

INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN

Zerpidio

Serplulimab 100 mg/10 mL

Bacalah seluruh *leaflet* ini dengan hati-hati sebelum Anda mulai menggunakan obat ini untuk mendapatkan informasi yang penting untuk Anda.

- *Leaflet* ini berisi pertanyaan-pertanyaan yang umum ditanyakan mengenai Zerpidio.
- *Leaflet* ini tidak mengandung semua informasi yang tersedia.
- Semua obat mengandung risiko dan manfaat. Dokter Anda telah mempertimbangkan risiko yang dialami dengan pemberian Zerpidio dengan manfaat yang diharapkan untuk Anda.
- Jika Anda memiliki pertanyaan selain yang terdapat dalam *leaflet* ini, tanyakan pada dokter atau apoteker.
- Jika Anda mengalami efek samping, konsultasikan dengan dokter, apoteker, atau perawat. Efek samping ini mencakup efek samping apapun, termasuk yang tidak terdapat dalam *leaflet* ini.

1. Apa itu Zerpidio dan apa komposisi Zerpidio?

Zerpidio adalah obat anti-neoplastik atau anti-kanker yang termasuk dalam golongan antibodi monoklonal. Zerpidio mengandung bahan aktif serplulimab.

Serplulimab merupakan *humanized monoclonal antibody* yang akan berikatan dengan reseptor *Programmed Cell Death-1* (PD-1) dan akan memblokir interaksi reseptor dan *ligands*, PD-L1 dan PD-L2, sehingga terjadi potensiasi dari respon sel T, termasuk respon anti-tumor.

2. Apa bentuk sediaan Zerpidio?

Zerpidio tersedia dalam bentuk cairan injeksi dalam kemasan vial yang mengandung *Serplulimab* 100 mg/10 mL.

3. Bagaimana deskripsi Zerpidio?

Zerpidio diformulasikan sebagai larutan steril tidak berwarna hingga sedikit kekuningan, cairan jernih hingga sedikit keruh.

4. Apa kegunaan dari Zerpidio?

Zerpidio dalam kombinasi dengan *Carboplatin* dan *Etoposide*, digunakan untuk mengobati pasien kanker paru dengan jenis *Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)*. Zerpidio digunakan ketika ES-SCLC belum pernah diterapi sebelumnya.

Zerpidio dalam kombinasi dengan carboplatin dan nanoparticle albumin-bound paclitaxel digunakan untuk mengobati pasien kanker paru dengan jenis locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (squamous NSCLC), yang belum pernah diterapi sebelumnya.

5. Bagaimana cara pemberian Zerpidio?

Zerpidio harus disiapkan oleh tenaga kesehatan profesional (apoteker) sebelum diberikan dan akan diberikan di rumah sakit oleh dokter atau perawat.

Zerpidio diberikan secara infus intravena selama kurang lebih 1 jam pada infusan pertama dan sekitar 30 menit untuk infusan selanjutnya.

6. Berapa dosis pemberian Zerpidio?

Dosis Zerpidio untuk pengobatan ES-SCLC yang direkomendasikan adalah 4,5 mg/kg berat badan setiap 3 minggu atau 300 mg setiap 3 minggu.

7. Apa yang dilakukan jika terapi Zerpidio terlewatkan?

Jika dosis Zerpidio terlewatkan, segera hubungi dokter untuk menjadwalkan kembali jadwal terapi berikutnya. Penting untuk tidak melewatkan jadwal terapi anda.

8. Pada keadaan apa Zerpidio tidak boleh diberikan?

Zerpidio tidak boleh diberikan pada pasien dengan riwayat alergi terhadap *Serplulimab* atau komponen apapun dari produk ini;

- Asam sitrat monohidrat
- Natrium sitrat
- Natrium klorida
- Mannitol
- Polisorbat 80
- Air untuk injeksi

9. Apa yang perlu diperhatikan jika Anda akan menggunakan Zerpidio?

Beritahukan dokter Anda jika:

- Anda memiliki riwayat:
 - Reaksi alergi terhadap terapi antibodi monoklonal lain
 - Kerusakan ginjal
 - Penyakit autoimun
 - Transplantasi organ

- Masalah paru atau masalah pernapasan
- Masalah hati
- Anda hamil atau berencana untuk hamil
- Anda alergi terhadap obat lain atau zat lainnya seperti makanan, pengawet, atau pewarna.

Beritahukan dokter atau perawat segera jika Anda memiliki tanda atau gejala berikut:

- Peradangan paru: gejala batuk baru atau memberat, sesak nafas, atau nyeri dada;
- Peradangan hati (termasuk saluran bilier): mual dan muntah, merasa nafsu makan berkurang, nyeri perut kanan atas, kekuningan pada kulit maupun bagian putih mata, mengantuk, urin kehitaman atau berdarah atau lebih mudah memar dari biasanya;
- Peradangan saluran cerna; diare atau gerak usus yang lebih banyak dari biasanya, feses kehitaman, seperti tar atau lengket dengan darah atau cairan mukus, sakit atau nyeri tekan lambung;
- Peradangan kelenjar (terutama tiroid, adrenal, *pituitary*, dan pankreas): detak jantung cepat, kelelahan ekstrim, kehilangan/pertambahan berat badan, pusing dan pingsan, kerontokan rambut, perasaan demam, konstipasi, nyeri kepala yang tidak hilang atau nyeri kepala yang tidak biasa, nyeri perut, mual dan muntah;
- Diabetes tipe 1: gula darah tinggi, merasa lebih mudah lapar dan haus, berkemih lebih sering, napas cepat dan dalam, kebingungan, atau bau napas manis, rasa manis atau metalik pada mulut atau bau yang berbeda dari urin maupun keringat;
- Peradangan ginjal: produksi urin berkurang;
- Peradangan kulit: ruam, gatal, kulit melepuh, atau bisul di mulut atau permukaan lembab lainnya;
- Peradangan otot jantung: nyeri dada, sesak nafas, detak jantung yang tidak beraturan;
- Peradangan mata;
- Peradangan atau masalah otot: nyeri otot, kelemahan, cepat mengalami kelelahan otot;
- Reaksi akibat infus: meriang atau gemetar, gatal atau ruam, kemerahan, sesak napas atau napas mengi, pusing atau demam;
- Peradangan otak (ensefalitis) atau peradangan selaput membran spinal dan otak (meningitis): kejang, kekakuan leher, nyeri kepala, demam, meriang, muntah, mata sensitif terhadap cahaya, kebingungan dan mengantuk;
- Peradangan saraf: nyeri, kelemahan, kelumpuhan dari tungkai (sindrom Guillain-Barre)
- Jumlah platelet rendah: perdarahan (hidung dan gusi) dan/atau memar.

Jangan hentikan terapi Zerpidio tanpa berdiskusi dengan dokter.

10. Obat apa yang harus dihindari jika menggunakan Zerpidio?

Interaksi Zerpidio dengan obat sitostatik lainnya sampai saat ini belum diketahui.

Jangan menggunakan obat lain tanpa memberitahukan dokter atau berkonsultasi dengan apoteker.

11. Apakah Zerpidio boleh digunakan pada ibu hamil dan menyusui?

Penggunaan Zerpidio selama kehamilan dan menyusui tidak direkomendasikan. Jika Anda sedang hamil atau berencana untuk hamil, konsultasikan kepada dokter sebelum menggunakan obat ini.

12. Apakah boleh mengendarai atau menjalankan mesin selama menggunakan Zerpidio?

Zerpidio dapat menyebabkan *fatigue* (kelelahan), dan efek samping lainnya. Jangan mengendarai atau menggunakan mesin setelah Anda diberikan Zerpidio kecuali Anda yakin kalau gejala tersebut tidak terjadi pada Anda.

13. Apa efek samping yang mungkin terjadi dengan Zerpidio?

Seperti semua obat lain, obat ini memiliki efek samping, walaupun tidak semua orang akan mengalami efek samping tersebut.

Segera hubungi dokter anda jika mengalami efek samping seperti yang telah dilaporkan dalam uji klinis pada pasien yang mendapatkan Zerpidio.

Efek samping yang pernah dilaporkan dalam uji klinis dengan Zerpidio:

Sangat sering (dapat terjadi pada lebih dari 1 dari 10 orang)

- Jumlah sel darah putih berkurang (neutrofil, leukosit), jumlah sel darah merah berkurang, jumlah platelet berkurang
- Merasa kurang lapar
- Mual
- Aktivitas kelenjar tiroid berkurang (dapat menyebabkan kelelahan dan penambahan berat badan)
- Peningkatan jumlah enzim hati di dalam darah

Sering (dapat terjadi sampai 1 dari 10 orang)

- Jumlah sel darah putih menurun (limfosit)
- Protein di dalam darah berkurang, natrium, kalium, magnesium, fosfat, klorida atau kalsium di dalam darah berkurang, asam urat di dalam darah bertambah, fosfat di dalam darah bertambah
- Muntah, konstipasi, diare, nyeri lambung, sulit menelan, distensi abdominal, gangguan saluran cerna
- Peningkatan lemak di darah, peningkatan kadar gula atau diabetes melitus, aktivitas kelenjar tiroid berlebih.
- Ruam kulit, kerontokan rambut, gatal, peradangan pada kulit
- Demam, badan lemas, merasa capek, rasa tidak nyaman secara menyeluruh, bengkak
- Peradangan pada paru, rasa tidak nyaman di dada, napas pendek, batuk
- Irama jantung abnormal, irama jantung regular dengan detak jantung lebih cepat dari normal, detak jantung lambat, gangguan konduksi, gagal jantung
- Peningkatan kadar bilirubin darah, cedera hati
- Infeksi pada paru, infeksi saluran kemih
- Terdapat protein pada urin, terdapat sel darah merah pada urin, cedera ginjal
- Nyeri pada otot dan tulang, nyeri sendi (artralgia), nyeri pada tangan atau kaki
- Perubahan pada indera peraba, pusing, sakit kepala
- Gangguan tidur
- Peningkatan kadar enzim hati di dalam darah, peningkatan kadar alkaline fosfatase di dalam darah, peningkatan kadar laktat dehidrogenase di dalam darah, penurunan berat badan, elektrokardiogram abnormal, pemeriksaan fungsi tiroid abnormal, peningkatan kadar mioglobin di dalam darah, peningkatan kadar kreatinin fosfokinase di dalam darah, pemeriksaan fungsi koagulasi abnormal, pemeriksaan enzim jantung abnormal, pemeriksaan fungsi ginjal abnormal, peningkatan kadar peptida natriuretik otak yang mungkin merupakan tanda gagal jantung, lipoprotein abnormal dalam darah

Tidak sering (dapat terjadi pada 1 dari 100 orang)

- Jumlah platelet meningkat, peradangan kelenjar getah bening, jumlah sel darah putih berkurang (granulosit), jumlah sel darah putih meningkat (leukosit, neutrofil), penurunan aktivitas sumsum tulang yang mengakibatkan produksi sel darah merah
- Peningkatan kadar kalium, magnesium, atau kalsium di dalam darah, Kadar gula darah rendah
- Mulut kering, gangguan pencernaan, peradangan mukosa mulut, peradangan usus, peradangan lambung, cedera mulut, peradangan pankreas, gangguan pencernaan, penyakit refluks gastroesofageal, pendarahan gusi
- Penurunan sekresi dari hormon yang diproduksi pada kelenjar adrenal, gangguan tiroid, aktivitas kelenjar adrenal berlebihan, peradangan dari kelenjar pituitari yang berada pada dasar otak, peradangan kelenjar tiroid
- Menggigil, hipertermia
- Penebalan, terkadang kulit bersisik, pertumbuhan kulit, keringat berlebih, gangguan dari warna kulit, kulit kering, nyeri kulit, herpes zoster
- Terdapat glukosa pada urin, terdapat sel darah putih pada urin
- Penyakit suara serak, peningkatan laju pernafasan, nyeri orofaringeal, paru kolaps
- Penyakit otot jantung, nyeri atau tidak nyaman pada bagian atas tubuh
- Peradangan otak, *motion sickness*, mengantuk berlebih yang muncul secara berulang dan konstan, disfungsi motor, tremor, kerusakan dari sistem saraf tipe yang menyebabkan mati rasa, neurotoksisitas, parestesia, gangguan dari proses berpikir normal, kehilangan ingatan
- Peradangan sendi, peradangan dari otot
- Tekanan darah tinggi, peradangan pada pembuluh darah
- Reaksi alergi (reaksi terkait infus, hipersensitivitas, atau anafilaksis)
- Pandangan kabur, glaukoma
- Telinga berdenging
- Infeksi saluran pernafasan atas, Infeksi berat, infeksi kulit, infeksi saluran cerna, infeksi bibir, infeksi otak dan lapisan otak yang disebabkan oleh virus herpes simpleks, kalazion
- Kehilangan kemandirian dalam aktivitas harian
- Peningkatan kadar penanda nekrosis miokardial, lipoprotein dalam darah abnormal, jumlah monosit berkurang, jumlah monosit bertambah

Beritahukan dokter anda jika anda mendapati apapun yang mengganggu, bahkan jika terdapat dalam daftar efek samping.

Pelaporan efek samping

Apabila ada keluhan efek samping atau kondisi tidak nyaman selama dan setelah penggunaan obat, konsultasikan ke dokter, apoteker, atau perawat Anda, termasuk efek samping yang tidak tertera pada Informasi Produk ini. Anda dapat juga melaporkan keluhan tersebut secara langsung dengan mengirim email ke: pv.kgm@kalbio.co.id. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini.

14. Apa anak dan remaja dapat diberikan Zerpidio?

Zerpidio tidak direkomendasikan untuk digunakan kepada anak dan remaja dibawah usia 18 tahun.

15. Bagaimana cara menyimpan Zerpidio?

Jauhkan Zerpidio dari jangkauan anak -anak.

Jangan digunakan setelah tanggal kadaluarsa yang tertera pada label kemasan dan vial. Tanggal kadaluarsa merujuk tanggal terakhir pada bulan tersebut.

Zerpidio harus disimpan pada suhu 2-8°C. Jangan dibekukan. Jangan dikocok. Simpan vial di dalam karton kemasan luar agar terhindar dari cahaya matahari.

Jangan menggunakan obat ini jika terdapat partikulat kasat mata. Jangan buang obat ini di air limbah atau limbah rumah tangga. Petugas kesehatan profesional akan membuang obat tersebut ketika sudah tidak digunakan. Hal tersebut dimaksudkan agar melindungi lingkungan.

Tanggal revisi:

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Reg. No.

Diproduksi oleh:

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.

Building D No. 1298, Yishan Road, Xuhui District

Shanghai – China

Diimpor oleh:

PT Kalbio Global Medika

Bekasi - Indonesia

Zerpidio

Bentuk sediaan

Larutan konsentrat untuk infus (konsentrat steril). Tidak berwarna sampai kuning muda, jernih sampai sedikit keruh.

Komposisi

Setiap mL larutan konsentrat untuk infus mengandung serplulimab 10 mg.
Satu vial konsentrat 10 mL mengandung serplulimab 100 mg.

Serplulimab merupakan antibodi monoklonal *anti-programmed cell death-1 (PD-1) humanised* yang dihasilkan dari sel-sel *Chinese hamster ovary* dengan menggunakan teknologi DNA rekombinan.

Indikasi Terapeutik

Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *etoposide* diindikasikan untuk terapi lini pertama pasien dewasa dengan kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif/*extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC)*.

Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel* untuk terapi lini pertama pada pasien dewasa dengan kanker paru non-sel kecil skuamosa stadium lanjut (*metastatis/locally advanced*).

Posologi dan Cara Pemberian

Terapi harus dimulai dan diawasi oleh dokter yang berpengalaman dalam terapi kanker.

Posologi

Dosis Zerpidio yang direkomendasikan adalah 4,5 mg/kg setiap 3 minggu atau 300 mg setiap 3 minggu sampai penyakitnya progresif atau toksisitas tidak dapat diterima.

Respons atipikal (misalnya peningkatan awal ukuran tumor sementara atau adanya lesi baru yang kecil dalam beberapa bulan pertama terapi, diikuti pengecilan tumor) telah terpantau. Dianjurkan untuk melanjutkan terapi pada pasien yang stabil secara klinis dengan bukti awal progresivitas penyakit sampai progresivitas penyakit dikonfirmasi.

Peningkatan atau penurunan dosis Zerpidio tidak direkomendasikan. Penundaan atau penghentian dosis dapat diperlukan berdasarkan keamanan dan tolerabilitas individual.

Panduan tata laksana efek samping terkait imun dideskripsikan dalam Tabel 1 (lihat bagian **Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan**).

Tabel 1. Modifikasi terapi Zerpidio yang direkomendasikan

Efek samping terkait imun	Tingkat keparahan	Modifikasi terapi
Penyakit paru terkait imun	Derajat 2	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 3 atau 4 atau derajat 2 berulang	Hentikan secara permanen
Kolitis	Derajat 2 atau 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 4 atau derajat 3 berulang	Hentikan secara permanen
Hepatitis	Derajat 2 dengan AST atau ALT > 3-5 kali ULN atau bilirubin total > 1,5-3 kali ULN	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 3 atau 4 dengan AST atau ALT > 5 kali ULN, atau bilirubin total > 3 kali ULN	Hentikan secara permanen

Nefritis dan disfungsi ginjal	Peningkatan kreatinin serum derajat 2	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Peningkatan kreatinin serum derajat 3 atau 4	Hentikan secara permanen
Endokrinopati	Hipotiroidisme derajat 2 atau 3, hipertiroidisme derajat 2 atau 3, hipofisitis derajat 2 atau 3, insufisiensi adrenal derajat 2, hiperglikemia derajat 3 atau diabetes melitus tipe 1 simtomatik	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Hipotiroidisme derajat 4 Hipertiroidisme derajat 4 Insufisiensi adrenal derajat 3 atau 4 Hiperglikemia derajat 4	Hentikan secara permanen
Efek samping kulit	Derajat 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Derajat 4, sindrom Stevens Johnson (SJS) atau nekrolisis epidermal toksik (NET)	Hentikan secara permanen
Efek samping lain terkait imun	Peningkatan amilase atau lipase serum derajat 3 atau 4 Pankreatitis derajat 2 atau 3 Miokarditis derajat 2* Efek samping terkait imun terjadi pertama kali derajat 2 atau 3 Penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) atau sel darah putih derajat 3	Tunda sampai efek samping mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1
	Pankreatitis derajat 4 atau pankreatitis derajat berapapun berulang Miokarditis derajat 3 atau 4 Ensefalitis derajat 3 atau 4 Efek samping lain terkait imun terjadi pertama kali derajat 4 Penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) atau sel darah putih derajat 4 atau derajat 3 berulang	Hentikan secara permanen
Reaksi terkait infus	Derajat 2	Turunkan kecepatan infus atau interupsi. Terapi dapat dilanjutkan jika kejadian membaik.
	Derajat 3 atau 4	Hentikan secara permanen

Note: Derajat toksisitas adalah berdasarkan *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0)*.

ALT: *alanine aminotransferase*; AST: *aspartate aminotransferase*; ULN: *upper limit of normal*

*Keamanan Zerpidio belum diketahui secara pasti jika miokarditis telah mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1.

Populasi Khusus

Populasi anak

Keamanan dan efikasi Zerpidio pada anak dan remaja di bawah 18 tahun belum diketahui secara pasti. Tidak terdapat data yang tersedia.

Lanjut usia

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien lanjut usia (≥ 65 tahun). Zerpidio harus diberikan secara hati-hati pada populasi ini.

Gangguan fungsi ginjal

Zerpidio belum diteliti pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal sedang atau berat, dan oleh karena itu, pemberian Zerpidio tidak direkomendasikan pada populasi ini. Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan. Zerpidio harus diberikan secara hati-hati.

Gangguan fungsi hati

Zerpidio belum diteliti pada pasien dengan gangguan fungsi hati sedang atau berat, dan oleh karena itu, pemberian Zerpidio tidak direkomendasikan pada populasi ini. Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi hati ringan. Zerpidio harus diberikan secara hati-hati.

Cara pemberian

Zerpidio hanya digunakan secara intravena.

Kecepatan infus awal harus diatur sampai 100 mL per jam. Jika infus pertama ditoleransi dengan baik, semua infus berikutnya dapat diperpendek menjadi 30 menit (± 10 menit).

Persiapan dan pemberian

- Konfirmasikan dosis produk dan hitung volume Zerpidio yang diperlukan.
- Untuk menghasilkan volume total 100 mL, gunakan *syringe* steril untuk mengeluarkan *normal saline* (larutan *sodium chloride 0,9%* 100 mL) dengan volume yang setara dengan volume Zerpidio yang diperlukan dan buang cairan tersebut.
- Gunakan *syringe* untuk mengambil volume Zerpidio yang diperlukan dari vial dan masukkan ke dalam *normal saline*
- Atur kecepatan infus awal menjadi 100 mL per jam (25 tetes per menit direkomendasikan, dan kecepatan infus dapat disesuaikan jika reaksi terkait infus terjadi). Jika tidak terjadi efek samping terkait infus pada infus pertama, durasi infus berikutnya dapat diperpendek menjadi 30 menit (± 10 menit).
- Pada akhir infus, selang infus harus dibilas dengan *normal saline* sesuai dengan prosedur operasi rutin rumah sakit.

Produk obat yang tidak digunakan atau yang telah digunakan harus dibuang sesuai dengan persyaratan lokal.

Karena tidak terdapat studi kompatibilitas, obat ini hanya dapat dilarutkan dengan *normal saline* (larutan *sodium chloride 0,9%*) dan tidak boleh dicampur dengan obat dan pelarut lain. Zerpidio tidak boleh diinfuskan secara konkomitan dengan obat lain pada jalur intravena yang sama.

Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap bahan aktif atau bahan pembawa produk ini yang terdapat dalam **Daftar zat pembawa**.

Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan

Kemudahan untuk dilacak

Untuk memperbaiki kemudahan pelacakan produk biologi, nama dan nomor batch produk yang diberikan harus dicatat secara jelas.

Efek samping terkait imun

Serplulimab merupakan antibodi monoklonal yang termasuk golongan obat yang mengikat *programmed death receptor-1 (PD-1)* atau *PD-ligand (PD-L1)*, sehingga menghambat jalur PD-1/PD-L1, oleh karena itu, menghilangkan penghambatan respons imun, berpotensi mengganggu toleransi perifer, dan menginduksi efek samping diperantarai imun. Efek samping terkait imun yang penting yang dijumpai pada bagian ini dapat termasuk semua reaksi terkait imun yang mungkin berat dan fatal.

Efek samping terkait imun, termasuk kasus yang berat dan fatal, telah dijumpai pada pasien yang mendapat Zerpidio. Sebagian besar efek samping terkait imun yang terjadi selama terapi dengan

serplulimab bersifat reversibel dan dapat diatasi dengan interupsi *serplulimab*, pemberian *corticosteroid* dan/atau perawatan suportif. Efek samping terkait imun juga telah dijumpai setelah dosis terakhir *serplulimab*. Efek samping terkait imun yang mempengaruhi lebih dari satu sistem tubuh dapat terjadi secara simultan. Untuk efek samping terkait imun yang terduga, evaluasi adekuat harus dilakukan untuk mengonfirmasi penyebab atau menyingkirkan penyebab lainnya. Berdasarkan tingkat keparahan efek samping, Zerpidio harus ditunda dan *corticosteroid* diberikan. Untuk sebagian besar efek samping terkait imun derajat 2 dan beberapa derajat 3-4 spesifik, *serplulimab* harus ditunda sampai mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1. Zerpidio harus dihentikan secara permanen jika terjadi efek samping berapapun derajat 4 dan beberapa derajat 3 spesifik. Untuk efek samping terkait derajat 3, 4, dan beberapa derajat 2 spesifik, *corticosteroid* (*prednisone* 1-2 mg/kg/hari atau yang setara) dan terapi lainnya harus diberikan berdasarkan gejala klinis sampai mengalami perbaikan menjadi derajat 0-1. Setelah mengalami perbaikan menjadi derajat ≤ 1 , penurunan dosis *corticosteroid* harus dimulai dan dilanjutkan selama setidaknya 1 bulan. Penurunan dosis yang cepat dapat menyebabkan perburukan atau rekurensi efek samping. Terapi immunosupresif non-*corticosteroid* harus ditambahkan jika terdapat perburukan atau tidak ada perbaikan dengan penggunaan *corticosteroid*.

Serplulimab harus dihentikan secara permanen jika terjadi efek samping terkait imun apapun derajat 3 yang terjadi berulang dan efek samping terkait imun derajat 2 atau 3 yang tidak mengalami perbaikan menjadi derajat ≤ 1 (kecuali endokrinopati) dalam 12 minggu setelah dosis terakhir *serplulimab*, dan *corticosteroid prednisone* yang tidak dapat diturunkan menjadi ≤ 10 mg/hari atau yang setara dalam 12 minggu setelah dosis terakhir *serplulimab* (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Penyakit paru terkait imun

Pneumonitis terkait imun telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *serplulimab* (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dipantau untuk tanda dan gejala pneumonitis terkait imun. Dugaan pneumonitis terkait imun harus dikonfirmasi dengan pencitraan radiografik dan penyebab lainnya disingkirkan. *Serplulimab* harus ditunda jika terjadi pneumonitis terkait imun derajat 2, dan dihentikan secara permanen jika terjadi pneumonitis terkait imun derajat ≥ 3 atau derajat 2 yang berulang (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Kolitis terkait imun

Kolitis terkait imun telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *serplulimab* (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dipantau untuk tanda dan gejala kolitis terkait imun, seperti nyeri perut, diare, ada lendir atau darah dalam feses. Infeksi dan penyebab terkait penyakit lain harus disingkirkan. Zerpidio harus ditunda jika terjadi kolitis terkait imun derajat 2 atau 3, dan dihentikan secara permanen jika terjadi kolitis terkait imun derajat 4 atau derajat 3 berulang (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**). Potensi risiko perforasi saluran cerna harus dipertimbangkan dan dikonfirmasi dengan pencitraan radiografik dan/atau endoskopi jika diperlukan.

Hepatitis terkait imun

Hepatitis terkait imun telah dilaporkan pada pasien yang mendapat Zerpidio, termasuk kasus yang fatal (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dimonitor untuk terjadinya perubahan fungsi hati dan tanda dan gejala klinis hepatitis terkait imun secara berkala (setiap bulan). Infeksi dan penyebab terkait penyakit harus disingkirkan. Frekuensi pemeriksaan fungsi hati harus ditingkatkan, jika terjadi hepatitis terkait imun. Zerpidio harus ditunda jika terjadi hepatitis terkait imun derajat 2, dan dihentikan secara permanen jika terjadi hepatitis terkait imun derajat 3 atau 4 (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Nefritis dan disfungsi ginjal terkait imun

Nefritis dan disfungsi ginjal terkait imun telah dilaporkan pada pasien yang mendapat Zerpidio (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dipantau untuk terjadinya perubahan fungsi ginjal dan tanda dan gejala klinis nefritis dan disfungsi ginjal terkait imun secara berkala (setiap bulan). Frekuensi pemeriksaan fungsi ginjal dapat ditingkatkan, jika terjadi nefritis terkait imun. Sebagian besar pasien dijumpai dengan peningkatan kreatinin serum asimtomatik. Penyebab terkait penyakit harus disingkirkan. Zerpidio harus ditunda jika terjadi peningkatan kreatinin serum derajat 2, dan dihentikan

secara permanen jika terjadi peningkatan kreatinin serum derajat 3 atau 4 (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Endokrinopati terkait imun

Penyakit tiroid

Gangguan tiroid, termasuk hipertiroidisme, hipotiroidisme, tiroiditis, dan goiter telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *serplulimab* (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dipantau untuk terjadinya perubahan fungsi tiroid dan tanda dan gejala klinik gangguan tiroid. Jika terjadi hipotiroidisme simptomatik derajat 2 atau 3, *serplulimab* harus ditunda dan penggantian hormon tiroid harus dimulai jika diperlukan. Jika terjadi hipertiroidisme derajat 2 atau 3 simptomatik, *serplulimab* harus ditunda dan obat anti-tiroid harus dimulai jika diperlukan. Jika diduga terjadi inflamasi tiroid akut, *serplulimab* harus ditunda dan terapi hormon dimulai. Terapi dengan *serplulimab* dapat dilanjutkan jika gejala hipotiroidisme atau hipertiroidisme terkontrol, dan fungsi tiroid mengalami perbaikan. Jika terjadi hipertiroidisme atau hipotiroidisme yang mengancam nyawa, *serplulimab* harus dihentikan secara permanen. Fungsi tiroid harus dimonitor secara kontinu untuk memastikan penggantian hormon telah sesuai (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Gangguan hipofisis

Hipofisitis telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *serplulimab* (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dipantau untuk tanda dan gejala hipofisitis, dan penyebab lain harus disingkirkan. Jika terjadi hipofisitis derajat 2 atau 3 simptomatik atau derajat 2, *serplulimab* harus ditunda dan pengganti hormon harus dimulai sesuai kebutuhan. Jika diduga hipofisitis akut, *corticosteroid* harus dimulai. Jika terjadi hipofisitis derajat 4 yang mengancam nyawa, *serplulimab* harus dihentikan secara permanen.

Insufisiensi adrenal

Insufisiensi adrenal telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *serplulimab* (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dimonitor untuk tanda dan gejalanya, dan penyebab lain harus disingkirkan. Jika terjadi insufisiensi adrenal derajat 2, *serplulimab* harus ditunda dan pengganti hormon harus dimulai sesuai kebutuhan. Jika terjadi insufisiensi adrenal derajat 3 atau 4 yang mengancam nyawa, *serplulimab* harus dihentikan secara permanen. Fungsi kelenjar adrenal dan kadar hormon harus dimonitor secara kontinu untuk memastikan pengganti hormon sesuai (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Hiperglikemia

Hiperglikemia atau diabetes melitus tipe 1 telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *serplulimab* (lihat bagian **Efek Samping**). Kadar gula darah pasien dan tanda dan gejala klinis terkait pasien harus dimonitor. Terapi pengganti insulin harus dimulai sesuai kebutuhan. Jika terjadi diabetes melitus tipe 1 dengan kontrol gula darah yang tidak baik, *serplulimab* harus ditunda, dan terapi pengganti insulin harus dimulai sampai gejala membaik. Jika terjadi diabetes melitus tipe 1 derajat 4 yang mengancam nyawa, *serplulimab* harus dihentikan secara permanen. Kadar gula darah harus dimonitor secara kontinu untuk memastikan pengganti insulin sesuai (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Reaksi kulit terkait imun

Reaksi kulit terkait imun telah dilaporkan pada pasien yang mendapat Zerpidio (lihat bagian **Efek Samping**). Jika terjadi ruam derajat 1 atau 2, terapi Zerpidio dapat dilanjutkan, dan terapi simptomatik atau terapi *corticosteroid* lokal dapat diberikan. Jika terjadi ruam derajat 3, Zerpidio harus ditunda, dan terapi simptomatik atau terapi *corticosteroid* lokal dapat diberikan. Jika terjadi ruam derajat 4, sindrom Stevens Johnson (SSJ), atau nekrolisis epidermal toksik (NET), Zerpidio harus dihentikan secara permanen (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Pankreatitis terkait imun

Pankreatitis terkait imun, termasuk peningkatan kadar amilase dan lipase serum, telah dilaporkan pada pasien yang mendapat *serplulimab*, termasuk kasus yang fatal (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dimonitor untuk terjadinya perubahan lipase dan amilase serum (saat awal terapi, secara berkala

selama terapi, dan sebagaimana diindikasikan berdasarkan evaluasi klinis), dan tanda dan gejala klinis pankreatitis. *Serplulimab* harus ditunda jika terjadi peningkatan kadar amilase atau lipase serum derajat 3 atau 4, dan pankreatitis derajat 2 atau 3. Jika terjadi pankreatitis derajat 4 atau pankreatitis derajat berapapun berulang, *serplulimab* harus dihentikan secara permanen (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Miokarditis terkait imun

Miokarditis terkait imun telah dilaporkan pada pasien yang mendapat Zerpidio, termasuk kasus yang fatal (lihat bagian **Efek Samping**). Pasien harus dimonitor untuk tanda dan gejala klinis miokarditis. Dugaan miokarditis terkait imun harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan spektrum enzim miokardial dan penyebab lain harus disingkirkan. Jika terjadi miokarditis derajat 2, Zerpidio harus ditunda, dan terapi *corticosteroid* harus diberikan. Keamanan memulai kembali Zerpidio setelah miokarditis mengalami perbaikan menjadi derajat 0 atau 1 tidak diketahui secara pasti. Jika terjadi miokarditis derajat 3 atau 4, Zerpidio harus dihentikan secara permanen dan terapi *corticosteroid* harus dimulai. Enzim miokardial dan fungsi jantung harus dimonitor secara ketat (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Efek samping lain terkait imun

Karena mekanisme kerja Zerpidio, efek samping lain terkait imun berpotensi terjadi. Efek samping terkait imun berikut dilaporkan pada kurang dari 1% pasien yang diterapi dengan Zerpidio dalam uji klinik dengan berbagai dosis dan jenis tumor: ventrikuler ekstrasistol, herpes zoster, hiperurisemia, ulserasi mulut, mual, dan muntah, dan lainnya (lihat bagian **Efek Samping**).

Jika diduga terjadi efek samping lain terkait imun, evaluasi yang adekuat harus dilakukan untuk mengonfirmasi penyebab dan menyingkirkan penyebab lain. Berdasarkan tingkat keparahan efek samping, Zerpidio harus ditunda jika terjadi efek samping terkait imun derajat 2 atau 3 yang terjadi pertama kali. Jika terjadi efek samping terkait imun derajat 3 (kecuali endokrinopati) dan efek samping terkait imun derajat 4, Zerpidio harus dihentikan secara permanen. *Corticosteroid* dapat dimulai jika diindikasikan secara klinis (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Jika uveitis dan efek samping lain diperantarai imun terjadi pada waktu yang sama, seperti sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, *corticosteroid* harus diberikan untuk mencegah kebutaan permanen.

Reaksi terkait infus

Reaksi terkait infus telah dilaporkan pada pasien yang mendapat Zerpidio. Pasien harus dimonitor untuk terjadinya tanda dan gejala klinis reaksi terkait infus, termasuk menggigil, pireksia, tidak nyaman di dada, pruritus, ruam, hipotensi, dan hipoksia. Pasien dengan reaksi terkait infus derajat 1 dapat melanjutkan mendapatkan Zerpidio dengan pemantauan ketat. Kecepatan infus harus dikurangi, atau terapi harus diinterupsi pada pasien dengan reaksi terkait infus derajat 2. Anti-piretik dan anti-histamin dapat dipertimbangkan. Terapi dengan Zerpidio dapat dilanjutkan dengan pemantauan ketat jika gejala reaksi terkait infus terkontrol. Jika terjadi reaksi terkait infus derajat ≥ 3 , infus harus dihentikan segera dan Zerpidio dihentikan secara permanen, dan terapi yang sesuai harus diberikan (lihat bagian **Posologi dan Cara Pemberian**).

Pasien yang dikeluarkan dari uji klinik

Pasien dengan kondisi berikut dikeluarkan dari uji klinik: riwayat penyakit autoimun aktif atau yang terdokumentasi sebelumnya, pasien dengan tuberkulosis aktif atau hepatitis B atau C atau infeksi HIV atau pasien yang mendapat vaksin hidup dalam 28 hari sebelum studi, pasien dengan infeksi aktif apapun yang memerlukan terapi anti-infektif sistemik dalam 14 hari sebelum dosis pertama, riwayat pneumonitis atau penyakit paru interstisial, pasien dengan metastasis otak aktif, riwayat penyakit kardiovaskuler bermakna, riwayat hipersensitivitas terhadap antibodi monoklonal lain. Mendapat obat immunosupresif sistemik dalam 2 minggu sebelum studi.

Interaksi dengan Obat Lain dan Bentuk Lain Interaksi

Serplulimab merupakan antibodi monoklonal *humanized*, oleh karena itu, studi interaksi obat-obat farmakokinetik belum dilakukan. Karena antibodi monoklonal tidak dimetabolisme oleh enzim

cytochrome P450 (CYP) atau enzim lain yang memetabolisme obat, penghambatan atau induksi enzim tersebut jika obat diberikan bersama diharapkan tidak memengaruhi farmakokinetik *serplulimab*. Penggunaan *corticosteroid* sistemik atau imunosupresan sebelum memulai *serplulimab* harus dihindari karena potensinya mengganggu aktivitas farmakodinamik dan efikasi *serplulimab*. Namun, *corticosteroid* sistemik atau imunosupresan lain dapat digunakan untuk terapi efek samping terkait imun setelah memulai *serplulimab* (lihat bagian **Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan**).

Fertilitas, Kehamilan, dan Menyusui

Kehamilan

Tidak terdapat data mengenai penggunaan Zerpidio pada wanita hamil. Studi pada hewan menunjukkan bahwa penghambatan jalur PD-1 memiliki toksisitas pada janin. IgG manusia diketahui melewati sawar darah plasenta dan *serplulimab* termasuk IgG4; oleh karena itu, *serplulimab* memiliki potensi ditransmisikan dari ibu ke janin yang sedang berkembang. *Serplulimab* tidak direkomendasikan selama kehamilan kecuali jika manfaat klinis melebihi potensi risikonya.

Menyusui

Tidak diketahui apakah *serplulimab* disekresikan ke dalam air susu ibu dan mempengaruhi produksi air susu. Karena diketahui bahwa antibodi IgG manusia dapat disekresikan ke dalam air susu, risiko menyusui bayi baru lahir/bayi tidak dapat disingkirkan. Oleh karena itu, direkomendasikan bahwa wanita menyusui harus menghentikan menyusui anaknya selama terapi dengan *serplulimab* dan selama setidaknya 6 bulan setelah dosis terakhir *serplulimab*.

Fertilitas

Studi-studi untuk menilai efek *serplulimab* terhadap fertilitas belum dilakukan. Oleh karena itu, efek Zerpidio terhadap fertilitas pria dan wanita tidak diketahui.

Kontrasepsi

Wanita berpotensi hamil harus menggunakan kontrasepsi yang efektif selama terapi dengan *serplulimab* dan selama setidaknya 6 bulan setelah dosis terakhir *serplulimab*.

Efek terhadap Kemampuan Mengendarai dan Menggunakan Mesin

Serplulimab dapat memiliki pengaruh minor terhadap kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin. Karena potensi efek samping seperti *fatigue* (lihat bagian **Efek Samping**), pasien harus disarankan untuk berhati-hati ketika mengendarai atau mengoperasikan mesin sampai pasien yakin bahwa *serplulimab* tidak memengaruhi mereka.

Efek Samping

Ringkasan profil keamanan

Keamanan Zerpidio telah dinilai dalam uji klinik HLX10-005-SCLC301, uji klinik secara acak (2:1), tersamar ganda, multiregional pada 585 pasien ES-SCLC yang belum mendapat terapi sebelumnya. Pasien mendapat Zerpidio 4,5 mg/kg setiap 3 minggu dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *etoposide* (n= 389), atau plasebo dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *etoposide* (n= 196) setiap 3 minggu.

Efek samping yang paling sering ($\geq 20\%$) adalah neutropenia (25,7%), leukopenia (24,7%), dan anemia (22,1%).

Terapi lini pertama kanker paru non-sel kecil skuamosa (NSCLC) stadium lanjut atau metastasis
Keamanan Zerpidio dinilai dalam uji klinis HLX10-004-NSCLC303, uji klinik acak (2:1), tersamar ganda, dan multiregional pada 537 pasien NSCLC skuamosa stadium lanjut atau metastasis lokal yang belum pernah menerima terapi sistemik sebelumnya. Pasien mendapat Zerpidio 4,5 mg/kg setiap 3 minggu dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel* (n=358), atau plasebo dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel* (n=179) setiap 3 minggu. Efek samping yang paling sering terjadi ($\geq 20\%$) adalah anemia (33,0%), penurunan jumlah neutrofil (22,3%), dan penurunan jumlah sel darah putih (22,1%).

Tabulasi ringkasan efek samping

Efek samping yang terpantau pada pasien yang mendapat Zerpidio dalam HLX10-005-SCLC301 dan HLX10-004-NSCLC303 dapat dilihat pada Tabel 2. Reaksi ini ditampilkan berdasarkan kelas sistem organ dan frekuensi. Frekuensi didefinisikan sebagai: sangat sering ($\geq 1/10$); sering ($\geq 1/100$ sampai $< 1/10$); tidak sering ($\geq 1/1.000$ sampai $< 1/100$); jarang ($\geq 1/10.000$ sampai $< 1/1.000$); sangat jarang ($< 1/10.000$); tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia). Dalam kelompok frekuensi, efek samping ditampilkan berdasarkan penurunan tingkat keparahan.

Tabel 2. Efek samping pada pasien yang diterapi dengan Zerpidio*

Zerpidio dalam Terapi Kombinasi	
Gangguan sistem darah dan limfatik	
Sangat sering	Neutropenia, leukopenia, anemia, trombositopenia
Sering	Limfopenia
Tidak sering	Limfadenitis, hiperkoagulasi, peningkatan jumlah trombosit, granulositopenia, neutrofilia, peningkatan jumlah sel darah putih, limfadenitis, mielosupresi
Gangguan metabolisme dan nutrisi	
Sangat sering	Penurunan nafsu makan
Sering	Hiperlipidemia ^a , hipoproteinemia ^b , ketidakseimbangan elektrolit ^c , hiperurisemia
Tidak sering	Hipoglikemia
Gangguan saluran cerna	
Sangat sering	Mual
Sering	Muntah, konstipasi, diare, nyeri perut ^d , disfagia, flatulens ^e
Tidak sering	Gangguan saluran cerna ^f , mulut kering, stomatitis, kolitis ^g , pankreatitis diperantarai imun, dispepsia, duodenitis, penyakit refluks gastroesofageal, ulserasi mulut, enteritis, gastritis, sensasi terbakar pada rongga mulut, pendarahan gusi.
Gangguan endokrin	
Sangat sering	Hipotiroidisme ^h
Sering	Hipertiroidisme, hiperglikemia atau diabetes melitus ⁱ
Tidak sering	Tiroiditis ^j , Insufisiensi adrenal ^k , gangguan tiroid lainnya ^l , hiperadrenokortisisme ^m , hipofisitis ⁿ
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	
Sering	Ruam ^o , alopecia, pruritus, dermatitis ^p
Tidak sering	Herpes zoster, Gangguan pigmentasi ^q , hiperhidrosis, psoriasis, kulit kering, nyeri kulit
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian	
Sering	Pireksia ^r , astenia ^s , <i>fatigue</i> , malaise, edema ^t
Tidak sering	Menggigil, hipertermia
Gangguan jantung	
Sering	Aritmia ^u , sinus bradikardi, gagal jantung ^v , sinus takikardi
Tidak sering	Defek konduksi ^w , iskemik miokardia, efusi perikardial, miokarditis ^x , kardiomiopati
Gangguan hepatobiliaris	
Sering	Hiperbilirubinemia ^y , cedera hati ^z
Gangguan napas, dada, dan mediastinum	
Sering	Pneumonitis ^{aa} , rasa tidak nyaman di dada ^{bb} , dispnea ^{cc} , batuk
Tidak sering	Disfonia, takipnea, nyeri orofaringeal, pneumotoraks
Infeksi dan infestasi	
Sering	Pneumonia ^{dd} , infeksi saluran kemih ^{ee}

Tidak sering	Infeksi saluran napas atas ^{ff} , syok septik, infeksi kulit, enteritis infeksius, infeksi bibir, infeksi mata, meningoensefalitis herpetik.
Gangguan ginjal dan urinarius	
Sering	Adanya protein di urin, hematuria, cedera ginjal ^{gg}
Tidak sering	Glikosuria, sel darah putih di urin positif
Gangguan sistem saraf	
Sering	Parestesi ^{hh} , pusing, sakit kepala, neuropati perifer ⁱⁱ
Tidak sering	Ensefalitis diperantarai imun ^{jj} , somnolen, vertigo, disfungsi motorik, tremor, hipersomnia, mabuk perjalanan, neurotoksisitas, gangguan kognitif, gangguan memori
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan ikat	
Sering	Nyeri muskuloskeletal ^{kk} , artralgia, nyeri ekstremitas, ketidaknyamanan muskuloskeleta
Tidak sering	Artritis ^{mm} , miositis ⁿⁿ
Gangguan psikiatri	
Sering	Insomnia
Gangguan vaskuler	
Tidak sering	Hipertensi, vaskulitis ^{oo}
Gangguan sistem imun	
Tidak Sering	Reaksi terkait infus ^{pp}
Gangguan mata	
Tidak sering	Penglihatan kabur
Keadaan sosial	
Tidak sering	Hilangnya kemandirian personal dalam aktivitas sehari-hari
Gangguan pendengaran	
Tidak sering	Tinnitus
Investigasi	
Sangat sering	Peningkatan <i>alanine aminotransferase</i> , peningkatan <i>aspartate aminotransferase</i>
Sering	Peningkatan <i>alkaline phosphatase</i> darah, peningkatan <i>gamma-glutamyltransferase</i> , penurunan berat badan, elektrokardiogram abnormal, peningkatan urea darah, tes fungsi tiroid abnormal ^{qq} , peningkatan mioglobin darah, peningkatan <i>creatine phosphokinase</i> darah, pemeriksaan fungsi pembekuan darah abnormal, peningkatan troponin, peningkatan kreatinin darah, peningkatan <i>brain natriuretic peptide</i>
Tidak sering	Peningkatan <i>alpha hydroxybutyrate dehydrogenase</i> , lipoprotein abnormal, peningkatan penanda nekrosis miokardial, peningkatan jumlah monosit, peningkatan <i>transaminase</i>

*Frekuensi efek samping yang terdapat dalam Tabel 2 tidak sepenuhnya terkait dengan Zerpidio tunggal tetapi dapat juga dikaitkan dengan penyakit yang mendasarinya atau obat lain yang digunakan dalam kombinasi.

Istilah berikut mewakili sekelompok kejadian terkait yang lebih menggambarkan kondisi medis dibandingkan kejadian tunggal:

- Termasuk hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, peningkatan kolesterol darah, hiperlipidemia, peningkatan trigliserida darah
- Termasuk hipoalbuminemia, hipoproteinemia, penurunan albumin darah, penurunan total protein, hipokloremia, hipofosfatemia, hiperkalemia, hipermagnesemia
- Termasuk hiponatremia, hipokalemia, hipokalsemia, hipomagnesemia, hiperkalemia, hipermagnesemia, hiperkalsemia, hiperfosfatemia
- Termasuk nyeri perut bagian atas, tidak nyaman pada perut, nyeri perut, nyeri perut bagian bawah
- Termasuk distensi abdomen, flatulens

- f. Termasuk perdarahan saluran cerna, gangguan saluran cerna, nyeri saluran cerna, haematemesis, perdarahan pada hemoroid, perdarahan saluran cerna bagian bawah, gastritis, kronik gastritis.
- g. Termasuk enterokolitis diperantai imun, kolitis, kolitis ulseratif, enteritis, enterokolitis
- h. Termasuk hipotiroidisme, peningkatan hormon yang menstimulasi tiroid dalam darah, penurunan tiroksin bebas, hipotiroidisme sentral, penurunan tri-iodotironin, hipotiroidisme diperantai imun
- i. Termasuk hiperglikemia, peningkatan gula darah, diabetes melitus, ketoasidosis diabetikum, peningkatan badan keton dalam darah, fulminant type 1 diabetes mellitus, gangguan toleransi glukosa, ketoasidosis, diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2
- j. Termasuk gangguan tiroid, autoimun tiroiditis
- k. Termasuk insufisiensi adrenal, gangguan adrenal, penurunan kortisol
- l. Termasuk gangguan tiroid, sindrom penyakit eutiroid, abnormalitas *ultrasound* tiroid, *toxic nodular goitre*
- m. Termasuk peningkatan kortisol, hiperadrenokostisisme
- n. Termasuk hipofisitis, hipopituitarisme
- o. Termasuk ruam, ruam pruritus, ruam makulopapuler, eksema, ruam pustular, akne, papul, erupsi obat, eritema, toksisitas kulit, ruam makular, reaksi kulit, ulserasi kulit, ruam papular.
- p. Termasuk dermatitis autoimun, dermatitis, dermatitis alergi, dermatitis bulosa, dermatitis diperantai imun, dermatitis seboroik, dermatitis tangan
- q. Termasuk hiperpigmentasi kulit, vitiligo, gangguan pigmentasi
- r. Termasuk pireksia, peningkatan suhu badan
- s. Termasuk astenia, penurunan kesehatan fisik secara umum
- t. Termasuk edema wajah, edema perifer, pembengkakan perifer, pembengkakan, pembengkakan wajah, pembengkakan mata, edema kelopak mata, edema
- u. Termasuk ekstrasistole supraventrikuler, takikardia supraventrikuler, aritmia, ekstrasistol ventrikuler, aritmia supraventrikuler, fibrilasi atrial, takikardia atrial, bradiaritmia, sindrom repolarisasi awal, aritmia ventrikuler, ekstrasistol, sinus takikardi, takikardi
- v. Termasuk gagal jantung, gagal jantung akut, gagal ventrikuler kiri
- w. Termasuk blok atrioventrikuler derajat satu, *bundle branch block right*, pemanjangan waktu konduksi atrial, *bundle branch block left*, gangguan konduksi intraventrikuler
- x. Termasuk kardiomiopati, kardiomiopati metabolik, miokarditis diperantai imun, miokarditis**
- y. Termasuk peningkatan bilirubin darah, peningkatan bilirubin terkonjugasi, hiperbilirubinemia, peningkatan bilirubin tidak terkonjugasi dalam darah
- z. Termasuk fungsi hepatik abnormal, cedera hati diinduksi obat, cedera hati, hepatitis diperantarai imun, hepatitis, gangguan hepatik diperantai imun, gagal hati
- aa. Termasuk penyakit paru diperantarai imun, pneumonitis, penyakit interstisial paru
- bb. Termasuk dada terasa tidak nyaman, nyeri dada non-kardiak, nyeri dada
- cc. Termasuk dispnea, asfiksia, dispnea exertional
- dd. Termasuk pneumonia, pneumonia jamur
- ee. Termasuk infeksi saluran kemih, bakteriuria asimtomatik
- ff. Termasuk infeksi saluran napas atas, nasofaringitis, faringotonsilitis, tonsilitis
- gg. Termasuk cedera ginjal akut, gagal ginjal, gangguan ginjal, cedera ginjal, nefritis diperantarai imun, penyakit ginjal kronik
- hh. Termasuk parestesi, hipoestesia, rasa terbakar, dysgeusia, dysaesthesia
- ii. Termasuk neuropati perifer, neuropatik sensorik perifer, neuropati sensorimotor perifer, neuralgia, neurotoksisitas, neuropati diperantarai imun **
- jj. Termasuk ensefalitis diperantarai imun, ensefalitis autoimun, ensefalopati
- kk. Termasuk nyeri punggung, myalgia, nyeri tulang, nyeri leher, nyeri dada muskuloskeletal, nyeri spinal, nyeri *flank*
- ll. Termasuk kelemahan otot, rasa tidak nyaman pada muskuloskeletal, kaku pada muskuloskeletal, gangguan muskuloskeletal
- mm. Termasuk artritis, efusi sendi, edema sendi, osteoarthritis
- nn. Termasuk miositis terkait imun, miositis**

- oo. Termasuk vaskulitis cutaneous, phlebitis, phlebitis superfisial
- pp. Termasuk hipersensitivitas obat, reaksi anafilaksis, reaksi terkait infus
- qq. Termasuk penurunan hormon yang menstimulasi tiroid dalam darah, peningkatan tri-iodotiroin, antibodi anti-tiroid positif, peningkatan tiroglobulin, peningkatan tiroksin, peningkatan tri-iodothyronine bebas.

** Post marketing event.

Deskripsi efek samping tertentu

Serplulimab berkaitan dengan efek samping terkait imun. Data berikut diperoleh dari 1.192 pasien yang menerima monoterapi serplulimab (n=283) atau dalam kombinasi dengan produk obat lain (n=909) dalam delapan dosis (0,3, 1, 3, 10 mg/kg setiap 2 minggu, 4,5 mg/kg setiap 3 minggu, 200 mg setiap 2 minggu, 300 mg setiap 3 minggu, atau 400 mg setiap 4 minggu) dalam delapan uji klinis. Pedoman manajemen untuk efek samping ini dijelaskan pada bagian 4.2 dan 4.4

Penyakit paru terkait imun

Penyakit paru terkait imun terjadi pada 4,1% pasien, termasuk derajat 3, 4 atau 5 masing-masing pada 1,1%, 0,1%, dan 0,3% pasien. Median waktu hingga onset adalah 4,40 bulan (rentang: 0,03-23,33 bulan). Median durasi adalah 1,53 bulan (rentang: 0,13-13,34 bulan). 2,0% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Penyakit paru terkait imun menyebabkan penghentian pengobatan pada 1,1% pasien.

Kolitis terkait imun

Kolitis terkait imun terjadi pada 2,4% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,6% pasien dan derajat 5 pada 0,1% pasien. Median waktu hingga onset adalah 3,19 bulan (rentang: 0,03-20,11 bulan). Median durasi adalah 0,43 bulan (rentang: 0,03-4,40 bulan). 0,5% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Kolitis terkait imun menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,3% pasien.

Hepatitis terkait imun

Hepatitis terkait imun terjadi pada 0,8% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,3% pasien, derajat 4 pada 0,2% pasien, dan derajat 5 pada 0,2% pasien. Median waktu hingga onset adalah 2,76 bulan (rentang: 0,43-6,60 bulan). Median durasi adalah 1,05 bulan (rentang: 0,53-8,48 bulan). 0,2% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Hepatitis menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,3% pasien.

Fungsi hati tidak normal terkait imun terjadi pada 4,8% pasien, termasuk derajat 3 pada 1,0% pasien. Median waktu hingga onset adalah 1,64 bulan (rentang: 0,07-29,73 bulan). Median durasi adalah 1,38 bulan (rentang: 0,26-17,54 bulan). 0,3% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Fungsi hati tidak normal menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,3% pasien.

Nefritis dan disfungsi ginjal terkait imun

Nefritis dan disfungsi ginjal terkait imun terjadi pada 2,8% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,3% pasien dan derajat 4 pada 0,1% pasien. Median waktu hingga onset adalah 4,14 bulan (rentang: 0,23-17,77 bulan). Median durasi adalah 1,77 bulan (rentang: 0,13-17,94 bulan). 0,3% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Nefritis dan disfungsi ginjal terkait imun menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,3% pasien

Endokrinopati terkait imun

Hipotiroidisme

Hipotiroidisme terjadi pada 11,5% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,2% pasien. Median waktu hingga onset adalah 4,11 bulan (rentang: 0,62-18,20 bulan). Median durasi adalah 3,02 bulan (rentang: 0,53-13,11 bulan). 6,5% pasien menerima terapi penggantian hormon tiroid. Tidak ada pasien yang menghentikan serplulimab karena hipotiroidisme.

Hipertiroidisme

Hipertiroidisme terjadi pada 6,3% pasien, dan tidak ada hipertiroidisme derajat ≥ 3 . Median waktu hingga onset adalah 1,81 bulan (rentang: 0,69 - 26,84 bulan). Median durasi adalah 1,41 bulan (rentang: 0,07-17,77 bulan). Tidak ada pasien yang menghentikan penggunaan serplulimab karena hipertiroidisme.

Tiroiditis

Tiroiditis terjadi pada 0,7% pasien, dan tidak ada tiroiditis derajat ≥ 3 . Median waktu hingga onset adalah 5,65 bulan (rentang: 1,94-13,50 bulan). Median durasi adalah 0,56 bulan. 0,1% pasien menerima terapi penggantian hormon tiroid. Tidak ada pasien yang menghentikan serplulimab karena tiroiditis.

Gangguan kelenjar adrenal

Gangguan kelenjar adrenal terjadi pada 0,3% pasien, yang semuanya merupakan derajat 2. Median waktu hingga onset adalah 5,78 bulan (rentang: 5,75-6,93 bulan). Tidak ada pasien yang menghentikan penggunaan serplulimab karena gangguan kelenjar adrenal.

Gangguan pituitari

Gangguan pituitari terjadi pada 0,8% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,2% pasien. Median waktu hingga onset adalah 6,72 bulan (rentang: 1,41-11,50 bulan). 0,3% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Gangguan pituitari menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,2% pasien.

Diabetes mellitus/hiperglikemia

Diabetes melitus/hiperglikemia terjadi pada 1,1% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,5% pasien dan derajat 4 pada 0,1% pasien. Median waktu hingga onset adalah 4,11 bulan (rentang: 0,69-17,28 bulan). Median durasi adalah 2,96 bulan. 0,6% pasien menerima terapi penggantian insulin. Diabetes melitus/hiperglikemia menyebabkan penghentian terapi pada 0,1% pasien.

Efek samping pada kulit terkait imun

Efek samping pada kulit terkait imun terjadi pada 8,7% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,8% pasien. Median waktu hingga onset adalah 2,14 bulan (rentang: 0,03-17,91 bulan). Median durasi adalah 0,90 bulan (rentang: 0,07-19,06 bulan). 1,3% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Reaksi merugikan terkait imun pada kulit menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,4% pasien.

Pankreatitis terkait imun

Pankreatitis terkait imun terjadi pada 1,1% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,3% pasien, derajat 4 pada 0,2% pasien dan derajat 5 pada 0,1% pasien. Median waktu hingga onset adalah 2,30 bulan (rentang: 0,23-12,42 bulan). Median durasi adalah 0,76 bulan (rentang: 0,16-10,12 bulan). 0,2% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Pankreatitis terkait imun menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,2% pasien.

Miokarditis terkait imun

Miokarditis terkait imun terjadi pada 0,6% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,2% pasien dan derajat 5 pada 0,1% pasien. Median waktu hingga onset adalah 1,87 bulan (rentang: 0,26-25,36 bulan). Median durasi adalah 0,89 bulan (rentang: 0,72-4,57 bulan). 0,3% pasien menerima pengobatan kortikosteroid dosis tinggi. Miokarditis terkait imun menyebabkan penghentian pengobatan pada 0,2% pasien.

Uveitis terkait imun

Uveitis terkait imun terjadi pada 0,1% pasien, yang merupakan derajat 1. Waktu hingga onset adalah 6,90 bulan. Durasi adalah 1,35 bulan. Kejadian ini dapat diatasi oleh pasien.

Efek samping terkait imun lainnya

Efek samping terkait imun lainnya pada pasien yang menerima serplulimab adalah sebagai berikut. Kasus yang berat atau fatal telah dilaporkan untuk beberapa reaksi merugikan ini.

Sistem darah dan limfatik: anemia, leukopenia, trombositopenia, neutropenia.

Sistem saraf: pusing, ensefalitis terkait imun, neuropati perifer.

Gangguan mata: penglihatan kabur.

Jantung/peredaran darah: sindrom koroner akut, infark miokard, gagal jantung akut, kardi toksisitas, troponin meningkat.

Pernafasan, toraks dan mediastinum: sesak napas, penyakit paru obstruktif kronik, gagal napas.

Gastrointestinal: ulserasi mulut, muntah, proktitis.

Gangguan umum dan pada tempat pemberian obat: astenia, kelelahan, pireksia.

Lain-lain: gangguan panik, tinnitus, kolangitis akut, sepsis, kortisol menurun, alkali fosfatase darah meningkat, ketidakseimbangan elektrolit.

Reaksi terkait infus

Reaksi terkait infus terjadi pada 1,6% pasien, termasuk derajat 3 pada 0,2% pasien dan derajat 4 pada 0,2% pasien. Median waktu hingga onset adalah 1,41 bulan (rentang: 0,03-21,23 bulan). Median durasi adalah 0,07 bulan (rentang: 0,03-0,53 bulan). Tidak ada pasien yang menghentikan serplulimab karena reaksi terkait infus.

Imunogenisitas

Imunogenisitas dievaluasi pada 747 pasien yang mendapatkan Zerpidio dalam kombinasi dengan *carboplatin* dan *etoposide* atau *carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel*, ADA positif dijumpai pada 16 pasien (2,14%) dari seluruh pasien. *Neutralizing antibody* (NAb) tidak terdeteksi.

Pelaporan efek samping

Apabila ada keluhan efek samping atau kondisi tidak nyaman selama dan setelah penggunaan obat, termasuk efek samping yang tidak tertera pada Informasi Produk ini, Anda dapat melaporkan keluhan tersebut secara langsung dengan mengirim email ke: pv.kgm@kalbio.co.id dan pv-center@pom.go.id. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini.

Overdosis

Tidak terdapat informasi mengenai overdosis dengan *serplulimab*. Jika terjadi kasus overdosis, pasien harus dipantau secara ketat untuk tanda dan gejala efek samping, dan terapi simptomatik yang sesuai harus segera diambil.

Farmakologi

Farmakodinamik

Kelompok farmakoterapi: Obat anti-neoplastik, antibodi monoklonal.

Kode ATC: belum ditentukan.

Mekanisme kerja

Serplulimab merupakan antibodi monoklonal *humanised* yang mengikat reseptor *programmed cell death-1 (PD-1)* dan menghambat interaksinya dengan ligan PD-L1 dan PD-L2. Reseptor PD-1

merupakan regulator negatif aktivitas sel T yang terbukti berperan dalam kontrol respons imun sel T. Ikatan PD-1 dengan ligan PD-L1 dan PD-L2, yang diekspresikan pada antigen presenting cell dan dapat diekspresikan oleh sel tumor atau sel lain dalam lingkungan mikro tumor, mengakibatkan penghambatan proliferasi sel T dan sekresi sitokin. *Serplulimab* potensiasi respons sel T, termasuk respons anti-tumor, melalui hambatan ikatan PD-1 dengan ligan PD-L1 dan PD-L2. Pada model mencit singeneik, menghambat aktivitas PD-1 mengakibatkan penurunan pertumbuhan tumor.

Berdasarkan pada studi klinis fase 1 *serplulimab* yang dirancang untuk menilai keamanan dan tolerabilitas *serplulimab* pada pasien dengan kanker metastatik atau rekuren yang melibatkan 29 pasien Tiongkok dengan tumor solid stadium lanjut yang diinjeksikan *serplulimab* dosis tunggal dan multipel (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Didapatkan bahwa *serplulimab* dapat mempertahankan keadaan saturasi penempatan reseptor dan hambatan fungsional secara stabil pada dosis dari 0,3 mg/kg sampai 10 mg/kg dengan interval setiap 2 minggu.

Efikasi dan keamanan klinis

Terapi lini pertama kanker paru jenis sel kecil stadium ekstensif (ES-SCLC)

Efikasi *serplulimab* (HLX10) dalam kombinasi dengan kemoterapi (*carboplatin plus etoposide*) untuk terapi ES-SCLC yang belum diterapi sebelumnya telah diteliti dalam studi HLX10-005-SCLC301, yang merupakan uji klinik fase 3, acak, tersamar ganda, multiregional. *Endpoint* efikasi primer adalah *overall survival* (OS). *Endpoint* efikasi sekunder adalah *progression free survival* (PFS), *objective response rate* (ORR), dan durasi respons (DOR) yang dinilai oleh *independent radiology review committee* (IRRC) dan peneliti berdasarkan RECIST 1.1.

Terdapat sejumlah 585 pasien. Tiga ratus delapan puluh sembilan (389) pasien mendapat *serplulimab* dalam kombinasi dengan kemoterapi, dan 196 pasien mendapat plasebo dalam kombinasi dengan kemoterapi. Di antara pasien tersebut, 68,5% adalah ras Asia (401 pasien), dan 31,5% adalah ras non-Asia (184 pasien) yang merupakan ras Kaukasia.

Dalam analisis yang telah diperbarui dengan median durasi *follow up* yang lebih panjang (median: 19,75 bulan) per 13 Juni 2022, median OS (95% CI) adalah 15,80 (14,127, 17,577) bulan pada kelompok *serplulimab* dan 11,10 (9,955, 12,353) bulan pada kelompok plasebo. *Stratified HR* (95% CI) adalah 0,62 (0,496, 0,763) dengan nilai $p < 0,001$. Terapi dengan *serplulimab* menurunkan risiko kematian sebesar 38% dan memperpanjang durasi *survival* selama median 4,70 bulan. *Two-year OS rate* (95% CI) pada kelompok *serplulimab* dan plasebo, berturut-turut adalah 31,7% (25,6%, 37,9%) dan 18,7% (12,5%, 25,9%).

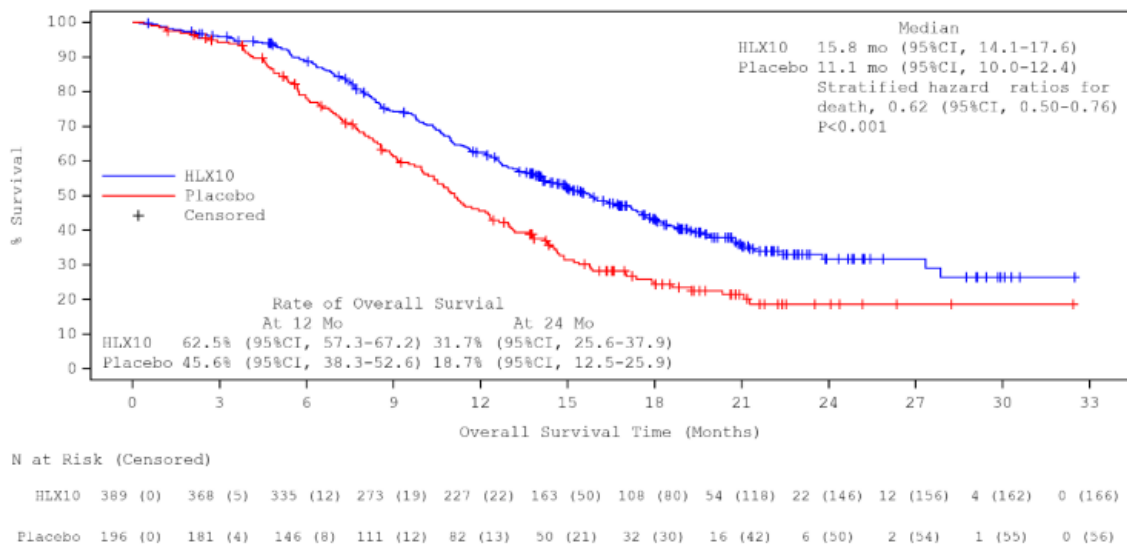
Pada kelompok *serplulimab* dan plasebo, median PFS (95% CI) berdasarkan penilaian IRRC per RECIST 1.1, berturut-turut adalah 5,75 (5,552, 6,932) bulan dan 4,34 (4,205, 4,435) bulan; dengan *stratified HR* (95% CI) 0,47 (0,381, 0,576), $p < 0,001$. Dibandingkan kelompok plasebo, risiko progresivitas penyakit atau kematian menurun sebesar 53% pada kelompok *serplulimab*. Dalam kelompok *serplulimab* dan plasebo, *confirmed ORR* berturut-turut adalah 68,9% dan 58,7%; dan median DOR berturut-turut adalah 6,47 bulan dan 4,17 bulan.

Ringkasan data efikasi dalam HLX10-005-SCLC301 ditunjukkan pada Tabel 3. Kurva *Kaplan-Meier* OS dalam populasi ITT secara keseluruhan ditampilkan pada Gambar 1. Kurva *Kaplan-Meier* PFS berdasarkan penilaian IRRC RECIST 1.1 pada populasi ITT secara keseluruhan ditunjukkan pada Gambar 2.

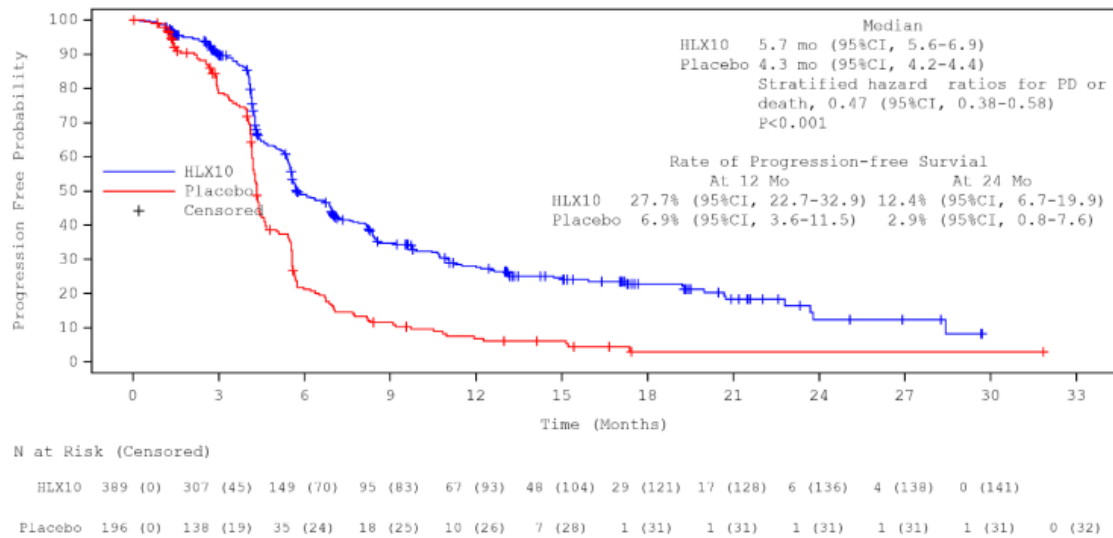
Tabel 3. Data Efikasi HLX10-005-SCLC301 (Tanggal cut off data:13 Juni 2022)

Population		Global (n= 585)	non-Asia (n= 184)	Asia (n= 401)
Jumlah pasien (kelompok <i>serplulimab</i> vs kelompok kontrol)		389 vs 196	127 vs 57	262 vs 139
Median <i>follow up</i> (bulan)		19,75	16,10	21,03
Endpoint primer				
OS	Jumlah kejadian (kematian), n (%)	363 (62,1%)	105 (57,1%)	258 (64,3%)
	Median OS (bulan)	15,80 vs 11,10	15,64 vs 11,20	15,90 vs 11,10
	<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	0,62 (0,496, 0,763)	0,51 (0,334, 0,791)	0,65 (0,505, 0,840)
	Nilai p	< 0,001	0,002	<0,001
	2-year OS rate (%)	31,7% vs 18,7%	26,3% vs 10,2%	33,1% vs 20,2%
Endpoint sekunder				
PFS IRRC per RECIST 1.1	Median PFS (bulan)	5,75 vs 4,34	5,65 vs 5,03	6,08 vs 4,27
	<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	0,47 (0,381, 0,576)	0,54 (0,373, 0,791)	0,45 (0,353, 0,585)
	Nilai p	< 0,001	0,001	< 0,001
Confirmed				
ORR	(%)	68,9% vs 58,7%	63,0% vs 59,6%	71,8% vs 58,3%
DOR	Median DOR (bulan)	6,47 vs 4,17	5,55 vs 4,17	6,93 vs 3,22

Gambar 1. Kurva Kaplan-Meier Overall Survival pada Populasi Secara Keseluruhan (ITT)



Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier Progression Free Survival (RECIST 1.1) menurut IRCC pada Populasi Secara Keseluruhan (ITT)



Terapi lini pertama kanker paru non-sel kecil skuamosa (NSCLC) stadium lanjut atau metastasis
 Efikasi *serplulimab* (HLX10) dalam kombinasi dengan kemoterapi (*carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel*) untuk terapi kanker paru non-sel kecil skuamosa stadium lanjut atau metastasis (NSCLC) yang belum diterapi sebelumnya telah diteliti dalam studi HLX10-004-NSCLC303, yang merupakan uji klinik fase 3, acak, tersamar ganda, multiregional.

Endpoint efikasi primer adalah PFS yang dinilai oleh IRCC berdasarkan RECIST 1.1. *Endpoint* efikasi sekunder adalah OS, PFS yang dinilai oleh peneliti berdasarkan RECIST 1.1, PFS dinilai oleh IRCC dan peneliti berdasarkan RECIST 1.1 untuk terapi berbasis imun (iRECIST), ORR dan DOR yang dinilai oleh IRCC dan peneliti berdasarkan RECIST 1.1.

Terdapat sejumlah 537 pasien. Tiga ratus lima puluh delapan (358) pasien mendapat *serplulimab* dalam kombinasi dengan kemoterapi, dan 179 pasien mendapat plasebo dalam kombinasi dengan kemoterapi. Sampai dengan 31 Januari 2023, median durasi *follow up* 31,11 bulan. Pada kelompok *serplulimab* dan plasebo, median PFS (95% CI) berdasarkan penilaian IRCC per RECIST 1.1, berturut-turut adalah 8,31 (95% CI:7,00, 9,79) bulan dan 5,72 (95% CI:5,13, 6,83) bulan. Dimana menunjukkan median PFS pada kelompok *serplulimab* lebih panjang daripada kelompok plasebo (HR= 0,55, 95% CI: 0,43-0,69, p < 0,001). HLX10 kombinasi dengan kemoterapi (*carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel*) menurunkan risiko progresivitas penyakit atau kematian sebesar 45%.

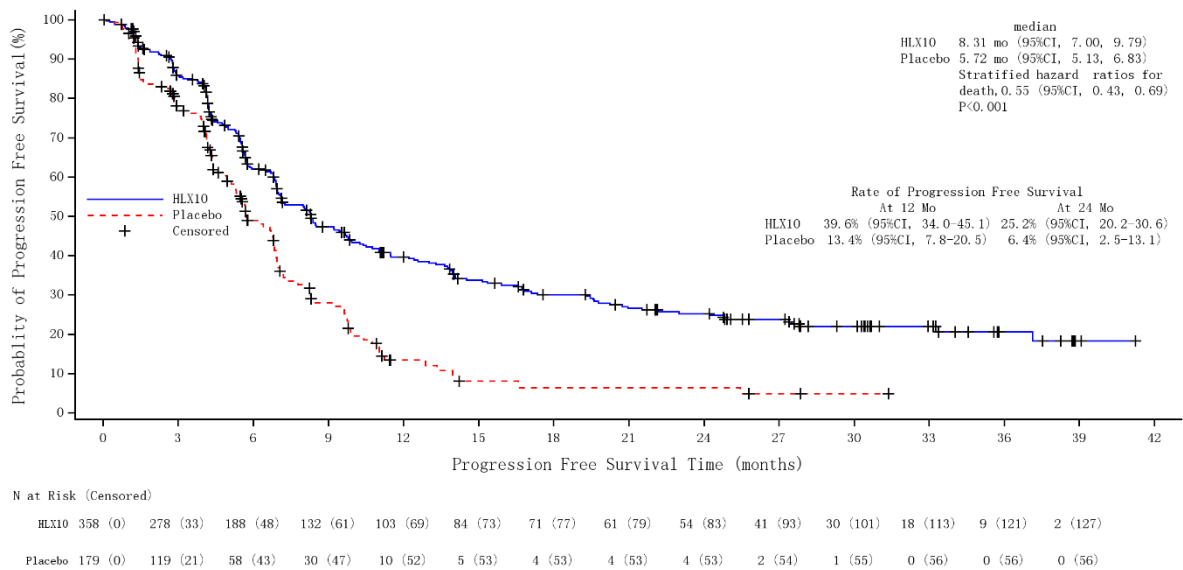
Median OS (95% CI) OS pada kelompok *serplulimab* adalah 22,70 bulan (18,60, 27,40) dan pada kelompok plasebo 18,23 bulan (14,13, 20,60). Dimana median OS pada kelompok *serplulimab* lebih panjang daripada kelompok plasebo (HR = 0,73, 95% CI: 0,58-0,93, p = 0,010). Terapi dengan *serplulimab* kombinasi dengan kemoterapi (*carboplatin* dan *nanoparticle albumin-bound paclitaxel*) menurunkan risiko kematian sebesar 27%. Dalam kelompok *serplulimab* dan plasebo, *confirmed* ORR berturut-turut adalah 60,1% and 40,8%; dan median DOR berturut-turut adalah 11,07 bulan and 5,52 bulan.

Ringkasan data efikasi dalam HLX10-004-NSCLC303 ditunjukkan pada Tabel 4. Kurva *Kaplan-Meier* PFS yang dinilai oleh IRCC berdasarkan RECIST 1.1 pada populasi secara keseluruhan (ITT) ditampilkan pada Gambar 3. Kurva *Kaplan-Meier* OS pada populasi secara keseluruhan (ITT) ditampilkan pada Gambar 4.

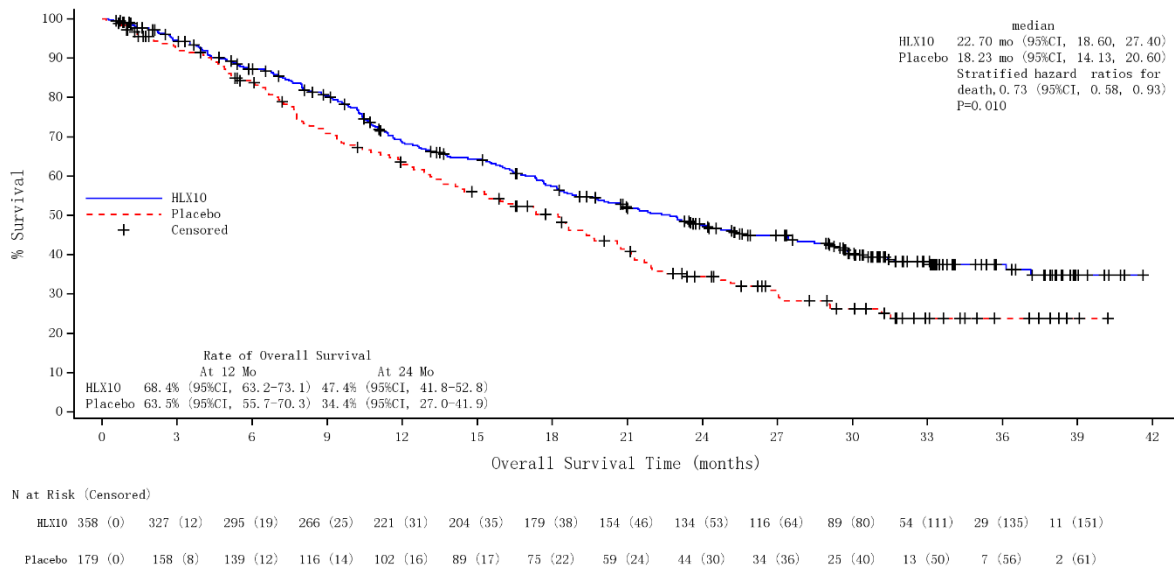
Tabel 4. Data Efikasi HLX10-004-NSCLC303 (Tanggal cut off data: 31 Januari 2023)

		Kelompok Serplulimab (n= 358)	Kelompok Plasebo (n= 179)
Endpoint primer			
PFS IRRC per RECIST 1.1	Jumlah kejadian, n (%)	229 (64%)	123 (68,7%)
	Median OS (bulan)	8,31	5,72
	<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	0,55 (0,43-0,69)	
	Nilai p	< 0,001	
Endpoint sekunder			
OS	Jumlah kejadian, n (%)	196 (54,7%)	116 (64,8%)
	Median OS (bulan)	22,70	18,23
	<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	0,73 (0,58, 0,93)	
	Nilai p	= 0,010	
Confirmed			
ORR	(%)	60,1%	40,8%
DOR	Median DOR (bulan)	11,07	5,52

Gambar 3. Kurva Kaplan-Meier Progression Free Survival pada Populasi Secara Keseluruhan (ITT)



Gambar 4. Kurva Kaplan-Meier Overall Survival pada Populasi Secara Keseluruhan (ITT)



Pasien lanjut usia

Dalam studi HLX10-005-SCLC301 dan HLX10-004-NSCLC303, dari 747 pasien pada kelompok *serplulimab* dalam populasi efikasi, sejumlah 307 orang (41.1%) berusia lebih dari 65 tahun. Tidak terdapat perbedaan secara keseluruhan dalam hal efikasi yang terpantau antara pasien lanjut usia dan berusia lebih muda.

Populasi anak

Keamanan dan efikasi *serplulimab* pada anak dan remaja di bawah 18 tahun belum diketahui pasti. Tidak terdapat data yang tersedia.

Farmakokinetik

Data farmakokinetik *serplulimab* berasal dari hasil analisis farmakokinetik pada populasi 1.144 pasien dengan tumor yang dimasukkan dalam 8 studi klinik.

Absorpsi

Zerpidio diberikan melalui rute intravena dan oleh karena itu, diabsorpsi secara cepat dan lengkap. Tidak terdapat studi yang dilakukan dengan rute pemberian lain.

Distribusi

Analisis farmakokinetik populasi menunjukkan bahwa volume distribusi *serplulimab* adalah 5,73 L.

Metabolisme

Serplulimab diperkirakan dikatabolisme menjadi asam amino melalui proses degradasi protein secara umum. Studi metabolisme umumnya tidak dilakukan untuk produk biologi seperti *serplulimab* karena produk ini merupakan protein yang didegradasi menjadi asam amino yang kemudian diubah kembali menjadi protein lain.

Eliminasi

Bersihan awal (CL_0) *serplulimab* dari pasien dengan tumor adalah 0,225 L/hari berdasarkan analisis PK populasi. Bersihan berangsur-angsur menurun sejak waktu pemberian, bersihan yang paling rendah adalah 0,695 kali bersihan awal dan waktu untuk mencapai separuh dari bersihan maksimum adalah 106 hari. Median waktu paruh setelah dosis pertama dan pada keadaan mantap adalah 19 hari dan 24,4 hari.

Data keamanan pra-klinik

Genotoksisitas

Tidak terdapat studi yang dilakukan untuk menilai potensi genotoksisitas Zerpidio.

Toksisitas reproduksi

Toksisitas reproduksi Zerpidio belum diteliti. Dalam studi toksikologi dengan dosis berulang selama 3 bulan dan 6 bulan pada *cynomolgus monkey*, tidak terdapat efek yang nyata pada organ reproduksi *cynomolgus monkey* jantan dan betina; namun, sebagian besar hewan dalam studi ini belum matur secara seksual.

Salah satu fungsi utama jalur PD-1/PD-L1 adalah mempertahankan kehamilan dengan memelihara toleransi imun maternal terhadap janin. Dalam model hewan yang hamil, hambatan *signaling* PD-L1 terbukti mengganggu toleransi terhadap janin dan mengakibatkan peningkatan hilangnya janin; oleh karena itu, potensi risiko memberikan Zerpidio selama kehamilan mencakup peningkatan abortus atau kematian sejak lahir. Seperti yang dilaporkan dalam literatur, tidak terdapat malformasi terkait dengan hambatan *signaling* PD-1/PD-L1 pada keturunan hewan tersebut; namun, gangguan diperantarai imun dijumpai pada PD-1 dan PD-L1 *knockout mice*. Berdasarkan mekanisme kerjanya, pajanan janin terhadap Zerpidio dapat meningkatkan risiko gangguan diperantarai imun atau perubahan respons imun normal.

Karsinogenisitas

Tidak terdapat studi yang dilakukan untuk menilai potensi Zerpidio dalam hal karsinogenisitas.

Toksisitas lain

Dalam model hewan, penghambatan *signaling* PD-1/PD-L1 meningkatkan tingkat keparahan beberapa infeksi dan respons inflamasi. PD-1 *knockout mice* yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan penurunan *survival* yang nyata dibandingkan kontrol *wild-type*, yang berkorelasi dengan peningkatan proliferasi bakteri dan respons inflamasi pada hewan tersebut. PD-L1 dan PD-1 *knockout mice* juga telah menunjukkan penurunan *survival* setelah infeksi virus koriomeningitis limfositik.

Eksipien dengan efek yang diketahui

Serplulimab mengandung 22,5 mg natrium dalam setiap volume unit. Jumlah ini setara dengan 1,1% asupan harian maksimum yang direkomendasikan dari natrium untuk orang dewasa.

Daftar zat pembawa

Citric acid monohydrate

Sodium citrate

Sodium chloride

Mannitol

Polysorbate 80

Water for injection

Perhatian Penyimpanan Khusus

Simpan dalam kulkas (2-8°C). Jangan dibekukan. Jangan dikocok.

Simpan vial dalam dus untuk melindungi dari cahaya.

Obat yang sudah dilarutkan

Dari sudut pandang mikrobiologi, produk harus segera digunakan setelah disiapkan, dan larutan yang sudah disiapkan harus diinfuskan dalam 6 jam. Jika tidak segera digunakan, harus disimpan pada suhu 2-8°C pada keadaan gelap dan digunakan dalam 24 jam, termasuk waktu infus. Zerpidio hanya untuk sekali pakai, dan obat yang tersisa harus dibuang setelah penggunaan tunggal.

Kemasan

Dus, 1 vial @ 10 ml

Reg No.

Tanggal revisi:

OBAT INI TERMASUK DALAM GOLONGAN OBAT KERAS

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh:

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
Building D No. 1298, Yishan Road, Xuhui District
Shanghai – China

Diimpor oleh:

PT Kalbio Global Medika
Bekasi – Indonesia