realização de uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, deve suspender-se o tratamento e administrar um corticosteroide. Para a maioria das reações adversas de Grau 2 e algumas reações adversas específicas de Grau 3 ou 4 relacionadas com o sistema imunológico, a administração deverá ser suspensa até à recuperação ou melhoria para Grau 1. O serplulimabe - deve ser interrompido definitivamente em quaisquer reações adversas de Grau 4 e algumas reações adversas imunológicas específicas de Grau 3. Para reações adversas imunológicas de Grau 3, 4 e algumas específicas de Grau 2 (por exemplo, pneumonite imunológica, miocardite imunológica), deverá ser administrado corticosteroide (prednisona 1-2 mg/kg/dia ou equivalente) e outros tratamentos sintomáticos, de acordo com os sintomas clínicos até à recuperação ou melhoria para o Grau 1. Após a melhoria para Grau $\leq$ 1, deverá ser iniciada uma redução gradual do corticosteroide, que deverá ser continuada durante, pelo menos, 1 mês. Uma redução rápida poderá originar um agravamento ou recorrência da reação adversa. Se, apesar do uso de corticosteroides, ocorrer um agravamento ou não existir melhoria, dever complementar-se com terapia imunossupressora não corticosteroide (por exemplo, infliximabe).

Doença pulmonar imunológica: Foi notificada a ocorrência de pneumonite imunológica, incluindo casos fatais, em pacientes tratados com OLIZU®. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite imunológica, tais como alterações radiográficas (por exemplo, opacidades focais em vidro despolido, filtrados irregulares), dispneia e hipoxia. As suspeitas de ocorrência de pneumonite imunológica deverão ser confirmadas com imagens radiográficas e deverão ser excluídas outras causas.

Colite imunológica: Foi notificada a ocorrência de colite imunológica, incluindo casos fatais, em pacientes tratados com serplulimabe. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite imunológica, tais como dor abdominal, diarreia, muco ou sangue nas fezes. Deve ser excluída a possibilidade de presença de infeções e outras etiologias relacionadas com a doença. O risco potencial de perfuração gastrointestinal deverá ser tido em consideração e confirmado por imagem radiográfica e/ou endoscopia, se necessário.

Hepatite imunológica: Foi notificada a ocorrência de hepatite imunológica, incluindo casos fatais, em

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

pacientes tratados com serplulimabe. Os pacientes devem ser monitorizados periodicamente (todos os meses) para detectar alterações da função hepática e sinais e sintomas clínicos de hepatite imunológica, tais como elevações das transaminases e da bilirrubina total. Deve ser excluída a possibilidade de presença de infeções e outras etiologias relacionadas com a doença. Na ocorrência de hepatite imunológica, deverá ser aumentada a frequência de testes da função hepática.

Nefrite imunológica e disfunção renal: Foi notificada a ocorrência de nefrite e disfunção renal relacionadas com a imunidade em pacientes tratados com serplulimabe. Os pacientes deverão ser periodicamente monitorizados (todos os meses) quanto a alterações da função renal e sinais e sintomas clínicos de nefrite imunológica e disfunção renal. Na ocorrência de nefrite imunológica, deve ser aumentada a frequência de testes da função renal. A maioria dos pacientes apresenta aumentos assintomáticos da creatinina sérica. Devem ser excluídas as etiologias relacionadas com a doença.

Endocrinopatias imunológicas:
Doenças da tiroide
Foi notificada a ocorrência de distúrbios da tiroide, incluindo hipertiroidismo, hipotiroidismo e tiroidite, em pacientes tratados com serplulimabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações na função da tiroide e sinais e sintomas clínicos de distúrbios da tireoide. No caso de hipotiroidismo sintomático de Grau 2 ou 3, deve suspender-se o serplulimabe e iniciar uma terapia de substituição da hormona da tireoide, conforme necessário. No caso de hipertireoidismo sintomático de Grau 2 ou 3, deve-se suspender o serplulimabe e iniciar a administração de um medicamento antitireoidiano, conforme necessário. Se houver suspeita de ocorrência de inflamação aguda da tireoide, o serplulimabe deve ser suspenso e deve ser iniciada terapia hormonal. O tratamento pode ser retomado quando os sintomas de hipotireoidismo ou hipertireoidismo estiverem controlados e a função tireoidiana tiver melhorado. O serplulimabe deve ser descontinuado definitivamente no caso de hipertireoidismo ou hipotireoidismo com risco de vida. A função tireoidiana deve ser monitorada continuamente de modo a assegurar que a substituição hormonal é adequada.

Perturbações da hipófise
Foi notificada a ocorrência de hipofisite em pacientes tratados com serplulimabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hipofisite e devem ser excluídas outras causas. No caso de hipofisite sintomática de Grau 2 ou 3, deve-se suspender o serplulimabe e iniciar uma terapia de substituição hormonal, conforme necessário. Se houver suspeita da ocorrência de hipofisite aguda, deve ser iniciado um tratamento com corticosteroides. No caso de hipofisite de Grau 4 com risco de vida, o serplulimabe deve ser descontinuado definitivamente.

Insuficiência suprarrenal
Foi notificada a ocorrência de insuficiência suprarrenal em pacientes tratados com serplulimabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas e devem-se excluir outras causas. No caso de insuficiência suprarrenal de Grau 2, deve-se suspender o serplulimabe e iniciar uma terapia de substituição hormonal, conforme necessário. No caso de insuficiência suprarrenal de Grau 3 ou 4 com risco de vida, o serplulimabe deve ser descontinuado definitivamente. Deve-se monitorar continuamente a função da glândula suprarrenal e os níveis hormonais, de modo a assegurar uma reposição hormonal adequada.

Hiperglicemia: Foi notificada a ocorrência de hiperglicemia ou diabetes mellitus tipo 1 em pacientes tratados com serplulimabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao nível sanguíneo de glicose e aos sinais e sintomas clínicos relacionados. Deve-se iniciar uma terapia de substituição da insulina, conforme necessário. No caso de diabetes mellitus de tipo 1 com controle de deficiência da glicemia, deve-se suspender o serplulimabe e iniciar terapia de substituição da insulina até à melhoria dos sintomas. No caso de diabetes tipo 1 de Grau 4 com risco de vida, o serplulimabe deve ser descontinuado definitivamente. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser continuamente monitorados, para garantir uma substituição adequada da insulina.

Reações adversas cutâneas imunológicas: Foi notificada a ocorrência de reações adversas cutâneas

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

imunológicas em pacientes tratados com serplulimabe. No caso de erupção cutânea de Grau 1 ou 2, pode-se continuar com o serplulimabe e administrar tratamento sintomático ou tratamento local com corticosteroides. No caso de erupção cutânea de Grau 3, deve-se suspender o serplulimabe e administrar tratamento sintomático ou tratamento local com corticosteroides. No caso de erupção cutânea de Grau 4, síndrome de Stevens- Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN), o serplulimabe deve ser descontinuado definitivamente.

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

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

Uveíte imunológica: Se ocorrerem simultaneamente uveíte e outras reações adversas imunomediadas, como a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, devem ser administrados corticosteroides sistêmicos para evitar a cegueira permanente.

Outras reações adversas imunológica: Dado o mecanismo de ação do serplulimabe, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunológicas. Foram observadas outras reações adversas imunomediadas fatais e potencialmente fatais em pacientes tratados com serplulimabe em ensaios clínicos em todo o espectro de doses e tipos de tumores: trombocitopenia, síndrome coronária aguda, infarte do miocárdio e encefalite imunomediada.
Na suspeita de existência de outras reações adversas imunológicas, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia e excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas, deve-se suspender o serplulimabe no caso de reações adversas imunológicas de Grau 2 ou 3 que ocorram pela primeira vez. No caso de reações adversas imunológicas de Grau 3 recorrentes (exceto endocrinopatias) e reações adversas imunológicas de Grau 4, o serplulimabe deve ser descontinuado definitivamente. Pode ser iniciada a terapia com corticosteroides conforme indicado clinicamente.

Reações relacionadas com a infusão: Foi notificada a ocorrência de reações relacionadas com a infusão em pacientes que receberam serplulimabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de reações relacionadas com a infusão. Os pacientes com reações relacionadas com a infusão de Grau 1 podem continuar a receber o medicamento sob monitoramento rigoroso. A taxa de infusão deve ser reduzida ou o tratamento ser interrompido nos pacientes com reações relacionadas com a infusão de Grau 2.
Pode ser considerada a administração de antipiréticos e anti-histamínicos. Uma vez controladas as reações relacionadas com a infusão de Grau 2, o tratamento com serplulimabe pode ser retomado sob monitoramento

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

rigoroso. Para reações relacionadas com a infusão de Grau ≥ 3, a infusão deve ser interrompida imediatamente, e deve ser administrado tratamento adequado.

Pacientes excluídos dos ensaios clínicos: Foram excluídos dos ensaios clínicos os pacientes com as seguintes condições: história de doença autoimune ativa ou previamente documentada, pacientes com tuberculose ativa ou infeção por hepatite B ou C ou HIV ou pacientes que tenham recebido vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à administração de serplulimabe, pacientes com qualquer infeção ativa que requeira terapia anti-infeciosa sistêmica nos 14 dias anteriores à primeira dose, histórico de pneumonite ou patologia pulmonar intersticial, pacientes com metástases cerebrais ativas sem tratamento, história de patologia cardiovascular significativa (por exemplo, infarto agudo do miocárdio nos últimos 6 meses), antecedentes de hipersensibilidade a outro anticorpo monoclonal, medicamentos imunossupressores sistêmicos nas 2 semanas anteriores à administração de serplulimabe.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Uma vez que os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas de citocromo P450 (CYP) ou por outras enzimas de metabolização de medicamentos, não se espera que a inibição ou indução destas enzimas por medicamentos coadministrados afete a farmacocinética do OLIZU®.

Deve ser evitada a utilização de imunossupressores ou corticosteroides sistêmicos antes de iniciar o serplulimabe, devido à sua potencial interferência na atividade e eficácia farmacodinâmicas. No entanto, os corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados para tratar reações adversas imunológicas após o início do serplulimabe.

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção
As mulheres em idade fértil com potencial de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 meses após a última dose de serplulimabe.

Gravidez
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Não existem dados referentes à utilização de serplulimabe em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais demonstraram que a inibição da via PD-1 causa toxicidade fetal. É sabido que a IgG humana atravessa a barreira hematoplacentária, sendo o serplulimabe uma IgG4; com o potencial de ser transmitido da mãe para o feto. Não é recomendada a utilização do serplulimabe durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam utilizando métodos contraceptivos.

Lactação
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Fertilidade
Não foram realizados estudos de avaliação de fertilidade. Assim, o efeito do serplulimabe na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas
Os efeitos de serplulimabe sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Devido à potencial ocorrência de reações adversas, como fadiga, os pacientes devem ser aconselhados a ter cuidado durante a condução ou a utilização de máquinas, até terem a certeza de que não são negativamente afetados pelo serplulimabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OLIZU® (serplulimabe) deve ser mantido em sua embalagem original. Armazenar em geladeira. Não congelar.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação.

De um ponto de vista microbiológico, uma vez diluído, o medicamento deve ser imediatamente utilizado.

A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após a diluição, manter a solução de 2°C a 8°C por até 24 horas. Este período de conservação de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (≤ 25°C).

Se forem refrigerados, os frascos para injetáveis e/ou os sacos intravenosos devem atingir a temperatura ambiente antes da sua utilização.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: OLIZU® (serplulimabe) é fornecido sob a forma de solução incolor a ligeiramente amarela, límpida a ligeiramente opalescente, pH 5,2-5,8, osmolalidade de aproximadamente 280-340 mOsm/kg.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento do câncer.

Modo de preparo e administração

OLIZU® (serplulimabe) destina-se à administração por via intravenosa e não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

A taxa de infusão inicial deverá ser fixada em 100 ml por hora. Se a primeira infusão for bem tolerada, todas as infusões subsequentes poderão ser encurtadas para 30 minutos (± 10 minutos).

Quando administrado em combinação com quimioterapia, OLIZU® (serplulimabe) deve ser administrado primeiro, seguido de quimioterapia no mesmo dia. Utilizar sacos de infusão separados para cada infusão.

A dose total de OLIZU® necessária deve ser diluída em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Deve ser assegurado o manuseamento assético durante a preparação da infusão.

- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Permitir a homogeneização da temperatura do frasco para injetáveis na temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C).
- Antes da administração, o medicamento deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. Descartar o produto caso forem observadas partículas visíveis.
- Confirmar a dose do medicamento e calcular o volume necessário de OLIZU® (serplulimabe).
- Retirar do saco intravenoso alvo um volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), correspondente ao volume de medicamento perfundido utilizando uma seringa estéril e eliminar.
- Utilizar uma seringa para retirar o volume necessário de OLIZU® (serplulimabe) do frasco para injetáveis e injetar na solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final de 1,0 a 8,0 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Administrar a solução para infusão por via intravenosa utilizando um filtro de 0,2 a 5,0 µm em linha ou adicional estéril, não pirogénico, com baixa ligação proteica.
- Definir a taxa de infusão inicial em 100 ml por hora (recomenda-se 25 gotas por minuto). A taxa de infusão pode ser ajustada se ocorrerem reações relacionadas com a infusão Se, na primeira infusão, não se verificar qualquer reação adversa relacionada com a infusão, a duração da administração subsequente pode ser reduzida para 30 minutos (± 10 minutos).
- De um ponto de vista microbiológico, uma vez diluído, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. A solução diluída não pode ser congelada.
- No final da infusão, o tubo de infusão deve ser lavado com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), de acordo com o procedimento de rotina do hospital.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de infusão.
- Com o intuito de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser claramente registados o nome e o número de lote do medicamento administrado na ficha do paciente.

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

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

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

Deve-se suspender ou descontinuar o serplulimabe para manejar possíveis reações adversas, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Recomendação de modificação do tratamento

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

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

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 5.0 dos Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer para Reações Adversas (NCI-CTCAE v5.0).
ALT: alanina-aminotransferase; AST: aspartato-aminotransferase; LSN: limite superior do normal.
#: O serplulimabe deverá ser interrompido definitivamente na ocorrência de qualquer reação adversa relacionada com imunidade de Grau 3 que seja recorrente e de quaisquer reações adversas imunomediadas de Grau 4, exceto no caso de endocrinopatias que sejam controladas com hormônios de substituição.
*: Não é clara a segurança na realização de novo tratamento com serplulimabe em pacientes que sofreram miocardite imunológica.

Populações especiais

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste posológico em pacientes idosos (≥ 65 anos).

Comprometimento renal
Não é necessário qualquer ajuste posológico para pacientes com comprometimento renal baixo (CrCl=60-89 ml/min) ou moderado (CrCl=30-59 ml/min). Não existem dados suficientes e nem podem ser feitas recomendações posológicas em pacientes com comprometimento renal grave (CrCl=15-29 ml/min).

Comprometimento hepático
Não é necessário qualquer ajuste posológico em pacientes com comprometimento hepático baixo (BIL ≤ LSN e AST > LSN ou BIL > 1 a 1,5 × LSN e qualquer AST). Não existem dados suficientes em pacientes com comprometimento hepático moderado (BIL > 1,5 a 3 × LSN e qualquer AST) e não existem dados disponíveis em comprometimento hepático grave (BIL > 3 × LSN e qualquer AST). Não podem ser feitas recomendações posológicas para pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave.

População pediátrica
Não existe utilização relevante de serplulimabe na população pediátrica na indicação de câncer do pulmão de pequenas células.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança na utilização do serplulimabe em combinação com quimioterapia baseia-se em dados de 389 pacientes com CPPC-DE. As reações adversas mais frequentes foram neutropenia (82,8%), leucopenia (74,0%), anemia (72,8%), trombocitopenia (56,0%), alopécia (54,2%), náuseas (36,2%), hiperlipidemia (32,1%), diminuição do apetite (28,3%), hipoproteinemia (25,4%) e hiponatremia (25,4%).
As reações adversas de Grau ≥ 3 mais frequentes foram neutropenia (65,3%), leucopenia (33,7%), trombocitopenia (23,1%), anemia (19,8%), hiponatremia (10,0%) e linfopenia (5,1%).

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

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

O serplulimabe foi descontinuado devido a reações adversas em 5,4% dos pacientes.

As reações adversas notificadas no ensaio clínico e na experiência de pós-comercialização estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. A menos que seja especificado de outra forma , as frequências das reações adversas são baseadas nas frequências de ocorrência de acontecimentos adversos por todas as causas identificadas no ensaio ASTRUM-005, no qual 389 pacientes foram expostos ao serplulimabe em combinação com quimioterapia por uma duração mediana de 22 semanas.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raras (< 1/10 000); desconhecido (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são listadas pela ordem decrescente de gravidade.

Infeções e infestações
Reação muito comum: pneumonia (inclui pneumonia, pneumonia fúngica)
Reação comum: infecção do trato urinário (inclui infecção do trato urinário, bacteriúria assintomática), infecção do trato respiratório (inclui infceção do trato respiratório superior, faringoamigdalite, amigdalite)
Reação incomum: choque séptico, infecção cutânea, enterite infecciosa, infecção labial, meningoencefalite herpética.

Doenças do sangue e do sistema linfático
Reação muito comum: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia
Reação comum: exame de coagulação anormal (inclui tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de tromboplastina parcial ativada abreviado, razão normalizada internacional diminuída, nível de protrombina aumentado), granulocitopenia
Reação incomum: linfadenite

Doenças do sistema imunológico
Reação comum: reação relacionada com a infusão (inclui hipersensibilidade ao medicamento, reação relacionada com a infusão)
Reação incomum: reação anafilática

Doenças endócrinas
Reação muito comum: hipotireoidismo (inclui hipotireoidismo, aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue, diminuição da tiroxina livre, hipotireoidismo central, diminuição da triiodotironina (T3)), hipertireoidismo, hiperglicemia ou diabetes mellitus (inclui hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, aumento do corpo cetônico no sangue, tolerância à glicose diminuída, cetoacidose)
Reação comum: exame de função tireoidiana tiroideia anormal (inclui hormônio estimulante da tireóide no sangue diminuída, triiodotironina aumentada, anticorpo antitireoidiano positivo, tiroglobulina aumentada, tiroxina aumentada.), tireoidite (inclui distúrbios da tireoide, tireoidite)
Reação incomum: insuficiência suprarrenal (inclui insuficiência suprarrenal, cortisol diminuído), outros distúrbios da tireoide (inclui síndrome de doença eutireóide, ecografia da tireoide anormal), hiperadrenocorticismo (inclui aumento do cortisol, hiperadrenocorticismo), hipofisite.

Doenças do metabolismo e da nutrição
Reação muito comum: hiperlipidemia, diminuição do apetite, hipoproteinemia, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (inclui hiponatremia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia, hipocloremia, hiperfosfatémia, hipercalemia, hipermagnesemia, hipercalcemia)
Reação comum: diminuição do peso, hipoglicemia
Reação incomum: lipoproteínas anormais

Distúrbios psiquiátricos
Reação muito comum: insônia

Doenças do sistema nervoso
Reação comum: parestesia, dor de cabeça, tonturas, neuropatia periférica (inclui neuropatia periférica, neuropatia periférica sensório-motora, neuropatia imunomediada**)
Reação incomum: encefalite imunomediada (inclui encefalite imunomediada, encefalite autoimune), vertigem, neurotoxicidade, disfunção motora

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Distúrbios oculares
Reação incomum: visão turva

Cardiopatias
Reação muito comum: arritmia (inclui extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, arritmia, extrassístoles ventriculares, arritmia supraventricular, fibrilação auricular, taquicardia auricular, bradiarritmia, síndrome de repolarização precoce, arritmia ventricular, eletrocardiograma com QT prolongado, eletrocardiograma com anomalia na repolarização, eletrocardiograma com anomalia da onda T.)
Reação comum: taquicardia sinusal, defeitos de condução (inclui bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio do ramo direito, prolongamento do tempo de condução auricular, bloqueio do ramo esquerdo, defeito de condução intraventricular), bradicardia sinusal, insuficiência cardíaca (inclui insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência ventricular esquerda), aumento do peptídeo natriurético tipo B N-terminal.
Reação incomum: cardiomiopatia (inclui cardiomiopatia, cardiomiopatia metabólica), isquemiamiocárdica, derrame pericárdico, aumento do marcador de necrose miocárdica, miocardite

Vasculopatias
Reação comum: hipertensão, vasculite (inclui flebite, flebite superficial)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Reação muito comum: tosse
Reação comum: pneumonite (inclui doença pulmonar imunomediada, pneumonite, doença pulmonar intersticial.), dispneia, dor no peito

Doenças gastrointestinais
Reação muito comum: náuseas, obstipação, dor abdominal, diarreia, vômitos
Reação comum: disfagia, flatulência, alterações gastrointestinais (inclui hemorragia gastrointestinal alta, hemorragia gastrointestinal baixa), estomatite, dispepsia
Reação incomum: xerostomia, enterite (inclui enterite, enterocolite imunomediada**), gastrite, pancreatite imunomediada, hemorragia gengival

Distúrbios hepatobiliares
Reação muito comum: alanina-aminotransferase aumentada, aspartato-aminotransferase aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada
Reação comum: hiperbilirrubinémia, lesão hepática (inclui função hepática anormal, lesão hepática induzida por fármacos, lesão hepática, hepatite imunomediada, perturbação hepática imunomediada **, insuficiência hepática **)

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Reação muito comum: erupção cutânea (inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, eczema, erupção medicamentosa, eritema, toxicidade cutânea), alopécia
Reação comum: prurido, dermatite (inclui dermatite autoimune, dermatite alérgica, dermatite bolhosa, dermatite seborreica), hiperidrose
Reação incomum: alteração da pigmentação, psoríase, ressecamento da pele

Distúrbios músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Reação muito comum: dores músculo-esqueléticas (inclui lombalgia, mialgia, dores musculo-esqueléticas no peito, dores na coluna, dores no pescoço)
Reação comum: artralgia, dor nas extremidades, desconforto músculo-esquelético (inclui fraqueza muscular,)
Reação incomum: miosite autoimune, artrite
Desconhecido: miosite (miosite imunomediada **)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Doenças renais e urinárias
Reação comum: aumento da ureia no sangue (uremia), presença de proteínas na urina (proteinuria), hematúria, lesão renal (inclui lesão renal aguda, insuficiência renal, comprometimento renal, lesão renal), aumento da creatinina no sangue, glicosúria, glóbulos brancos na urina positivos (leucocituria)

- Distúrbios gerais e condições do local de administração
Reação muito comum: febre, astenia
Reação comum: fadiga, mal-estar, edema (inclui edema facial, edema periférico, inchaço periférico)
Reação incomum: calafrios

Exames complementares de diagnóstico
Reação comum: aumento da fosfatase alcalina no sangue
Reação incomum: aumento da mioglobina no sangue, aumento da creatinofosfoquinase no sangue, aumento da troponina

** Acontecimento pós-comercialização.

As frequências de reações adversas apresentadas não podem ser totalmente atribuíveis ao OLIZU® apenas, mas podem refletir contribuições da doença subjacente ou de outros medicamentos utilizados em associação.

Descrição das reações adversas selecionadas
O serplulimabe está associado a reações adversas imunológicas. Os dados relativos às seguintes reações adversas imunológicas é baseada em 1172 pacientes que receberam serplulimabe em monoterapia (n=263) ou em associação com outros medicamentos (n=909), num espectro de oito doses (0,3, 1, 3, 10 mg/kg de 2 em 2 semanas, 4,5 mg/kg de 3 em 3 semanas, 200 mg de 2 em 2 semanas, 300 mg de 3 em 3 semanas ou 400 mg de 4 em 4 semanas) de oito ensaios clínicos.

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

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

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

Nefrite imunológica e disfunção renal: Ocorreu nefrite e disfunção renal imunológicas, em 2,4% dos pacientes, incluindo Grau 3 em 0,3% dos pacientes e Grau 4 em 0,1% dos pacientes. O tempo mediano para o

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

início foi de 2,78 meses (intervalo: 0,23-17,28 meses). A duração mediana foi de 1,12 meses (intervalo: 0,13-5,32 meses). 0,2% dos pacientes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A nefrite e disfunção renal imunológicas levaram à interrupção do tratamento em 0,2% dos pacientes.

Endocrinopatias imunológicas
Hipotireoidismo
O hipotireoidismo ocorreu em 11,2% dos pacientes, incluindo Grau 3 em 0,1% dos pacientes. O tempo mediano para o início foi de 3,84 meses (intervalo: 0,62-34,10 meses). A duração mediana foi de 2,76 meses (intervalo: 0,53-7,49 meses). 5,9% dos pacientes receberam terapia de substituição do hormônio da tireoide (reposição hormonal). . Nenhum paciente interrompeu o serplulimabe devido a hipotireoidismo.

Hipertireoidismo
O hipertireoidismo ocorreu em 6,3% dos pacientes e não se registou hipertireoidismo de Grau ≥ 3. O tempo mediano para o início foi de 1,79 meses (intervalo: 0,69-31,18 meses). A duração mediana foi de 1,41 meses (intervalo: 0,07-4,21 meses). Nenhum paciente interrompeu o serplulimabe devido a hipertireoidismo.

Tireoidite
Ocorreu tireoidite em 0,7% dos pacientes e não foi registrado casos de tireoidite de Grau ≥ 3. O tempo mediano para o início foi de 5,65 meses (intervalo: 1,94-13,50 meses). A duração mediana foi de 5,93 meses (intervalo: 0,56-11,30 meses). 0,2% dos pacientes receberam terapia de substituição do hormônio da tireoide (reposição hormonal) . Nenhum paciente interrompeu o serplulimabe devido a tireoidite.

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

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

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

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

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

Miocardite imunológica: Ocorreu miocardite imunológica em 0,6% dos pacientes, incluindo Grau 3 em 0,2%

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

dos pacientes e Grau 5 em 0,1% dos pacientes. O tempo mediano para o início foi de 1,87 meses (intervalo: 0,26-25,36 meses). A duração mediana foi de 0,89 meses (intervalo: 0,72-4,57 meses). 0,3% dos pacientes receberam tratamento com corticosteroides em doses elevadas. A miocardite imunológica levou à interrupção do tratamento em 0,2% dos pacientes.

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

Outras reações adversas imunológicas: Outras reações adversas imunológicas e clinicamente significativas, observadas em pacientes que receberam serplulimabe foram as seguintes. Foram observados casos graves ou fatais para algumas destas reações adversas.

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

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

Afeções oculares: visão turva.

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

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

Gastrointestinal: ulceração da boca, vômitos, proctite.

Distúrbios gerais e condições do local de administração : astenia, fadiga, pirexia.

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

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

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

Idosos: Não foram observadas diferenças globais de segurança entre os pacientes idosos (≥ 65 anos) e os mais jovens. Os dados relativos de pacientes com idade de ≥ 75 anos são limitados para tirar conclusões sobre esta população.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal daAnvisa.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0553.0401

Importado e Registrado por:
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16
Produzido por:
Shanghai Henlius Biopharmaceuticals Co., Ltd.
Shanghai - China

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/03/2026.

BU 01