

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HETRONIFLY 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg serplulimab.
Eén injectieflacon 10 ml concentraat bevat 100 mg serplulimab.

Serplulimab is een gehumaniseerd antilichaam (IgG4/kappa-isotype met een stabiliserende sequentieverandering in het scharniergebied) dat met behulp van recombinant-DNA-techniek wordt geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 0,98 mmol (22,5 mg) natrium en 2,0 mg polysorbaat 80 (E433).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige oplossing, pH 5,2-5,8, osmolaliteit van ongeveer 280-340 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HETRONIFLY in combinatie met carboplatine en etoposide is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ED-SCLC).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 4,5 mg/kg lichaamsgewicht serplulimab om de 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Uitstel of stopzetting van de toediening (zie ook rubriek 4.4)

Dosisverhoging of -verlaging van HETRONIFLY wordt afgeraden. Het kan nodig zijn de toediening te staken of stop te zetten op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Het staken van de toediening gedurende maximaal 12 weken voor verdraagbaarheid is acceptabel (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen manier van omgaan met immuungemedieerde bijwerkingen staat beschreven in tabel 1.

Tabel 1. Aanbevolen wijzigingen in de behandeling

Bijwerkingen	Ernst	Wijziging in de behandeling[#]
Immuungemedieerde longziekte	Graad 2	Wacht totdat de bijwerkingen zijn hersteld of verbeterd tot graad 1
	Graad 3 of 4 of terugkerende graad 2	Definitief stopzetten
Immuungemedieerde colitis	Graad 2 of 3	Wacht totdat de bijwerkingen zijn hersteld of verbeterd tot graad 1
	Graad 4 of terugkerende graad 3	Definitief stopzetten
Immuungemedieerde hepatitis	Graad 2 met ASAT of ALAT > 3 tot 5 keer ULN of totaalbilirubine > 1,5 tot 3 keer ULN	Wacht totdat de bijwerkingen zijn hersteld of verbeterd tot graad 1
	Graad 3 of 4 met ASAT of ALAT > 5 keer ULN, of totaalbilirubine > 3 keer ULN [†]	Definitief stopzetten
Immuungemedieerde nefritis en nierinsufficiëntie	Graad 2 verhoging van serumcreatinine	Wacht totdat de bijwerkingen zijn hersteld of verbeterd tot graad 1
	Graad 3 of 4 verhoging van serumcreatinine	Definitief stopzetten
Immuungemedieerde endocrinopathieën	Symptomatisch Graad 2 of 3 hypothyreoïdie, Graad 2 of 3 hyperthyreoïdie, Graad 2 of 3 hypofysitis, Graad 2 bijnierinsufficiëntie, Graad 3 hyperglykemie of diabetes mellitus type 1	Wacht totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroïden is voltooid. De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormoonsubstitutie therapie zolang er geen symptomen aanwezig zijn
	Graad 4 hypothyreoïdie Graad 4 hyperthyreoïdie Graad 4 hypofysitis Graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie Graad 4 hyperglykemie	Definitief stopzetten
Immuungemedieerde huidreacties	Graad 3	Wacht totdat de bijwerkingen zijn hersteld of verbeterd tot graad 1
	Graad 4 Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)	Definitief stopzetten
Andere immuungemedieerde bijwerkingen	Graad 3 of 4 verhoging van serumamylase of lipase Graad 2 of 3 pancreatitis Graad 2 myocarditis* Graad 2 of 3 andere immuungemedieerde bijwerkingen traden voor het eerst op Graad 3 verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) of aantal witte bloedcellen	Wacht totdat de bijwerkingen zijn hersteld of verbeterd tot graad 1
	Graad 4 pancreatitis of recidiverende pancreatitis van welke graad dan ook Graad 3 of 4 myocarditis	Definitief stopzetten

Bijwerkingen	Ernst	Wijziging in de behandeling [#]
	Graad 3 of 4 encefalitis Graad 4 andere immuungemedieerde bijwerkingen traden voor het eerst op Graad 4 of terugkerende graad 3 verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) of aantal witte bloedcellen	
Infusiegerelateerde reacties	Graad 2	Verlaag de infusiesnelheid tot de helft of onderbreek. De behandeling kan worden hervat wanneer het voorval is verdwenen
	Graad 3 of 4	Definitief stopzetten

Notitie: Toxiciteitsgraden zijn in overeenstemming met de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versie 5.0 van het *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v5.0).

[#]: Serplulimab moet definitief worden gestaakt voor elke immuungemedieerde bijwerking van graad 3 die terugkeert en voor elke immuungemedieerde bijwerkingen van graad 4, met uitzondering van endocrinopathiën die onder controle worden gehouden met vervangende hormonen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

[†]: ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; ULN: bovengrens van normaalwaarde.

^{*}: De veiligheid van herbehandeling met serplulimab bij patiënten die immuungemedieerde myocarditis hebben doorgemaakt, is niet duidelijk.

Speciale doelgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte (creatinineklaring [CRCL]=60-89 ml/min) of matige (CRCL=30-59 ml/min) nierfunctiestoornis. Er zijn onvoldoende gegevens en er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor patiënten met ernstige (CRCL=15-29 ml/min) nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte (bilirubine $\leq$ ULN en ASAT $>$ ULN of bilirubine > 1 tot $1,5 \times$ ULN en eventuele ASAT) leverinsufficiëntie. Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met matige leverinsufficiëntie (bilirubine $> 1,5$ tot $3 \times$ ULN en eventuele ASAT) en er zijn geen gegevens beschikbaar over ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine $> 3 \times$ ULN en eventuele ASAT). Er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van serplulimab bij pediatrische patiënten voor de indicatie van kleincellige longkanker.

Wijze van toediening

HETRONIFLY is bestemd voor intraveneus gebruik.

De initiële infusiesnelheid moet worden ingesteld op 100 ml per uur. Als de eerste infusie goed wordt verdragen, kunnen alle volgende infusies worden ingekort tot 30 minuten (± 10 minuten).

Bij toediening in combinatie met chemotherapie dient HETRONIFLY eerst te worden toegediend, gevolgd door chemotherapie op dezelfde dag. Gebruik voor elke infusie aparte infuuszakken.

HETRONIFLY mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

De totale benodigde dosis HETRONIFLY dient te worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over verdunning en hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

~~Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.~~ Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuungemedieerde bijwerkingen

Er zijn immuungemedieerde bijwerkingen, waaronder ernstige en fatale gevallen, opgetreden bij patiënten die serplumab toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De meeste immuungemedieerde bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden, waren reversibel en werden behandeld door het staken van de behandeling, toediening van corticosteroïden en/of ondersteunende zorg (zie rubriek 4.2). Immuungemedieerde bijwerkingen zijn ook opgetreden tot 3-6 maanden na de laatste dosis. Immuungemedieerde bijwerkingen die meer dan één lichaamssysteem aantasten, kunnen tegelijkertijd optreden.

Bij vermoedelijke immuungemedieerde bijwerkingen moet worden gezorgd voor een adequate evaluatie om de etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de behandeling worden gestaakt en moet corticosteroïden worden toegediend. Voor de meeste immuungemedieerde bijwerkingen van graad 2 en sommige specifieke van graad 3 of 4, moet de toediening worden gestaakt totdat deze is hersteld of verbeterd tot graad 1. Toediening van serplumab moet definitief worden gestaakt voor alle immuungemedieerde bijwerkingen van graad 4 en sommige specifieke van graad 3. Voor immuungemedieerde bijwerkingen van graad 3, 4 en enkele specifieke van graad 2 (bijv. immuungemedieerde pneumonitis, immuungemedieerde myocarditis), moeten corticosteroïden (1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent) en andere symptomatische behandelingen worden gegeven op basis van de klinische symptomen totdat ze herstellen of verbeteren tot graad 1. Na verbetering tot graad ≤ 1 moet de afbouw van corticosteroïden worden gestart en gedurende ten minste 1 maand worden voortgezet. Snel afbouwen kan leiden tot verergering of herhaling van de bijwerking. Niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapie (bijv. infliximab) moet worden toegevoegd als er ondanks het gebruik van corticosteroïden sprake is van verslechtering of geen verbetering.

Immuungemedieerde longziekte

Immuungemedieerde pneumonitis, waaronder fatale gevallen, is gemeld bij patiënten die HETRONIFLY kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van immuungemedieerde pneumonitis, zoals radiografische veranderingen (bijv. focale matglas-opaciteit, fragmentarische filtraten), dyspneu en hypoxie. Vermoedelijke immuungemedieerde pneumonitis moet worden bevestigd met radiografische beeldvorming, en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Voor wijziging van de behandeling, zie rubriek 4.2.

Immuungemedieerde colitis

Immuungemedieerde colitis, waaronder fatale gevallen, is gemeld bij patiënten die serplulimab kregen toegediend (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van immuungemedieerde colitis, zoals buikpijn, diarree, slijm of bloed in de ontlasting. Infectie en een andere ziektegemedeerde etiologie dienen te worden uitgesloten. Voor wijziging van de behandeling, zie rubriek 4.2. Er moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico op gastro-intestinale perforatie en dit moet zo nodig worden bevestigd door radiografische beeldvorming en/of endoscopie.

Immuungemedieerde hepatitis

Immuungemedieerde hepatitis, waaronder gevallen met fatale afloop, is gemeld bij patiënten die serplulimab toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten periodiek (elke maand) worden gecontroleerd op veranderingen in de leverfunctie en klinische tekenen en symptomen van immuungemedieerde hepatitis, zoals verhogingen van transaminase en totaalbilirubine. Infectie- en ziektegemedeerde etiologieën dienen te worden uitgesloten. De frequentie van de leverfunctietest moet worden verhoogd als immuungemedieerde hepatitis optreedt. Voor wijziging van de behandeling, zie rubriek 4.2.

Immuungemedieerde nefritis en nierinsufficiëntie

Immuungemedieerde nefritis en nierinsufficiëntie werden gemeld bij patiënten die serplulimab toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten periodiek (elke maand) worden gecontroleerd op veranderingen in de nierfunctie en klinische tekenen en symptomen van immuungemedieerde nefritis en nierinsufficiëntie. De frequentie van de nierfunctietest moet worden verhoogd als immuungemedieerde nefritis optreedt. De meeste patiënten vertonen asymptomatische verhogingen van serumcreatinine. Ziektegerelateerde etiologieën dienen te worden uitgesloten. Voor wijziging van de behandeling, zie rubriek 4.2.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Schildklieraandoeningen

Schildklieraandoeningen, waaronder hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie en thyroïditis zijn gemeld bij patiënten die serplulimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie en klinische tekenen en symptomen van schildklieraandoeningen. Voor symptomatische hypothyreoïdie van graad 2 of 3 dient serplulimab te worden gestaakt en dient zo nodig vervanging van schildklierhormoon te worden gestart. Bij symptomatische hyperthyreoïdie van graad 2 of 3 dient serplulimab te worden gestaakt en dient zo nodig een antithyroïdaal geneesmiddel te worden gestart. Als acute ontsteking van de schildklier wordt vermoed, moet serplulimab worden gestaakt en moet de hormoontherapie worden gestart. De behandeling kan worden hervat wanneer de symptomen van hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie onder controle zijn en de schildklierfunctie is verbeterd. Bij levensbedreigende hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie moet de behandeling met serplulimab definitief worden gestaakt. De schildklierfunctie dient continu te worden gecontroleerd om een passende hormoonvervanging te garanderen (zie rubriek 4.2).

Hypofyse-aandoeningen

Er is hypofysitis gemeld bij patiënten die serplulimab kregen toegediend (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis, en andere oorzaken dienen te worden uitgesloten. Bij symptomatische hypofysitis van graad 2 of 3 dient toediening van serplulimab te worden gestaakt en moet zo nodig hormoonvervanging worden gestart. Als acute hypofysitis wordt vermoed, moet met corticosteroïden worden gestart. Bij levensbedreigende hypofysitis van graad 4 moet de behandeling met serplulimab definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Er is bijnierinsufficiëntie gemeld bij patiënten die serplulimab toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Bij bijnierinsufficiëntie van graad 2 dient toediening van serplulimab te worden gestaakt en moet zo nodig hormoonvervanging worden gestart. Voor levensbedreigende bijnierinsufficiëntie van graad 3 of 4 moet de behandeling met serplulimab definitief worden gestaakt. De bijnierfunctie en hormoonspiegels dienen continu te worden gecontroleerd om een passende hormoonvervanging te garanderen (zie rubriek 4.2).

Hyperglykemie

Er is hyperglykemie of diabetes mellitus type 1 gemeld bij patiënten die serplulimab toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op bloedglucosespiegel en gerelateerde klinische tekenen en symptomen. Zo nodig moet een insulinesubstitutie therapie worden gestart. Voor diabetes mellitus type 1 met een slechte bloedglucoseregulatie moet serplulimab worden gestaakt en moet insulinesubstitutie therapie worden gestart totdat de symptomen zijn verbeterd. Voor levensbedreigende diabetes mellitus type 1 van graad 4 moet de behandeling met serplulimab definitief worden gestaakt. De bloedglucosewaarden dienen continu te worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat de insuline op de juiste manier wordt vervangen (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde huidreacties

Er zijn immuungemedieerde huidreacties gemeld bij patiënten die serplulimab kregen toegediend (zie rubriek 4.8). Bij huiduitslag van graad 1 of 2 kan serplulimab worden voortgezet en kan symptomatische behandeling of behandeling met lokale corticosteroïden worden gegeven. Bij huiduitslag van graad 3 dient serplulimab te worden gestaakt en dient symptomatische behandeling of behandeling met lokale corticosteroïden te worden gegeven. Bij huiduitslag van graad 4, Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN) dient de behandeling met serplulimab permanent te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde pancreatitis

Er is immuungemedieerde pancreatitis, waaronder verhogingen van serumamylase- en lipasespiegels en fatale gevallen, gemeld bij patiënten die serplulimab toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op veranderingen in serumlipase en amylase (aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals aangegeven op basis van klinische evaluatie) en klinische tekenen en symptomen van pancreatitis. Serplulimab dient te worden gestaakt bij verhoging van serumamylase- of lipasespiegels bij graad 3 of 4 en bij pancreatitis van graad 2 of 3. Bij pancreatitis van graad 4 of terugkerende pancreatitis van welke graad dan ook, dient de behandeling met serplulimab definitief te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde myocarditis

Er is immuungemedieerde myocarditis, waaronder fatale gevallen, gemeld bij patiënten die serplulimab toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van myocarditis. Vermoedelijke immuungemedieerde myocarditis moet worden bevestigd met myocardiële enzymonderzoeken, en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Voor myocarditis van graad 2 dient toediening van serplulimab te worden gestaakt en dient behandeling met corticosteroïden te worden gegeven. De veiligheid van het hervatten van de behandeling met serplulimab bij patiënten die eerder immuungemedieerde myocarditis hebben ervaren, is onduidelijk. Een multidisciplinair gesprek wordt aanbevolen voordat toediening van serplulimab opnieuw wordt gestart bij patiënten met eerdere myocarditis van graad 2 en de beslissing moet gebaseerd zijn op verschillende klinische factoren, waaronder de mate van herstel, oncologische respons op de behandeling, beschikbaarheid van alternatieve oncologische behandelingen en prognose. Voor myocarditis van graad 3 of 4 moet serplulimab definitief worden gestaakt en moet een behandeling met corticosteroïden worden gestart. Zodra de diagnose myocarditis is gesteld, moet toediening van serplulimab tijdelijk worden gestaakt of definitief worden stopgezet.

Myocardiale enzymen en de hartfunctie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op myocarditis van elke graad (zie rubriek 4.2).

Immuungemedieerde uveïtis

Als uveïtis en andere immuungemedieerde bijwerkingen tegelijkertijd optreden, zoals het Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom, moeten systemische corticosteroiden worden gegeven om permanente blindheid te voorkomen.

Andere immuungemedieerde bijwerkingen

Gezien het werkingsmechanisme van serplulimab kunnen andere mogelijke immuungemedieerde bijwerkingen optreden. Andere fatale en levensbedreigende immuungemedieerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met serplulimab in klinische onderzoeken met verschillende doses en tumortypes: trombocytopenie, acuut coronair syndroom, myocardinfarct en immuungemedieerde encefalitis (zie rubriek 4.8).

Voor andere vermoedelijke immuungemedieerde bijwerkingen dient een adequate evaluatie te worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen en andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerkingen dient toediening van serplulimab tijdelijk te worden gestaakt voor immuungemedieerde bijwerkingen van graad 2 of 3 die voor de eerste keer optreden. Voor terugkerende immuungemedieerde bijwerkingen van graad 3 (behalve endocrinopathiën) en immuungemedieerde bijwerkingen van graad 4 moet de behandeling met serplulimab definitief worden gestaakt. Corticosteroiden kunnen worden gestart zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Infusiegerelateerde reacties

Er zijn infusiegerelateerde reacties gemeld bij patiënten die serplulimab kregen toegediend. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties. Patiënten met infusiegerelateerde reacties van graad 1 kunnen de toediening voortzetten onder nauwlettend toezicht. De infusiesnelheid dient te worden verlaagd of de behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten met infusiegerelateerde reacties van graad 2. Koortswerende middelen en antihistaminica kunnen worden overwogen. De behandeling met serplulimab kan worden hervat onder nauwlettend toezicht wanneer infusiegerelateerde reacties van graad 2 onder controle zijn. Bij infusiegerelateerde reacties van graad ≥ 3 dient de infusie onmiddellijk te worden gestopt, dient de behandeling definitief te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken: een voorgeschiedenis van actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte, patiënten met actieve tuberculose of hepatitis B of C of HIV-infectie of patiënten die een levend verzwakt vaccin kregen binnen 28 dagen voorafgaand aan de toediening van serplulimab, patiënten met een actieve infectie die systemische anti-infectieuze therapie nodig hadden binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis, voorgeschiedenis van pneumonitis of interstitiële longziekte, patiënten met actieve hersenmetastasen, voorgeschiedenis van significante hart- en vaatziekten (bijv. myocardinfarct binnen een half jaar), een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een ander monoklonaal antilichaam, systemische immunosuppressiva binnen 2 weken voorafgaand aan toediening van serplulimab.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,98 mmol (of 22,5 mg) natrium per injectieflacon van 10 ml, wat overeenkomt met 1,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 2,0 mg polysorbaat 80 (E433) in elke injectieflacon van 10 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Voor instructies over verdunning en hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Patiëntenkaart

De voorschrijver moet de risico's van behandeling met serplulimab met de patiënt bespreken. De patiënt krijgt bij elk voorschrift de patiëntenkaart.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. Aangezien monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)-enzymen of andere geneesmiddelmetaboliserende enzymen, wordt niet verwacht dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen de farmacokinetiek van HETRONIFLY zal beïnvloeden.

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva vóór aanvang van serplulimab dient te worden vermeden vanwege hun mogelijke interferentie met de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid. Systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva kunnen echter wel worden gebruikt voor de behandeling van immuungemedieerde bijwerkingen na het starten met toediening van serplulimab (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis serplulimab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van serplulimab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat remming van de PD-1-route embryofoetale toxiciteit veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Van menselijk IgG is bekend dat het de placentabarrière passeert en serplulimab is een IgG4; daarom kan het van de moeder op de zich ontwikkelende foetus worden overgedragen. Serplulimab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of serplulimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van menselijke IgG's is bekend dat ze de eerste paar dagen na de geboorte in de moedermelk worden uitgescheiden, wat snel daarna afneemt tot lage concentraties; bijgevolg kan een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt gedurende deze korte periode niet worden uitgesloten. Daarna kan serplulimab tijdens de borstvoeding worden gebruikt als dit klinisch noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies uitgevoerd om de vruchtbaarheid te evalueren. Het effect van serplulimab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is dus onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Serplulimab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege mogelijke bijwerkingen zoals vermoeidheid (zie rubriek 4.8) dient patiënten te worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines totdat zij er zeker van zijn dat serplulimab geen nadelige invloed op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van serplulimab in combinatie met chemotherapie is gebaseerd op gegevens bij 389 patiënten met ES-SCLC. De meest voorkomende bijwerkingen waren neutropenie (82,8%), leukopenie (74,0%), anemie (72,8%), trombocytopenie (56,0%), alopecia (54,2%), misselijkheid (36,2%), hyperlipidemie (32,1%), verminderde eetlust (28,3%), hypoproteïnemie (25,4%) en hyponatriëmie (25,4%).

De meest voorkomende bijwerkingen van Graad ≥ 3 waren neutropenie (65,3%), leukopenie (33,7%), trombocytopenie (23,1%), anemie (19,8%), hyponatriëmie (10,0%) en lymfopenie (5,1%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren trombocytopenie (9,3%), neutropenie (7,7%), leukopenie (6,7%), pneumonie (3,3%) en hyperglykemie of diabetes mellitus type 1 (2,3%).

De meest voorkomende immuungemedieerde bijwerkingen waren hypothyreoïdie (13,1%), hyperthyreoïdie (10,8%), immuungemedieerde huidreacties (7,5%), abnormale leverfunctie (4,1%), immuungemedieerde longziekte (3,1%), anemie (2,8%), malaise (2,1%), hyperglykemie of diabetes mellitus type 1 (1,8%), immuungemedieerde colitis (1,8%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (1,5%).

Toediening van serplulimab werd bij 5,4% van de patiënten gestaakt vanwege bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in klinisch onderzoek en na het in de handel brengen zijn gemeld, zijn gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie (zie tabel 2). Tenzij anders vermeld, zijn de frequenties van bijwerkingen gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken die zijn geïdentificeerd in de ASTRUM-005-studie, waarin 389 patiënten werden blootgesteld aan serplulimab in combinatie met chemotherapie voor een mediane duur van 22 weken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de belangrijkste kenmerken van de patiënten in het cruciale klinische onderzoek.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2. Bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met HETRONIFLY* in ASTRUM-005

	Serplulimab met carboplatine en etoposide
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	longontsteking ^a
Vaak	urinewegsinfectie ^b , luchtweginfectie ^c
Soms	septische shock, huidinfectie, infectieuze enteritis, lipinfectie, meningo-encefalitis herpes
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, lymfopenie

Vaak	abnormale stollingsfunctietest ^d , granulocytopenie
Soms	Lymfadenitis
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	infusiegerelateerde reactie ^e
Soms	anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak	hypothyreoïdie ^f , hyperthyreoïdie, hyperglykemie of diabetes mellitus type 1 ^g
Vaak	abnormale schildklierfunctietest ^h , thyroïditis ⁱ
Soms	bijnierinsufficiëntie ^j , andere schildklieraandoening ^k , hyperadrenocorticisme ^l , hypofysitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	hyperlipidemie, verminderde eetlust, hypoproteïnemie, hyperurikemie, verstoring van de elektrolytenbalans ^m
Vaak	gewichtsverlies, hypoglykemie
Soms	abnormale lipoproteïne
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, neuropathie perifeer ⁿ
Soms	immuungemedieerde encefalitis ^o , duizeligheid, neurotoxiciteit, motorische disfunctie
Oogaandoeningen	
Soms	wazig zicht
Hartaandoeningen	
Zeer vaak	aritmie ^p
Vaak	sinustachycardie, geleidingsdefecten ^q , sinusbradycardie, hartfalen ^r , verhoogd N-terminaal proBNP (breinnatriuretisch peptide)
Soms	cardiomyopathie ^s , myocardiale ischemie, pericardiale effusie, verhoogde myocardiale necrosemarker, myocarditis
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypertensie, vasculitis ^t
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	hoest
Vaak	pneumonitis ^u , dyspneu, borstpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	misselijkheid, obstipatie, buikpijn, diarree, braken
Vaak	dysfagie, winderigheid, gastro-intestinale stoornis ^v , stomatitis, dyspepsie
Soms	droge mond, enteritis ^w , gastritis, immuungemedieerde pancreatitis, tandvleesbloeding
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak	verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde gammaglutamyltransferase

Vaak	hyperbilirubinemie, leverbeschadiging ^x
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	huiduitslag ^y , alopecia
Vaak	pruritus, dermatitis ^z , hyperhidrose
Soms	pigmentatiestoornis, psoriasis, droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	musculoskeletale pijn ^{aa}
Vaak	artralgie, pijn in ledematen, musculoskeetaal ongemak ^{bb}
Soms	auto-immune myositis, artritis
Niet bekend	myositis ^{cc}
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	verhoogd ureumgehalte in het bloed, eiwiturine aanwezig, hematurie, nierbeschadiging ^{dd} , verhoogd creatinine in het bloed, glucosurie, witte bloedcellen urine positief
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	pyrexie, asthenie
Vaak	vermoeidheid, malaise, oedeem ^{ee}
Soms	rillingen
Onderzoeken	
Zeer vaak	verhoogde alkalische fosfatase in het bloed
Vaak	verhoogd myoglobine in het bloed, verhoogde creatinekinase in het bloed, verhoogde troponine

* De frequentie van bijwerkingen in tabel 2 is mogelijk niet volledig toe te schrijven aan HETRONIFLY alleen, maar kan bijdragen bevatten van de onderliggende ziekte of van andere geneesmiddelen die in een combinatie worden gebruikt.

De volgende termen vertegenwoordigen een groep gerelateerde voorvallen die een medische aandoening beschrijven in plaats van een enkel voorval:

- a. Omvat longontsteking, longontsteking door schimmel.
- b. Omvat urineweginfectie, asymptomatische bacteriurie.
- c. Omvat infectie van de bovenste luchtwegen, faryngotonsillitis, tonsillitis.
- d. Omvat verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verkorte geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlaagde internationaal genormaliseerde ratio, verhoogd protrombinegehalte.
- e. Omvat overgevoeligheid voor geneesmiddelen, infusiegerelateerde reactie.
- f. Omvat hypothyreoïdie, verhoogd schildklierstimulerend hormoon in het bloed, verlaagd vrij thyroxine, centrale hypothyreoïdie, verlaagde triiodothyronine.
- g. Omvat hyperglykemie, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, verhoogd ketonlichaam in het bloed, verminderde glucosetolerantie, ketoacidose.
- h. Omvat verlaagd schildklierstimulerend hormoon in het bloed, verhoogde triiodothyronine, antithyroid-antilichaampositief, verhoogde thyroglobuline, verhoogde thyroxine.
- i. Omvat schildklieraandoening, thyroiditis.
- j. Omvat bijnierinsufficiëntie, verlaagd cortisol.
- k. Omvat euthyroïde ziektesyndroom, abnormale echografie schildklier.
- l. Omvat verhoogd cortisol, hyperadrenocorticisme.
- m. Omvat hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypofosfatemie, hypochloremie, hyperfosfatemie, hyperkaliëmie, hypermagnesiëmie, hypercalciëmie.

- n. Omvat perifere neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, immuungemedieerde neuropathie **.
 - o. Omvat immuungemedieerde encefalitis, auto-immune encefalitis.
 - p. Omvat supraventriculaire extrasystolen, supraventriculaire tachycardie, aritmie, ventriculaire extrasystolen, aritmie supraventriculair, atriumfibrilleren, atriale tachycardie, bradyaritmie, syndroom van vroege repolarisatie, ventriculaire aritmie, elektrocardiogram verlengd QT, elektrocardiogram repolarisatieafwijking, abnormale elektrocardiogram T-golf.
 - q. Omvat atrioventriculair blok eerste graad, bundeltakblok rechts, atriale geleidingstijdverlenging, bundeltakblok links, defect intraventriculaire geleiding.
 - r. Omvat hartfalen, acuut hartfalen, linkerventrikelfalen.
 - s. Omvat cardiomyopathie, metabole cardiomyopathie.
 - t. Omvat flebitis, oppervlakkige flebitis.
 - u. Omvat immuungemedieerde longziekte, pneumonitis, interstitiële longziekte.
 - v. Omvat gastro-intestinale bloeding, gastro-intestinale stoornis, lagere gastro-intestinale bloeding.
 - w. Omvat enteritis, immuungemedieerde enterocolitis **.
 - x. Omvat abnormale leverfunctie, door geneesmiddelen geïnduceerde leverbeschadiging, leverbeschadiging, immuungemedieerde hepatitis, immuungemedieerde leveraandoening **, leverfalen **.
 - y. Omvat huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, eczeem, geneesmiddelen-eruptie, erytheem, huidtoxiciteit.
 - z. Omvat auto-immuundermatitis, dermatitis, allergische dermatitis, dermatitis bulleus, seborroïsche dermatitis.
 - aa. Omvat rugpijn, myalgie, musculoskeletale pijn op de borst, pijn in de wervelkolom, nekpijn.
 - bb. Omvat spierzwakte, musculoskeletaal ongemak.
 - cc. Omvat myositis **, immuungemedieerde myositis **.
 - dd. Omvat acuut nierletsel, nierfalen, nierinsufficiëntie, nierbeschadiging.
 - ee. Omvat oedeem in het gezicht, perifeer oedeem, perifere zwelling, zwelling, zwelling van het gezicht.
- ** Postmarketingvooral.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Serplulimab wordt in verband gebracht met immuungemedieerde bijwerkingen. De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen zijn gebaseerd op 1 172 patiënten die serplulimab als monotherapie (n=263) of in combinatie met andere geneesmiddelen (n=909) kregen in acht doses (0,3, 1, 3, 10 mg/kg om de 2 weken, 4,5 mg/kg om de 3 weken, 200 mg om de 2 weken, 300 mg om de 3 weken of 400 mg om de 4 weken) in acht klinische onderzoeken. De richtlijnen voor de behandeling van deze bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.2 en 4.4.

Immuungemedieerde longziekte

Immuungemedieerde longziekte kwam voor bij 3,5% van de patiënten, waaronder graad 3, 4 of 5 bij respectievelijk 0,9%, 0,1% en 0,3% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 3,25 maanden (spreiding: 0,03-34,53 maanden). De mediane duur was 1,91 maanden (spreiding: 0,26-13,34 maanden). 1,6% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroïden. Immuungemedieerde longziekte leidde bij 1,0% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Immuungemedieerde colitis

Immuungemedieerde colitis kwam voor bij 2,4% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,6% van de patiënten en graad 5 bij 0,1% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 3,01 maanden (spreiding: 0,03-20,11 maanden). De mediane duur was 0,43 maanden (spreiding: 0,03-4,40 maanden). 0,5% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroïden. Immuungemedieerde colitis leidde bij 0,3% van de patiënten tot stopzetting.

Immuungemedieerde hepatitis

Hepatitis kwam voor bij 0,7% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,3% van de patiënten, graad 4 bij 0,2% van de patiënten en graad 5 bij 0,2% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 2,48 maanden (spreiding: 0,43-6,60 maanden). De mediane duur was 0,95 maanden (spreiding: 0,53-1,51 maanden). 0,2% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroiden. Hepatitis leidde bij 0,3% van de patiënten tot stopzetting. Abnormale leverfunctie trad op bij 4,5% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 1,0% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 1,51 maanden (spreiding: 0,07-29,73 maanden). De mediane duur was 1,41 maanden (spreiding: 0,26-17,54 maanden). 0,3% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroiden. Abnormale leverfunctie leidde bij 0,3% van de patiënten tot stopzetting.

Immuungemedieerde nefritis en nierinsufficiëntie

Immuungemedieerde nefritis en nierinsufficiëntie kwamen voor bij 2,4% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,3% van de patiënten en graad 4 bij 0,1% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 2,78 maanden (spreiding: 0,23-17,28 maanden). De mediane duur was 1,12 maanden (spreiding: 0,13-5,32 maanden). 0,2% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroiden. Immuungemedieerde nefritis en nierinsufficiëntie leidden bij 0,2% van de patiënten tot stopzetting.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Hypothyreoïdie

Hypothyreoïdie trad op bij 11,2% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,1% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 3,84 maanden (spreiding: 0,62-34,10 maanden). De mediane duur was 2,76 maanden (spreiding: 0,53-7,49 maanden). 5,9% van de patiënten kreeg schildklierhormoonsubstitutie therapie. Geen van de patiënten stopte met serplulimab vanwege hypothyreoïdie.

Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie kwam voor bij 6,3% van de patiënten en er waren geen gevallen van hyperthyreoïdie van graad ≥ 3 . De mediane tijd tot aanvang was 1,79 maanden (spreiding: 0,69-31,18 maanden). De mediane duur was 1,41 maanden (spreiding: 0,07-4,21 maanden). Geen van de patiënten stopte met serplulimab vanwege hyperthyreoïdie.

Thyroiditis

Thyroiditis kwam voor bij 0,7% van de patiënten en er waren geen Graad ≥ 3 thyroiditis. De mediane tijd tot aanvang was 5,65 maanden (spreiding: 1,94-13,50 maanden). De mediane duur was 5,93 maanden (spreiding: 0,56-11,30 maanden). 0,2% van de patiënten kreeg schildklierhormoonsubstitutie therapie. Geen van de patiënten stopte met serplulimab vanwege thyroiditis.

Bijnieraandoeningen

Bijnieraandoeningen kwamen voor bij 0,3% van de patiënten, die allemaal graad 2 waren. De mediane tijd tot aanvang was 5,78 maanden (spreiding: 5,75-6,93 maanden). Geen van de patiënten stopte met serplulimab vanwege bijnieraandoeningen.

Hypofyse-aandoeningen

Hypofyse-aandoeningen kwamen voor bij 0,9% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,2% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 6,97 maanden (spreiding: 1,41-20,53 maanden). De mediane duur was 2,43 maanden. 0,3% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroiden. Hypofyse-aandoeningen leidden bij 0,2% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Diabetes mellitus type 1/hyperglykemie

Diabetes mellitus type 1/hyperglykemie kwam voor bij 1,0% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,5% van de patiënten en graad 4 bij 0,1% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 4,09 maanden (spreiding: 0,69-11,10 maanden). De mediane duur was 2,96 maanden. 0,6% van de patiënten kreeg insulinesubstitutie therapie. Diabetes mellitus type 1/hyperglykemie leidde bij 0,1% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Immuungemedieerde huidreacties

Immuungemedieerde huidreacties kwamen voor bij 8,7% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,8% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 2,10 maanden (spreiding: 0,03-30,52 maanden). De mediane duur was 0,82 maanden (spreiding: 0,07-12,39 maanden). 1,4% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroïden. Immuungemedieerde huidreacties leidden bij 0,4% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Immuungemedieerde pancreatitis

Immuungemedieerde pancreatitis kwam voor bij 1,1% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,3% van de patiënten, graad 4 bij 0,2% van de patiënten en graad 5 bij 0,1% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 2,30 maanden (spreiding: 0,23-12,42 maanden). De mediane duur was 0,76 maanden (spreiding: 0,16-10,12 maanden). 0,2% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroïden. Immuungemedieerde pancreatitis leidde bij 0,2% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Immuungemedieerde myocarditis

Immuungemedieerde myocarditis kwam voor bij 0,6% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,2% van de patiënten en graad 5 bij 0,1% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 1,87 maanden (spreiding: 0,26-25,36 maanden). De mediane duur was 0,89 maanden (spreiding: 0,72-4,57 maanden). 0,3% van de patiënten kreeg een behandeling met een hoge dosis corticosteroïden. Immuungemedieerde myocarditis leidde bij 0,2% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Immuungemedieerde uveïtis

Immuungemedieerde uveïtis kwam voor bij 0,1% van de patiënten, en was van graad 1. De aanvangstijd was 6,90 maanden. De duur van immuungemedieerde uveïtis was 1,35 maanden. Het voorval verdween langzaam.

Andere immuungemedieerde bijwerkingen

Andere klinisch significante immuungemedieerde bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die serplulimab kregen, waren de volgende. Voor sommige van deze bijwerkingen zijn ernstige of fatale gevallen gemeld.

Bloed en lymfestelsel: bloedarmoede, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie.

Zenuwstelsel: duizeligheid, immuungemedieerde encefalitis, perifere neuropathie.

Oogaandoeningen: wazig zicht.

Hart/bloedvaten: acuut coronair syndroom, myocardinfarct, acuut hartfalen, cardiotoxiciteit, verhoogde troponine.

Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum: dyspneu, chronische obstructieve longziekte, respiratoire insufficiëntie.

Maagdarmsstelsel: mondzweren, braken, proctitis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, vermoeidheid, pyrexie.

Overige: paniekstoornis, tinnitus, cholangitis acuut, sepsis, cortisol verlaagd, bloed alkalische fosfatase verhoogd, verstoring van de elektrolytenbalans.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties kwamen voor bij 1,4% van de patiënten, waaronder graad 3 bij 0,2% van de patiënten en graad 4 bij 0,1% van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 1,02 maanden (spreiding: 0,03-9,86 maanden). De mediane duur was 0,07 maanden (spreiding: 0,03-0,53 maanden). Geen van de patiënten stopte met serplulimab vanwege infusiegerelateerde reacties.

Laboratoriumafwijkingen

Het percentage patiënten dat een verschuiving ondervond van baseline naar een laboratoriumafwijking van Graad ≥ 3 was als volgt: 0,6% voor verlaagd aantal bloedplaatjes, 0,4% voor verlaagd aantal neutrofielen, 0,3% voor verhoogd creatinekinase in het bloed, 0,2% voor verlaagd aantal witte bloedcellen, 0,1% voor verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed en 0,1% voor verhoogd cholesterolgehalte in het bloed.

Ouderen

Er werden geen algemene verschillen in veiligheid gerapporteerd tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten. Gegevens voor patiënten ≥ 75 jaar zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaamgeneesmiddelconjugaten, PD-1/PD-L1-remmers (geprogrammeerde celdood-1/doodligand 1).

Werkingsmechanisme

Serplulimab (HLX10) is een gehumaniseerd monoklonaal IgG4-antilichaam, dat zich bindt aan de geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-receptor en de interactie met liganden PD-L1 en PD-L2 blokkeert. De PD-1-receptor is een negatieve regulator van T-cel-activiteit waarvan is aangetoond dat deze betrokken is bij de controle van T-cel-immunresponsen. Betrokkenheid van PD-1 bij de liganden PD-L1 en PD-L2, die tot expressie worden gebracht in antigeenpresenterende cellen en tot expressie kunnen worden gebracht door tumoren of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor,

resulteert in remming van T-celproliferatie en cytokinesecretie. Serplulimab versterkt T-cel-responsen, inclusief antitumorresponsen, door blokkade van PD-1-binding aan PD-L1- en PD-L2-liganden.

De PD-1-receptorbezetting van perifere T-cellen en het vermogen om interleukine-2 (IL-2) *in vitro* af te geven, werden bestudeerd in de fase 1-studie met 29 Chinese patiënten met een gevorderde solide tumor die werden geïnjecteerd met enkelvoudige en meervoudige doses (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) serplulimab. Het resultaat toonde aan dat serplulimab de verzadigingstoestand van receptorbezetting stabiel kon handhaven en de functionele blokkade kon aanhouden bij een dosering van 0,3 mg/kg tot 10 mg/kg om de 2 weken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van serplulimab in combinatie met chemotherapie (carboplatine plus etoposide) voor de eerstelijnsbehandeling van ES-SCLC werd geëvalueerd in de ASTRUM-005-studie (NCT04063163), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multiregionale klinische fase 3-studie. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de totale overleving (OS). Secundaire werkzaamheidseindpunten waren progressievrije overleving (PFS), objectief responspercentage (ORR) en duur van respons (DOR) zoals beoordeeld door onafhankelijke radiologiebeoordelingscommissie (IRRC) en onderzoeker op basis van RECIST 1.1. Analyse voor het primaire eindpunt werd uitgevoerd op 25 en 33 maanden na de start van de klinische studie. De behandelingsregimes van het onderzoek werden gedeblindeerd na de primaire analyse.

De studie omvatte volwassen patiënten (18 jaar of ouder) met ES-SCLC (volgens het stadiëringssysteem van de *Veterans Administration Lung Study Group* [VALG]) die niet waren behandeld met systemische therapie en die een ECOG-prestatiestatusscore van 0 of 1 hadden. Patiënten werden uitgesloten in de volgende gevallen: actieve of onbehandelde metastasen van het centrale zenuwstelsel; actieve auto-immuunziekte; toediening van systemische immunosuppressiva binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis.

In totaal werden 585 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd (2:1) om een van de in tabel 3 beschreven behandelingsregimes te krijgen. Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-expressieniveau (negatief: tumorproportiescores [TPS] < 1%, positief: TPS ≥ 1%, of niet evalueerbaar/niet beschikbaar, gemeten met PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-kit), hersenmetastasen (ja versus nee) en leeftijd (≥ 65 jaar versus < 65 jaar).

Tabel 3. Intraveneuze behandelingsregimes bij ASTRUM-005

Behandelings-regime	Inductie (vier cycli van 21 dagen)	Onderhoud (cycli van 21 dagen)
A	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a + carboplatine (AUC=5, tot 750 mg) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Serplulimab (4.5 mg/kg) ^a
B	Placebo + carboplatine (AUC=5, tot 750 mg) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

a. Serplulimab werd toegediend tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

b. Carboplatine en etoposide werden toegediend tot voltooiing van 4 cycli, of progressieve ziekte of onaanvaardbare toxiciteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed.

c. Etoposide werd toegediend op dag 1, 2 en 3 van elke cyclus.

De uitgangskkenmerken waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsarmen. Van de ingeschreven patiënten was 68,5% Aziatisch (401 patiënten) en 31,5% niet-Aziatisch (184 patiënten), die allemaal wit waren. De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 28-83) met 39,3% van de patiënten ≥ 65 jaar en 1,9% van de patiënten ≥ 75 jaar. 82,2% van de patiënten waren mannen. De ECOG-prestatiestatusscore bij aanvang was 0 (17,6%) of 1 (82,4%). 16,9% van de patiënten was PD-L1-positief (TPS ≥ 1%). 13,3% van de patiënten had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen.

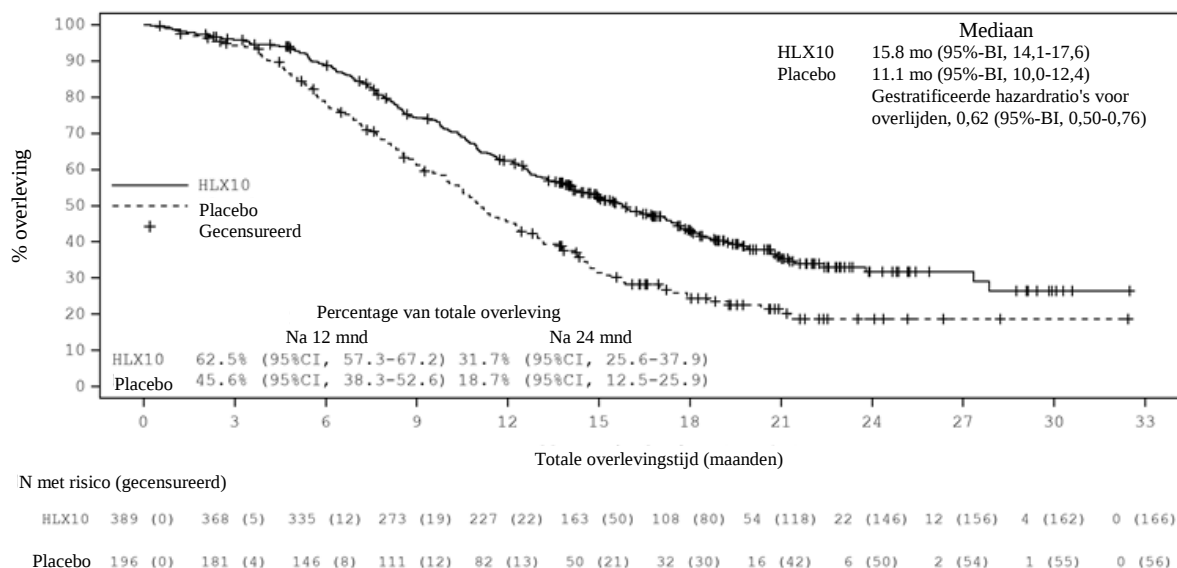
Op het moment van de tussentijdse analyse-afsluiting op 22 oktober 2021, toen 66% van de vooraf gedefinieerde OS-voorvallen werd waargenomen (gedefinieerd ongeveer 226, werkelijke 246 OS-voorvallen), hadden patiënten een mediane overlevingsopvolgingstijd van 12,3 maanden. De resultaten van OS, PFS en ORR van de tussentijdse analyse zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4.
Tabel 4. Werkzaamheidsgegevens bij de primaire analyse (afsluitdatum gegevens: 22 oktober 2021)

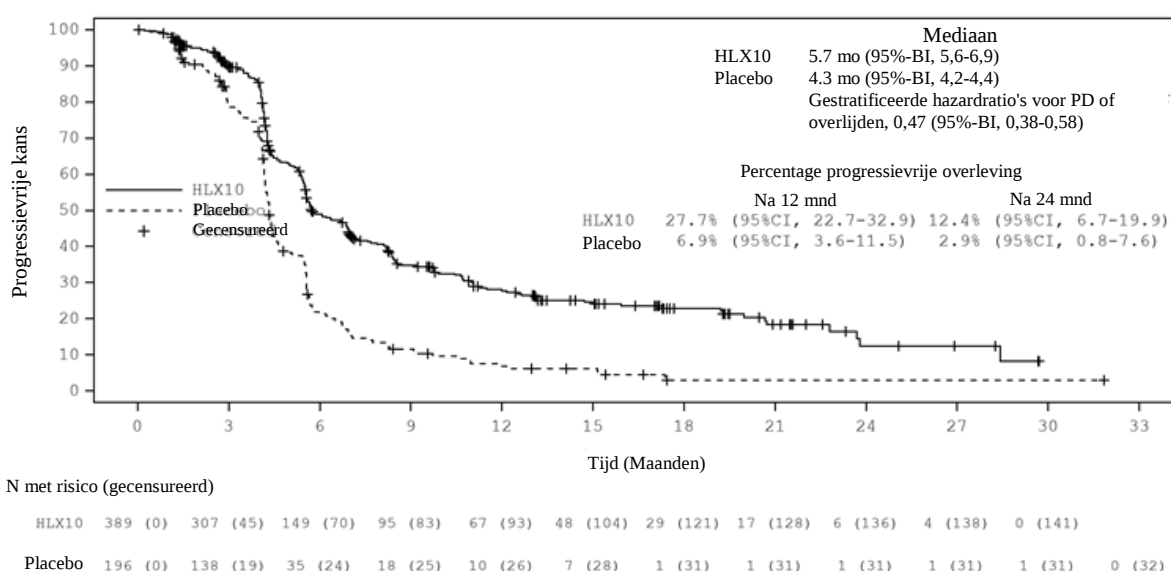
		Arm A (Serplulimab + carboplatine + etoposide)	Arm B (Placebo + carboplatine + etoposide)
Aantal patiënten		389	196
Primair eindpunt			
OS	Aantal patiënten met voorvallen, n (%)	146 (37,5%)	100 (51,0%)
	Mediaan OS (maanden)	15,4	10,9
	Hazardratio (95%-BI)	0,63 (0,49-0,82)	
	p-waarde	< 0,001	
Secundaire eindpunten			
PFS -IRRC volgens RECIST 1.1	Mediaan PFS (maanden)	5,7	4,3
	Hazardratio (95%-BI)	0,48 (0,38-0,59)	
Bevestigde ORR	(%)	67,4%	58,7%
Mediaan DOR	Maanden (95%-BI)	5,8 (5,2-7,5)	4,1 (3,0-4,2)

Bijgewerkte analyse na deblindering met langere opvolgingsduur (mediaan: 19,7 maanden) werd uitgevoerd op de afsluitingsdatum 13 juni 2022, toen 100% van de vooraf gedefinieerde OS-voorvallen werd waargenomen (gedefinieerd ongeveer 342, werkelijke 363 OS-voorvallen). De mediane OS was 15,8 maanden in de serplulimabgroep en 11,1 maanden in de placebogroep. De gestratificeerde hazardratio (95%-BI) was 0,62 (0,50, 0,76). De mediane PFS volgens IRRC-beoordeling volgens RECIST 1,1 was respectievelijk 5,7 maanden en 4,3 maanden, met een gestratificeerde hazardratio (95%-BI) van 0,47 (0,38, 0,58). De werkzaamheidsresultaten van de uiteindelijke analyse waren consistent met de primaire analyse. Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS van de uiteindelijke analyse worden weergegeven in figuur 1 en 2.

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van OS in de totale bevolking bij de bijgewerkte analyse (ITT) (afsluitdatum gegevens: 13 juni 2022)



Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van PFS (RECIST 1.1) door IRRC in de totale populatie bij de bijgewerkte analyse (ITT) (afsluitdatum gegevens: 13 juni 2022)



Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van serplulimab werd geëvalueerd bij 389 patiënten die werden behandeld met serplulimab bij 4,5 mg/kg Q3W in de ASTRUM-005 studie. Zeven patiënten (1,8%) waren ADA-positief bij elk bezoek, waarvan 6 patiënten (1,5%) behandelings-emergent ADA-positief waren, gedefinieerd als ten minste één post-baseline ADA-positief.

In dosisescalatie- en dosisuitbreidingsstudie HLX10-001 werden ADA's waargenomen bij 13 van de 66 patiënten (19,7%).

Neutraliserende antilichamen werden niet waargenomen in geen enkele van de belangrijkste studies. Er werd geen bewijs gevonden van de impact van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid. De gegevens zijn echter nog beperkt.

Oudere patiënten

In de ASTRUM005 studie waren van de 389 patiënten in de serplulimab-groep in de totale populatie 153 (39,3%) $\geq$ 65 jaar. Er werden geen algemene verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen oudere patiënten en jongere patiënten.

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met serplulimab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met longkanker (kleincellige en niet-kleincellige longkanker) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van serplulimab is onderzocht in een farmacokinetische populatieanalyse met 1144 patiënten met longkanker (inclusief ES-SCLC) en andere solide kankertypes uit 8 onderzoeken. De patiënten kregen serplulimab intraveneus toegediend als monotherapie of combinatietherapie in het dosisbereik van 0,3 tot 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W en 400 mg Q4W. De farmacokinetiek werd beschreven aan de hand van een model met twee compartimenten en een tijdsafhankelijke klaring (CL). Interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt, CV) in basis-CL en centraal verdelingsvolume (V_c) was 25,8% en 15,4%. De gemiddelde (CV) waargenomen dalconcentratie bij *steady state* in de ASTRUM-005-studie was 62,5 $\mu\text{g/ml}$ (36,3%).

Absorptie

Serplulimab wordt toegediend via intraveneuze infusie en is daarom onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar. Andere toedieningswegen zijn niet onderzocht.

Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is het distributievolume van serplulimab ongeveer 5,73 l.

Biotransformatie

De metabole route van serplulimab is niet gekarakteriseerd. Verwacht wordt dat serplulimab wordt gekataboliseerd tot kleine peptiden en aminozuren door algemene eiwitafbraakprocessen.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is de klaring van serplulimab (CL) na de eerste dosis 0,225 l/dag. De klaring neemt in de loop van de tijd af met maximaal 30,5% (CV 26,3%) met 106 dagen om de helft van het maximale effect te bereiken. De halfwaardetijd bij *steady state* is ongeveer 24,3 dagen.

Lineariteit/niet-lineariteit

Serplulimab vertoonde een lineaire farmacokinetiek over het dosisbereik van 0,3 tot 10 mg/kg Q2W (inclusief vaste doses van 200 mg Q2W, 300 mg Q3W en 400 mg Q4W), zowel na enkelvoudige dosis als meervoudige doses.

Speciale doelgroepen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd op speciale doelgroepen. Een farmacokinetische populatieanalyse suggereerde geen verschil in de totale systemische klaring van serplulimab op basis van leeftijd (23-83 jaar), ras (n=247 blanken en n=895 Aziatisch) en ECOG-prestatiestatusscore (0 of 1). De klaring van serplulimab nam toe met toenemend lichaamsgewicht.

Nierinsufficiëntie

Er werd geen effect van creatinine of creatinineklaring (CRCL) (Cockcroft-Gault) gevonden op de klaring van serplulimab op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met lichte (CRCL=60-89 ml/min; n=448), matige (CRCL=30-59 ml/min; n=102) en ernstige (CRCL=15-29 ml/min; n=1) nierinsufficiëntie en normale nierfunctie (CRCL $\geq$ 90 ml/min, n=591). Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie voor doseringsaanbevelingen (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Er werd geen effect van ALAT, ASAT of totaalbilirubine gevonden op de klaring van serplulimab op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met lichte (bilirubine $\leq$ ULN en ASAT $>$ ULN of bilirubine $>$ 1 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT; n=176) en matige (bilirubine $>$ $1,5$ tot $3 \times$ ULN en elke ASAT; n=2) leverinsufficiëntie en normale (bilirubine $\leq$ ULN en ASAT $\leq$ ULN; n=956) leverfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met matige leverinsufficiëntie voor doseringsaanbevelingen. Serplulimab is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine $>$ $3 \times$ ULN en ASAT) (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening

In het toxiciteitsonderzoek bij herhaalde toediening bij cynomolgusapen met een dosis tot 31 weken werd een hoge incidentie van farmacologie-gerelateerde perivasculaire mononucleaire celinfiltratie in de plexus choroideus van de hersenen waargenomen bij 100 mg/kg. Het niet waargenomen niveau van bijwerkingen (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) in het toxiciteitsonderzoek na 31 weken was 50 mg/kg/week, wat leidde tot een blootstelling (berekend aan de hand van AUC_{0-t}) die 36 keer de blootstelling was bij mensen bij een dosis van 3 mg/kg om de twee weken.

Reproductietoxiciteit

Er is geen onderzoek naar voortplantingstoxiciteit uitgevoerd.

De PD-1/PD-L1-route wordt verondersteld betrokken te zijn bij het handhaven van tolerantie voor de foetus tijdens de zwangerschap. In muizenmodellen van zwangerschap is aangetoond dat blokkade van PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en resulteert in een toename van foetaal verlies.

Twee anti-PD-L1 monoklonale antilichamen werden geëvalueerd bij cynomolgusapen op reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit en bleken vroeggeboorte, foetaal verlies en vroegtijdige neonatale sterfte te veroorzaken wanneer ze werden toegediend aan drachtige apinnen.

Daarom zijn mogelijke risico's bij het toedienen van serplulimab tijdens de zwangerschap onder meer een verhoogd aantal abortussen of doodgeboorte. Op basis van het werkingsmechanisme kan foetale blootstelling aan serplulimab het risico verhogen op het ontwikkelen van immuungemedieerde aandoeningen of het veranderen van de normale immuunrespons en immuungemedieerde aandoeningen die zijn gemeld bij PD-1-knockout-muizen.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Er zijn geen studies uitgevoerd om het genotoxische of carcinogene potentieel van serplulimab te bepalen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat (Voor pH-aanpassing)
Natriumcitraat (E331) (Voor pH-aanpassing)
Natriumchloride
Mannitol (E421)
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. HETRONIFLY mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen via een infuus worden toegediend in dezelfde intraveneuze lijn.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet worden ingevroren. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C. Deze 24-uurs bewaring kan tot 6 uur bij kamertemperatuur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) plaatsvinden. Indien gekoeld, moeten de injectieflacons en/of infuuszakken vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet invriezen.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml concentraat in een injectieflacon van 10 ml gemaakt van helder type I-glas met chloorbutylrubberen stop en aluminium-plastic combinatiedoppen die 100 mg serplulimab bevatten.

Verpakking van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en toediening

- Tijdens de bereiding van de infusie dient te worden gezorgd voor een aseptische hantering.
- De injectieflacon niet schudden.

- Laat de injectieflacon op kamertemperatuur komen (bij of onder 25°C).
- Het product moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige oplossing. Voer de injectieflacon af als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Bevestig de dosis van het product en bereken het benodigde volume HETRONIFLY.
- Zuig met behulp van een steriele spuit een hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, op dat overeenkomt met het volume van het geïnfuseerde product uit de beoogde infuuszak en gooi het weg.
- Gebruik een injectiespuit om het benodigde volume HETRONIFLY uit de injectieflacon op te zuigen en injecteer dit in de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie 9, om een verdunde oplossing te bereiden met een uiteindelijke concentratiebereik van 1,0 tot 8,0 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren.
- Dien de oplossing voor infusie intraveneus toe met behulp van een steriel, niet-pyrogeen, inline- of add-onfilter van 0,2 tot 5,0 µm met lage eiwitbinding.
- Stel de initiële infusiesnelheid in op 100 ml per uur (25 druppels per minuut wordt aanbevolen). De infusiesnelheid kan worden aangepast als er infusiegerelateerde reacties optreden (zie rubriek 4.2). Als er bij de eerste infusie geen infusiegerelateerde bijwerking optreedt, kan de duur van de daaropvolgende toediening worden verkort tot 30 minuten (± 10 minuten).
- Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet worden ingevroren. Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze 24 uur bij 2°C tot 8°C worden bewaard. Deze 24-uurs bewaring kan tot 6 uur bij kamertemperatuur (≤ 25°C) plaatsvinden. Indien gekoeld, moeten de injectieflacons en/of infuuszakken vóór gebruik op kamertemperatuur komen (zie rubriek 6.3).
- Aan het einde van de infusie wordt de infuuslijn gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, volgens de routineprocedure van het ziekenhuis.
- Dien geen andere medische producten toe via dezelfde infuuslijn.
- Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1870/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 03 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**
- C. OVERIGE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologische werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor de vrijgave van de partij

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. OVERIGE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar HETRONIFLY in de handel wordt gebracht, alle patiënten/zorgverleners die HETRONIFLY gebruiken, het voorlichtingsmateriaal voor patiënten krijgen.

- **Samenstelling pakket voorlichtingsmateriaal:**
 - Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter (wordt vrijwillig verstrekt)
 - Patiëntenkaart
- **Risico's die worden gedekt door het voorlichtingsmateriaal:**
 - Immuungemedieerde bijwerkingen
 - Ernstige infusiereacties

Het voorlichtingsmateriaal bevat informatie over de tekenen en symptomen van immuungemedieerde bijwerkingen en infusiegerelateerde reacties, evenals de richtlijnen voor het belang van patiëntbewaking en de klinische behandeling van deze voorvallen. Het materiaal wordt als pakket uitgedeeld aan relevante zorgverleners en patiënten ontvangen hun materiaal via de zorgverlener.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HETRONIFLY 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
serplulimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén ml concentraat bevat 10 mg serplulimab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuur monohydraat, natriumcitraat, natriumchloride, mannitol, polysorbaat 80, water voor injecties.

Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

100 mg/10 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

Alleen voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren.

Niet invriezen.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1870/001

13. PARTIJNUMMER

LOT

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEKE IDENTIFICATIECODE – 2D-MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEKE IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

ETIKET VAN DE FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEGEN(EN)

HETRONIFLY 10 mg/ml steriel concentraat
serplulimab
IV gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

HETRONIFLY 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie serplulimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u tijdens de behandeling de patiëntenkaart bij u houdt. Laat de patiëntenkaart altijd zien aan de arts of verpleegkundige wanneer u deze ziet of als u naar het ziekenhuis gaat.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hetronifly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe u krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe moet dit middel worden bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hetronifly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hetronifly is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof serplulimab bevat. Het is een monoklonaal antilichaam. Dit is een type eiwit dat is ontworpen om een specifiek doelwit in het lichaam te herkennen en zich eraan te hechten. Dit doelwit is de PD-1-receptor, die wordt aangetroffen op het oppervlak van T- en B-cellen (soorten witte bloedcellen die deel uitmaken van het immuunsysteem, de natuurlijke afweer van het lichaam). Wanneer PD-1 wordt geactiveerd door kankercellen, kan het de activiteit van T-cellen uitschakelen. Door PD-1 te blokkeren, voorkomt Hetronifly dat uw T-cellen worden uitgeschakeld. Zo helpt het middel uw immuunsysteem de kanker te bestrijden.

Hetronifly wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een vorm van longkanker die uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker wordt genoemd. Het wordt gebruikt wanneer de kanker:

- zich heeft verspreid in de longen (of naar andere delen van het lichaam),
en
- niet eerder is behandeld.

Heeft u vragen over de werking van Hetronifly of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hetronifly wordt toegediend in combinatie met chemotherapie. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de specifieke chemotherapie die u krijgt. Heeft u vragen over deze geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

U bent allergisch voor serplulimab of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Weet u niet zeker of u allergisch bent? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Hetronifly toegediend gaat krijgen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u Hetronifly toegediend gaat krijgen, als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een ziekte waarbij het immuunsysteem zijn eigen cellen aanvalt)
- leverproblemen heeft
- nierbeschadiging heeft
- long- of ademhalingsproblemen heeft
- een orgaantransplantatie heeft gehad
- een allergische reactie heeft gehad op andere geneesmiddelen tegen kanker die op dezelfde manier werken (monoklonale antilichaamtherapieën)

Is een van de bovenstaande punten op u van toepassing (of weet u het niet zeker)? Neem dan uw arts voordat u dit middel toegediend gaat krijgen.

Wanneer u dit middel toegediend krijgt, kunt u ernstige bijwerkingen krijgen (zie rubriek 4).

Als u een van de volgende aandoeningen heeft, bel onmiddellijk uw arts of ga langs. Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven die ernstigere complicaties voorkomen en om uw klachten te verminderen. Uw arts kan besluiten de volgende dosis Hetronifly uit te stellen of uw behandeling met dit middel stop te zetten.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- ontsteking van de longen: klachten kunnen zijn: nieuwe of verergerende hoest, kortademigheid of pijn op de borst
- ontsteking van de lever en galwegen: verschijnselen kunnen zijn: misselijkheid of braken, verminderd hongergevoel, pijn aan de rechterkant van uw maag, gele verkleuring van de huid of het oogwit, slaperigheid, donkere urine of gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal
- ontsteking van de darmen: verschijnselen kunnen zijn: diarree of meer stoelgang dan normaal, of ontlasting die zwart, teerachtig of plakkerig is met bloed of slijm, ernstige maagpijn of gevoeligheid
- ontsteking van de nieren: verschijnselen kunnen een afname zijn van de hoeveelheid urine die u uitplast
- ontsteking van de huid: verschijnselen kunnen zijn: huiduitslag, jeuk, blaarvorming op de huid of zweren in de mond of op andere vochtige oppervlakken
- ontsteking van klieren (vooral de schildklier, bijnier, hypofyse en alvleesklier): verschijnselen kunnen zijn: snelle hartslag, extreme vermoeidheid, gewichtstoename of gewichtsverlies, duizeligheid of flauwvallen, haaruitval, het koud hebben, verstopping (obstipatie), hoofdpijn die niet weggaat of ongewone hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en braken
- Diabetes type 1: verschijnselen kunnen zijn: een hoge bloedsuikerspiegel, meer honger of dorst dan normaal, vaker plassen dan normaal, snel en diep ademen, verwardheid, of een zoete geur in uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet
- Reacties op de infusie: verschijnselen kunnen zijn: koude rillingen of beven, jeuk of huiduitslag, blozen, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of koorts
- ontsteking van de hartspier: verschijnselen kunnen zijn: pijn op de borst, kortademigheid of onregelmatige hartslag

- ontsteking of problemen van de spieren: verschijnselen kunnen spierpijn zijn of spierzwakte of snelle vermoeidheid
- ontsteking van de hersenen (encefalitis): verschijnselen kunnen zijn: toevallen, hoofdpijn, koorts, koude rillingen, braken, verwardheid en geheugenproblemen
- ontsteking van de ogen, waaronder veranderingen in het gezichtsvermogen
- laag aantal bloedplaatjes: verschijnselen kunnen zijn: bloedingen (bloedneus of tandvleesbloeding) en/of blauwe plekken

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Hetronifly wordt niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar. Dit komt omdat er geen informatie is over hoe goed het werkt in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hetronifly nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn.

Vertel het uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem verzwakken, zoals cortisonederivaten, zoals prednison. Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Hetronifly negatief beïnvloeden. Als u echter eenmaal met Hetronifly bent behandeld, kan uw arts u cortisonederivaten geven om eventuele bijwerkingen van Hetronifly te onderdrukken. Cortisonederivaten kunnen ook aan u worden toegediend voordat u Hetronifly krijgt in combinatie met chemotherapie om misselijkheid, braken en andere bijwerkingen veroorzaakt door chemotherapie te voorkomen en/of te behandelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

U mag dit middel niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek aanbeveelt. Dit middel kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.

Borstvoeding

Het is niet bekend of serplulimab in de moedermelk terechtkomt. U en uw arts zullen beslissen of u borstvoeding moet geven nadat u serplulimab heeft ingenomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan vermoeidheid en andere bijwerkingen veroorzaken. Ga niet autorijden en gebruik geen machines nadat u Hetronifly heeft gekregen, tenzij u zeker weet dat u zich goed voelt.

Hetronifly bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 22,5 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke injectieflacon van 10 ml. Dit komt overeen met 1,1 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Hetronifly bevat polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 2,0 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 10 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Dit middel wordt aan u toegediend in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een ervaren arts.

De aanbevolen dosering is 4,5 mg per kg lichaamsgewicht om de 3 weken.

Uw arts zal u Hetronifly toedienen via een infuus in uw ader. De eerste infusie wordt toegediend over een periode van ongeveer 1 uur. De volgende infusies worden toegediend over een periode van 30 minuten.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er is geen informatie over overdosering met serplulimab. Dit geneesmiddel wordt u toegediend door een ervaren deskundige. De kans op een overdosis is klein. In geval van overdosering wordt u nauwlettend gecontroleerd op klachten en verschijnselen van bijwerkingen. Uw arts zal een passende behandeling starten.

Heeft u een afspraak gemist om dit middel toegediend te krijgen?

Het is erg belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat. Als u een afspraak mist, bel dan onmiddellijk uw arts om uw afspraak te verzetten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met de behandeling kan de werking van het geneesmiddel stoppen. Stop niet met de behandeling met Hetronifly, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Als u nog vragen heeft over uw behandeling, raadpleeg dan uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zorg ervoor dat u op de hoogte bent van belangrijke verschijnselen.

Hetronifly werkt in op uw immuunsysteem en kan overal in uw lichaam ontstekingen veroorzaken. De ontstekingen kunnen uw lichaam schade toebrengen. Sommige ontstekingsaandoeningen kunnen levensbedreigend zijn en moeten worden behandeld. In sommige gevallen moet er worden gestopt met de toediening van Hetronifly (zie rubriek 2).

Ernstige bijwerkingen

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u een van de volgende ernstige verschijnselen opmerkt. Deze kunnen duiden op een ernstige aandoening, waar u aan zou kunnen overlijden. Als u meteen een medische behandeling krijgt, kan dit helpen voorkomen dat deze problemen ernstiger worden.

- ontsteking van de longen (vaak): verschijnselen zijn, onder andere, nieuwe of verergerende hoest, kortademigheid of pijn op de borst
- ontsteking van de lever en galwegen (vaak): verschijnselen zijn, onder andere, misselijkheid of braken, verminderd hongergevoel, pijn aan de rechterkant van uw maag, gele verkleuring van de huid of het oogwit, slaperigheid, donkere urine of gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal
- ontsteking van de darmen (soms): verschijnselen zijn, onder andere, diarree of meer stoelgang dan normaal, of ontlasting die zwart, teerachtig of plakkerig is met bloed of slijm, ernstige maagpijn of gevoeligheid
- ontsteking van de alveesklier (soms): verschijnselen zijn, onder andere, buikpijn, misselijkheid en braken zijn
- ontsteking van de hartspier (soms): verschijnselen zijn, onder andere, pijn op de borst, kortademigheid of onregelmatige hartslag

Overige bijwerkingen

Raadpleeg uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt. Deze bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met patiënten die Hetronifly toegediend kregen in combinatie met chemotherapie:

Zeer vaak voorkomend (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie van de long (longontsteking)
- afname van het aantal witte bloedcellen (leukocyten, neutrofielen, lymfocyten), rode bloedcellen (anemie) of bloedplaatjes (trombocytopenie)
- verminderde activiteit van de schildklier (kan vermoeidheid of gewichtstoename veroorzaken) of overactieve activiteit van de schildklier
- bloedonderzoek dat hoge glucosespiegels (te veel suiker in uw bloed) aantoont (hyperglykemie of diabetes mellitus type 1)
- bloedonderzoek dat hoge niveaus van urinezuur (hyperurikemie) of vetten (hyperlipidemie) aantoont
- bloedonderzoek dat abnormale niveaus van elektrolyten aantoont (kalium, natrium, calcium, magnesium, fosfaat of chloride)
- bloedonderzoek dat lage eiwitniveaus (hypoproteïnemie) aantoont
- verminderde eetlust
- moeite met slapen
- abnormaal hartritme
- hoest
- misselijkheid
- verstopping (obstipatie)
- buikpijn
- diarree
- braken
- verhoogde leverenzymspiegels in het bloed (alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase)
- huiduitslag
- haaruitval
- pijn in de spieren en botten
- koorts
- zwakte
- verhoogde niveaus van alkalische fosfatase (een enzym) in het bloed

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie van de urinewegen, infectie van de bovenste luchtwegen
- abnormale stollingsfunctietest
- reacties op de infusie
- ontsteking van de schildklier, abnormale schildklierfunctietest
- gewichtsverlies
- lage bloedsuikerspiegel (te weinig suiker in uw bloed)
- schade aan het perifere zenuwstelsel die gevoelloosheid, duizeligheid, hoofdpijn, gevoelsstoornis (paresthesie) veroorzaakt
- een regelmatig hartritme waarbij het hart sneller klopt dan normaal, trage hartslag, geleidingsstoornissen, hartfalen, verhoogd niveau van stoffen in de hersenen (natriuretisch peptide) wat een teken kan zijn van hartfalen
- hoge bloeddruk, ontsteking van de bloedvaten
- ontsteking van het mondslijmvlies, problemen met het verteren van voedsel, moeite met slikken, opgezet buik, aandoeningen aan het maag-darmkanaal
- verhoogd bilirubine in het bloed (afbraakproduct van hemoglobine)
- jeuk, ontsteking van de huid, overmatig zweten
- gewrichtspijn (artralgie), pijn in armen of benen, ongemak in spieren en botten
- glucose in de urine, eiwit in de urine, rode of witte bloedcellen in de urine, nierbeschadiging
- verhoogd ureum- of creatininegehalte in het bloed
- zich moe voelen, algeheel ongemak, zwelling
- verhoogd niveau van myocardiale necrosemarker (troponine), myoglobine of creatinekinase in het bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ernstige infectie, huidinfectie, infectie van de darm, lipinfectie, infectie van de hersenen en het vlies rond de hersenen die wordt veroorzaakt door het herpes simplex-virus
- ontsteking van de lymfeklier
- anafylactische reactie (een heftige reactie van het lichaam op het middel, dit is gevaarlijk)
- verminderde afscheiding van hormonen die door de bijnieren worden gemaakt, andere schildklieraandoeningen, overactieve activiteit van de bijnieren, ontsteking van de hypofyse aan de basis van de hersenen
- abnormaal lipoproteïnegehalte in het bloed
- ontsteking van de hersenen, neurotoxiciteit, reisziekte, motorische disfunctie
- wazig zien
- ziekte van de hartspier, een vermindering van de bloedtoevoer naar de hartspier (myocardiale ischemie), schade door te weinig zuurstof in hartspierweefsel, een ophoping van vocht in het hartzakje, verhoogd niveau van myocardiale necrosemarker
- droge mond, ontsteking van de maag, tandvleesbloeding
- verdikte, soms schilferige, huid, veranderingen in huidskleur, droge huid
- zelfontsteking van de spieren (auto-immuunmyositis), ontsteking van het gewricht
- rillingen

Overige bijwerkingen die zijn gemeld met een frequentie die niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ontsteking van de spieren (myositis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).^{*} Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Niet invriezen.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Het product moet, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet worden ingevroren. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, is aangetoond dat deze gedurende 24 uur stabiel is in een koelkast (2 °C tot 8 °C), wat kan oplopen tot 6 uur bij kamertemperatuur (bij of onder 25 °C).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare deeltjes opmerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is serplulimab. Elke ml concentraat bevat 10 mg serplulimab. Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg serplulimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuur monohydraat, natriumcitraat, natriumchloride (zie rubriek 2: Hetronifly bevat natrium), mannitol, polysorbaat 80, water voor injecties.

Hoe ziet Hetronifly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hetronifly is een concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie, dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een rubberen stop. De injectieflacon bevat 10 mg/ml serplulimab. Het concentraat is een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige vloeistof. Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding en toediening van de infusie

Tijdens de bereiding van de infusie dient te worden gezorgd voor een aseptische hantering.

- De injectieflacon niet schudden.
- Laat de injectieflacon op kamertemperatuur komen (bij of onder 25°C).
- Het product moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige oplossing. Voer de injectieflacon af als zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- Bevestig de dosis van het product en bereken het benodigde volume HETRONIFLY.

- Zuig met behulp van een steriele spuit een volume van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, op dat overeenkomt met het volume van het geïnfuseerde product uit de beoogde infuuszak en gooi het weg.
- Gebruik een injectiespuit om het vereiste volume HETRONIFLY uit de injectieflacon op te zuigen en injecteer dit in de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, om een verdunde oplossing te bereiden met een uiteindelijke concentratiebereik van 1,0 tot 8,0 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren.
- Dien de oplossing voor infusie intraveneus toe met behulp van een steriel, niet-pyrogeen, inline- of addonfilter van 0,2 tot 5,0 μm met lage eiwitbinding.
- Stel de initiële infusiesnelheid in op 100 ml per uur (25 druppels per minuut wordt aanbevolen). De infusiesnelheid kan worden aangepast als er infusiegerelateerde reacties optreden. Als er bij de eerste infusie geen infusiegerelateerde bijwerking optreedt, kan de duur van de daaropvolgende toediening worden verkort tot 30 minuten (± 10 minuten).
- Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product, eenmaal verdund, onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet worden ingevroren. Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze 24 uur bij 2°C tot 8°C worden bewaard. Deze 24-uurs bewaring mag maximaal 6 uur bij kamertemperatuur ($\leq 25^\circ\text{C}$) plaatsvinden. Indien gekoeld, moeten de injectieflacons en/of infuuszakken vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
- Aan het einde van de infusie wordt de infuuslijn gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, volgens de routineprocedure van het ziekenhuis.
- Dien geen andere medische producten toe via dezelfde infuuslijn.
- Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.