

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bavencio 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg avelumabia.
Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää 200 mg avelumabia.

Avelumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdistuu solun pinnalla olevaan immunomodulatoriseen PD-L1-ligandiproteiiniin ja joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Liuoksen pH on 5,0–5,6 ja sen osmolaliteetti on 270-330 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bavencio on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana metastasoituneen merkelinsolukarsinooman (MCC) hoitoon aikuispotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja hoitoa valvovan lääkärin on oltava perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Suosittelun mukaan Bavencio-annos on 10 mg/kg annosteltuna laskimoon 60 minuutissa kahden viikon välein.

Bavencio-valmisteen antoa jatketaan suositeltua annostusta noudattaen, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Jos potilaalla havaitaan radiologisesti taudin etenemistä, johon ei kuitenkaan liity merkittävää kliinisen tilan huonontumista eli ei todeta uusia tai pahenevia oireita, ei yli kaksi viikkoa kestäviä toimintakyvyn muutoksia eikä tarvetta salvage-hoitoon, hoitoa voidaan jatkaa.

Esilääkitys

Ennen neljää ensimmäistä Bavencio-infuusiota potilaille on annettava esilääkityksenä antihistamiinia ja parasetamolia. Jos neljännen infuusion jälkeen ei ilmene infuusion liittyviä reaktiota, lääkäri päättää seuraavien annosten esilääkityksestäharkintansa mukaan.

Hoidon muutokset

Annoksen suurentaminen tai pienentäminen ei ole suositeltavaa. Annoksen siirtäminen tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella, ks. taulukko 1.

Yksityiskohtaiset ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten hallintaan on annettu kohdassa 4.4.

Taulukko 1: Suositukset Bavencio-hoidon annostuksen siirtämiseen tai lopettamiseen

Hoitoon liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste*	Hoidon muutos
Infuusioon liittyvät reaktiot	Infuusioon liittyvä asteen 1 reaktio	Hidasta infuusionopeutta 50 %
	Infuusioon liittyvä asteen 2 reaktio	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lieventyvät tasolle 0–1; aloita infuusio uudelleen 50 % hitaammalla nopeudella
	Infuusioon liittyvä asteen 3 tai 4 reaktio	Lopeta pysyvästi
Pneumoniitti	Asteen 2 pneumoniitti	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Asteen 3 tai 4 pneumoniitti tai uusiutuva asteen 2 pneumoniitti	Lopeta pysyvästi
Hepatiitti	Aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) 3–5 kertaa normaaliarvon yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini 1,5–3 kertaa ULN	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	ASAT tai ALAT yli 5 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini yli 3 kertaa ULN	Lopeta pysyvästi
Koliitti	Asteen 2 tai 3 koliitti tai ripuli	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Asteen 4 koliitti tai ripuli tai uusiutuva asteen 3 koliitti	Lopeta pysyvästi
Umpierityssairaudet (hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisen vajaatoiminta, hyperglykemia)	Asteen 3 tai 4 umpierityssairaus	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
Munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta	Seerumin kreatiniini 1,5–6 kertaa ULN	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Seerumin kreatiniini yli 6 kertaa ULN	Lopeta pysyvästi

Hoitoon liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste*	Hoidon muutos
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset (mukaan lukien myokardiitti, myosiitti, aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta, uveiitti ja Guillain-Barré oireyhtymä)	Seuraavissa tapauksissa: <ul style="list-style-type: none"> Muiden kuin edellä mainittujen immuunivälitteisten haittavaikutusten asteen 2 tai 3 kliiniset oireet ja löydökset. 	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Seuraavissa tapauksissa: <ul style="list-style-type: none"> Henkeä uhkaavat tai asteen 4 haittavaikutukset (lukuun ottamatta hormonikorvaushoidolla hallittavia umpierityssairauksia) Uusiutuva immuunivälitteinen asteen 3 haittavaikutus Prednisonin tarve vähintään 10 mg päivässä tai vastaava valmiste yli 12 viikon ajan Jatkuvat immuunivälitteiset, vähintään 12 viikkoa kestävät asteen 2 tai 3 haittavaikutukset 	Lopeta pysyvästi

* Toksisuuden luokittelu perustuu Yhdysvaltain syöpäinstituutin (National Cancer Institute) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokituksen versioon 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita (≥ 65 -vuotiaat) (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Bavencio-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoja, jotta annossuosituksia voitaisiin antaa.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoja, jotta annossuosituksia voitaisiin antaa.

Antotapa

Bavencio on tarkoitettu annettavaksi vain laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona tai boluksena.

Bavencio on laimennettava joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,09 %)- tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -injektioliuoksella. Bavencio annetaan infuusiona laskimoon 60 minuutin aikana käyttäen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2 mikrometrin kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistamisesta ja antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Avelumabia saavilla potilailla on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat olla vakavia (ks. kohta 4.8).

Potilailla tulee tarkkailla infuusioreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, kuumetta, vilunväristyksiä, punoitusta, alhaista verenpainetta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, selkäkipua, vatsakipua ja nokkosihottumaa.

Jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyvä asteen 3 tai 4 reaktio, infuusio on keskeytettävä ja avelumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyvä asteen 1 reaktio, kesken olevan infuusion nopeutta on hidastettava 50 %. Jos potilaalla on infuusioon liittyvä asteen 2 reaktio, infuusio tulisi keskeyttää toistaiseksi, kunnes reaktio lievittyy asteen 1 tasolle tai väistyy, jolloin infuusion antamista voidaan jatkaa 50 % pienemmällä nopeudella (ks. kohta 4.2).

Jos asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio uusiutuu, avelumabin antamista potilaalle voidaan jatkaa, mikäli potilaan tilaa seurataan tarkasti, infuusionopeutta muokataan tilanteen mukaan ja potilas saa esilääkitystä parasetamolilla ja antihistamiinilla (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa 98,6 prosentilla (433/439) potilaista, joilla ilmeni infuusioon liittyviä reaktioita, ensimmäinen infuusioon liittyvä reaktio esiintyi ensimmäisten 4 infuusion aikana. Reaktioista 2,7 % (12/439) oli vaikeusasteeltaan ≥ 3 . Lopuilla 1,4 prosentilla (6/439) potilaista infuusioon liittyvät reaktiot ilmenivät ensimmäisten 4 infuusion jälkeen ja olivat kaikki asteen 1 tai 2 reaktioita.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Avelumabin aiheuttamat immuunivälitteiset haittavaikutukset ovat olleet tavallisesti palautuvia ja niitä hoidettiin keskeyttämällä avelumabin anto toistaiseksi tai pysyvästi ja käyttämällä kortikosteroideja ja/tai muita tukihaittoja.

Epäillyt immuunivälitteiset haittavaikutukset tulee tutkia asianmukaisesti etiologian varmistamiseksi ja muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella tulisi avelumabihoito toistaiseksi keskeyttää ja potilaalle tulisi antaa kortikosteroideja. Jos haittavaikutuksen hoitoon käytetään kortikosteroideja, kortikosteroidien asteittainen vähentäminen aloitetaan haitan lievittymisen jälkeen ja sitä jatketaan vähintään yhden kuukauden ajan.

Potilailla, joiden immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ei saada hallintaan käyttämällä kortikosteroideja, voidaan harkita muiden systeemisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden antamista.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä pneumoniittia. Yksi kuolemaan johtanut tapaus on raportoitu avelumabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteiseen pneumoniittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja muut syyt pneumoniitille on suljettava pois. Pneumoniittiepäily tulee varmistaa kuvantamistutkimuksella.

Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan vähintään vaikeusasteen 2 pneumoniitti (prednisonia tai vastaavaa 1-2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain).

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos immuunivälitteisen pneumoniitin vaikeusaste on 2, ja avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos immuunivälitteisen pneumoniitin vaikeusaste on 3 tai 4 tai jos vaikeusaste 2 uusiutuu (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen hepatiitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä hepatiittia. Kaksi kuolemaan johtanutta tapausta on raportoitu avelumabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla maksassa tapahtuvien muutosten ja immuunivälitteiseen hepatiittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja muut syyt hepatiitille on suljettava pois.

Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan vähintään vaikeusasteen 2 hepatiitti (prednisonia tai vastaavaa 1-2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain).

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste on 2, ja avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen koliitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä koliittia (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla immuunivälitteiseen koliittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja muut syyt on suljettava pois. Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan vähintään vaikeusasteen 2 koliitti (prednisonia tai vastaavaa 1-2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain).

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos immuunivälitteisen koliitin vaikeusaste on 2 tai 3, ja avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos immuunivälitteisen koliitin vaikeusaste on 4 tai jos vaikeusaste 3 uusiutuu (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteisiä kilpirauhasen toimintahäiriöitä, immuunivälitteistä lisämunuaisen vajaatoimintaa ja tyypin 1 diabetes (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee tarkkailla umpierityssairauksiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos umpierityssairauksien vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Kilpirauhasen toimintahäiriöt (hypotyreoosi/hypertyreoosi)

Kilpirauhasen toimintahäiriöitä voi esiintyä hoidon missä tahansa vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla kilpirauhasen toiminnan muutosten (hoidon alkaessa, säännöllisesti hoitojakson aikana ja lisäksi tarvittaessa kliinisen tarpeen mukaan) ja kilpirauhasen toimintahäiriöiden kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Hypotyreoosiin tulee antaa hormonikorvaushoitoa ja hypertyreoosiin tarvittaessa tyroksiinin tuotantoa jarruttavaa lääkettä.

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos kilpirauhasen toimintahäiriöiden vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Potilaita tulee tarkkailla lisämunuaisen vajaatoimintaan viittaavien oireiden ja löydösten varalta hoitojakson aikana sekä sen jälkeen. Lisämunuaisen vajaatoiminnan vaikeusasteen ollessa ≥ 3 potilaalle tulee antaa kortikosteroideja (1–2 mg/kg/vrk prednisonia suonensisäisesti tai vastaava määrä suun kautta) ja annosta on pienennettävä asteittain annokseen ≤ 10 mg/vrk saakka.

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos sekundaarisen lisämunuaisen vajaatoiminnan vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Tyypin 1 diabetes

Avelumabi voi aiheuttaa tyypin 1 diabetesta ja myös diabeettisen ketoasidoosin (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla hyperglykemian ja muiden diabetekseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Tyypin 1 diabetekseen aloitetaan insuliinihoito. Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi ja potilaille tulisi antaa verensokeria alentavaa lääkettä, jos hyperglykemian vaikeusaste on ≥ 3 . Avelumabihoitoa jatketaan, kun aineenvaihdunta on saatu tasapainoon insuliinihoidolla.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta

Avelumabi voi aiheuttaa immuunivälitteistä munuaistulehdusta (ks. kohta 4.8).

Potilasta tulee tarkkailla seerumin kreatiniiniarvon kohoamisen varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoitjakson aikana. Jos munuaistulehduksen vaikeusaste on ≥ 2 , potilaalle annetaan kortikosteroideja (prednisonia tai vastaavaa 1–2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain). Jos munuaistulehduksen vaikeusaste on 2 tai 3, avelumabihoito tulisi keskeyttää, kunnes munuaishaitta on lievittänyt vaikeusasteeseen ≤ 1 . Jos munuaistulehduksen vaikeusaste on 4, avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Alle 1 %:lla potilaista on raportoitu muita kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia kuten myokardiitti (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia), myosiitti, aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta, uveiitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Epäillyt immuunivälitteiset haittavaikutukset tulee tutkia asianmukaisesti etiologian varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteesta riippuen avelumabihoito tulisi toistaiseksi keskeyttää ja potilaalle tulee antaa kortikosteroideja. Avelumabihoitoa voidaan jatkaa, kun immuunivälitteiset haittavaikutukset ovat lieventyneet vaikeusasteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on asteittain purettu. Avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos vaikeusasteen 3 immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 4 immuunivälitteinen haittavaikutus (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: aktiivisia etäpesäkkeitä keskushermostossa, aktiivinen tai aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, syöpä viimeisten viiden vuoden aikana, elinsiirto, immunosuppressiivista hoitoa vaativa sairaus tai aktiivinen HIV-, hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Avelumabilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Koska avelumabi metaboloituu pääasiallisesti katabolian kautta, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä avelumabihoiton aikana käyttämällä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen avelumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja avelumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla.

Avelumabilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Tiineiden hiirten eläinmalleissa PD-L1:n signaalinvälityksen salpauksen on kuitenkin todettu häiritsevän äidin immunologista toleranssia sikiötä kohtaan ja lisäävän keskenmenoja (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset viittaavat siihen, että avelumabin vaikutusmekanismin vuoksi valmisteen käyttö raskauden aikana saattaa olla haitallista sikiölle, ja se voi lisätä keskenmenon tai sikiökuoleman riskiä.

Ihmisen IgG1-immunoglobuliinin tiedetään läpäisevän istukan. Näin ollen avelumabi saattaa kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön. Ei ole suositeltavaa käyttää avelumabia raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa avelumabilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö avelumabi ihmisen rintamaitoon. Vasta-aineiden tiedetään voivan erittyä ihmisen rintamaitoon, joten vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imeväiseen kohdistuvien mahdollisesti vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi imettäviä naisia on kehoitettava lopettamaan rintaruokinta avelumabihoidon ajaksi ja vähintään yhden kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Avelumabin vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

Vaikka tutkimuksia avelumabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty, 1 kuukauden ja 3 kuukauden toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu merkittäviä naarasapinoiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Avelumabi ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Väsymystä on raportoitu avelumabin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava varovaisuuteen ajaessaan tai käyttäessään koneita, kunnes he ovat varmoja, että avelumabilla ei ole heihin haitallista vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmät avelumabihoidon yhteydessä ilmenevät haittavaikutukset liittyvät immuunijärjestelmään. Useimmat näistä, mukaan lukien vakavat haittavaikutukset, korjaantuivat asianmukaisen hoidon aloittamisen tai avelumabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” jäljempänä).

Avelumabin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 1 738 potilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia mukaan lukien metastasoitunut MCC, ja jotka saivat avelumabia 10 mg/kg kahden viikon välein. Tässä potilasjoukossa avelumabin yleisimmät haittavaikutukset olivat väsymys (32,4 %), pahoinvointi (25,1 %), ripuli (18,9 %), heikentynyt ruokahalu (18,4 %), ummetus (18,4 %), infuusioon liittyvät reaktiot (17,1 %), painon lasku (16,6 %) ja oksentelu (16,2 %).

Yleisimpiä vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat anemia (6,0 %), hengenahdistus (3,9 %) ja vatsakipu (3,0 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat immuunivälitteiset haittavaikutukset ja infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, jotka on raportoitu 88 potilaalla, joilla oli metastasoitunut MCC ja jotka saivat 10 mg/kg avelumabia, sekä 1 650:lla vaiheen I tutkimuksessa hoidetulla potilaalla, joilla oli muu kiinteä kasvain.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 2: Kliinisessä EMR100070-003-tutkimuksessa avelumabihoitoa saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset ja vaiheen I tutkimuksessa (EMR100070-001) todetut haittavaikutukset potilailla, joilla on muita kiinteitä kasvaimia

Esiintyvyys	Lääkkeen haittavaikutukset
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Anemia
Yleinen	Lymfopenia
Melko harvinainen	Trombosytopenia, eosinofilia [§]
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Lääkeyliherkkyys, anafylaktinen reaktio, tyypin I yliherkkyys
Umpieritys	
Yleinen	Hypotyreoosi
Melko harvinainen	Lisämunuaisten vajaatoiminta*, hypertyreosi*, tyreoidiitti*, autoimmuunityreoidiitti*, äkillinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta*, autoimmuunihypotyreoosi*, aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Diabetes*, tyypin 1 diabetes*
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	Guillain-Barrén oireyhtymä*
Silmät	
Melko harvinainen	Uveiitti*
Sydän	
Harvinainen	Sydänlihastulehdus*
Verisuonisto	
Yleinen	Korkea verenpaine, matala verenpaine
Melko harvinainen	Punastelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Yskä, hengenahdistus
Yleinen	Pneumoniitti*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, ummetus, oksentelu, vatsakipu
Yleinen	Suun kuivuminen
Melko harvinainen	Koliitti*, autoimmuunikoliitti*, enterokoliitti*, suolitukos
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Autoimmuunihepatiitti*, maksan äkillinen vajaatoiminta*, maksan vajaatoiminta*, hepatiitti*
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Ihottuma*, kutina*, makulopapulaarinen ihottuma*, ihon kuivuminen
Melko harvinainen	Kutiava ihottuma*, punoitus*, yleistynyt ihottuma*, psoriaasi*, punoittava ihottuma*, makulaarinen ihottuma*, näppyläinen ihottuma*, hilseilevä ihottuma*, monimuotoinen punavihoittuma*, pemfigoidi*, yleistynyt kutina*, ekseema, dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Selkäkipu, nivelsärky
Yleinen	Lihaskipu
Melko harvinainen	Myosiitti*
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinainen	Tubulointerstiaalinen munuaistulehdus*

Esiintyvyys	Lääkkeen haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Uupumus, kuume, perifeerinen turvotus
Yleinen	Astenia, vilunväristykset, flunssantapaiset oireet
Melko harvinainen	Systeeminen tulehdusreaktio*
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Painon lasku
Yleinen	Kohonnut gammaglutamyylitransferaasi, kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo, kohonnut amylaasiarvo, kohonnut lipaasiarvo, kohonnut veren kreatiniiniarvo
Melko harvinainen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT)*, kohonnut aspartaattiamiinotransferaasiarvo (ASAT)*, kohonnut veren kreatiniinifosfokinaasiarvo*, kohonneet transaminaasiarvot*
Vammat ja myrkytykset	
Hyvin yleinen	Infuusioon liittyvät reaktiot

* Lääketieteelliseen tutkimukseen perustuvat immuunivälitteiset haittavaikutukset

§ Reaktiota todettiin vain EMR100070-003 -tutkimuksessa (osa B) poolatun analyysin tiedonkeruun päättymiseen mennessä, joten sen yleisyydestä on annettu arvio

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tiedot seuraavista immuunivälitteisistä haittavaikutuksista perustuvat tietoihin vaiheen I EMR100070-001-tutkimuksen 1 650 potilaasta, joilla oli muu kiinteä kasvain, ja EMR100070-003-tutkimuksen 88 potilaasta, jotka saivat avelumabihoitoa (ks. kohta 5.1).

Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet on annettu kohdassa 4.4.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %:lle (21/1 738) potilaista kehittyi immuunivälitteinen pneumoniitti. Näistä 1 potilaalla (0,1 %) immuunivälitteinen pneumoniitti johti kuolemaan, 1 potilaalla (0,1 %) immuunivälitteisen pneumoniitin vaikeusaste oli 4 ja 5 potilaalla (0,3 %) vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen pneumoniitin ilmaantumiseen oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 3 vuorokautta –11 kuukautta). Keston mediaani oli 7 viikkoa (vaihteluväli: 4 vuorokautta –yli 4 kuukautta).

Immuunivälitteinen pneumoniitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,3 %:lla (6/1 738) potilaista. Kaikki 21 potilasta, jotka sairastivat immuunivälitteistä pneumoniittia, saivat kortikosteroideja ja 17/21 potilasta (81 %) sai korkea-annoksista kortikosteroideja hoitojakson mediaanin ollessa 8 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi –2,3 kuukautta). Immuunivälitteinen pneumoniitti parani 12/21 potilaalla (57 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Immuunivälitteinen hepatiitti

Kliinisissä tutkimuksissa 0,9 %:lle (16/1 738) potilaista kehittyi immuunivälitteinen hepatiitti. Näistä potilaista 2 potilaalla (0,1 %) immuunivälitteinen hepatiitti johti kuolemaan ja 11 potilaalla (0,6 %) immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen hepatiitin ilmaantumiseen oli 3,2 kuukautta (vaihteluväli: 1 viikko –15 kuukautta). Keston mediaani oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi –yli 7,4 kuukautta).

Immuunivälitteinen hepatiitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,5 %:lla (9/1 738) potilaista. Kaikki 16 potilasta, jotka sairastivat immuunivälitteistä hepatiittia, saivat kortikosteroideja ja 15/16 potilasta (94%) sai korkea-annoksista kortikosteroideja hoitojakson mediaanin ollessa 14 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi –2,5 kuukautta). Immuunivälitteinen hepatiitti parani 9/16 potilaalla (56 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Immuunivälitteinen koliitti

Kliinisissä tutkimuksissa 1,5 %:lle (26/1 738) potilaista kehittyi immuunivälitteinen koliitti. Näistä 7 potilaalla (0,4 %) immuunivälitteisen koliitin vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen koliitin ilmaantumiseen oli 2,1 kuukautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta –11 kuukautta). Keston mediaani oli 6 viikkoa (vaihteluväli: 1 vuorokausi –yli 14 kuukautta).

Immuunivälitteinen koliitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,5 %:lla (9/1 738) potilaista. Kaikki 26 potilasta, jotka sairastivat immuunivälitteistä koliittia, saivat kortikosteroideja ja 15/26 potilasta (58 %) sai korkea-annoksista kortikosteroideja hoitojakson mediaanin ollessa 19 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi –2,3 kuukautta). Immuunivälitteinen koliitti parani 18/26 potilaalla (70 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa 6 %:lle potilaista (98/1 738) kehittyi kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö. Näistä 90 potilaalla (5 %) kyseessä oli hypotyreoosi, 7 potilaalla (0,4 %) kyseessä oli hypertyreoosi ja 4 potilaalla (0,2 %) tyreoidiitti. Näistä 3 potilaalla (0,2 %) kilpirauhasen immuunivälitteisen toimintahäiriön vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika kilpirauhasen immuunivälitteisen toimintahäiriön ilmaantumiseen oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli: 2 viikkoa –13 kuukautta). Keston mediaani ei ollut arvioitavissa (vaihteluväli: 1 vuorokausi –yli 26 kuukautta).

Kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,1 %:lla (2/1 738) potilaista. Kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö parani 7/98 potilaalla (7 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa 0,5 %:lle (8/1 738) potilaista kehittyi lisämunuaisen immuunivälitteinen vajaatoiminta. Näistä 1 potilaalla (0,1 %) lisämunuaisen immuunivälitteisen vajaatoiminnan vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika lisämunuaisen immuunivälitteisen vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi –8 kuukautta). Keston mediaani ei ollut arvioitavissa (vaihteluväli: 2 vuorokautta –yli 6 kuukautta).

Lisämunuaisen immuunivälitteinen vajaatoiminta johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,1 %:lla potilaista (2/1 738). Kaikki 8 potilasta, jotka sairastivat lisämunuaisen immuunivälitteistä vajaatoimintaa, saivat kortikosteroideja ja 4/8 potilasta (50 %) sai korkea-annoksista systeemistä kortikosteroideja (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa), minkä jälkeen annos purettiin asteittain hoitojakson mediaanin ollessa 1 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi –24 vuorokautta). Lisämunuaisen immuunivälitteinen vajaatoiminta parani kortikoidihoidolla 1 potilaalla tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Tyypin 1 diabetes

Tyypin I diabetes ilman vaihtoehtoja etiologiaa esiintyi 0,1 %:lla potilaista (2/1 738), mukaan lukien kaksi vaikeusasteen 3 haittavaikutusta, jotka johtivat avelumabihoidon pysyvään lopettamiseen.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta

Immuunivälitteistä munuaistulehdusta esiintyi 0,1 %:lla avelumabia saaneista potilaista (1/1 738), ja se johti avelumabihoidon pysyvään lopettamiseen.

Immunogeenisuus

Avelumabia 10 mg/kg suonensisäisenä infuusiona kahden viikon välein saaneista 1 738 potilaasta 1 627:lla testattiin hoidon aikana ilmaantuneet anti-lääke-vasta-aineet (ADA) ja 96 potilaalla (5,9 %)

tulos oli positiivinen. ADA-positiivisilla potilailla infuusioon liittyvien reaktioiden riski voi olla suurentunut (noin 40 % potilailla, jotka on joskus todettu ADA-positiiviseksi, ja 25 % potilailla, joita ei ole koskaan todettu ADA-positiiviseksi). Käytävissä olevien tietojen perusteella, joihin sisältyy muun muassa immunogeenisuuden alhainen esiintyvyys, ADA:n vaikutus valmisteen farmokokinetiikkaan, tehoon ja turvallisuuteen on epäselvä, ja neutraloivien vasta-aineiden (nAb) vaikutusta ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kolmella potilaalla raportoitiin yliannostus, joka oli 5–10 % suurempi kuin suositeltu avelumabiannos. Potilailla ei ilmennyt oireita, yliannostus ei vaatinut hoitoa ja potilaat jatkoivat avelumabihoitoa.

Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC31.

Vaikutusmekanismi

Avelumabi on humaaninen monoklonaalinen G1-immunoglobuliini (IgG1) -vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu PD-L1 (programmed death ligand 1) -reseptoriin. Avelumabi sitoutuu PD-L1-reseptoriin ja estää sen vuorovaikutuksen PD-1- ja B7-1-reseptorien kanssa. Tämä poistaa PD-L1:n sytotoksiin CD8⁺-T-soluihin kohdistuvat estävät vaikutukset, mikä johtaa T-solujen antituumorivasteen palautumiseen.

Avelumabin on osoitettu myös indusoivan luonnollisten tappajasolujen soluvälitteistä suoraa tuumorisolujen solulyysiä vasta-aineesta riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC, Antibody-dependent cellular cytotoxicity) kautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Merkelinsolukarsinoma (tutkimus EMR100070-003)

Avelumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin EMR100070-003-tutkimuksessa kahdessa osassa. Osa A oli yksihaarainen monikeskustutkimus potilailla, joilla oli histologisesti varmistettu metastasoitunut MCC ja joiden tauti oli edennyt metastasoituneen taudin hoitoon annetun kemoterapian aikana tai sen jälkeen elinajanodotteen ollessa yli 3 kuukautta. Osassa B tutkittiin potilaita, joilla oli histologisesti varmistettu metastasoitunut MCC, ja jotka eivät olleet saaneet systeemistä hoitoa metastaattisessa vaiheessa.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli tai oli ollut aktiivisia etäpesäkkeitä keskushermostossa, aktiivinen tai aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, syöpä viimeisten viiden vuoden aikana, elinsiirto, immunosuppressiivista hoitoa vaativa sairaus tai aktiivinen HIV-, hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio.

Potilaat saivat avelumabia 10 mg/kg kahden viikon välein, kunnes tauti eteni tai potilaalla ilmeni sellaisia haittavaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Jos potilaalla havaittiin taudin radiologista

etenemistä, johon ei kuitenkaan liittynyt merkittävää kliinisen tilan huonontumista eli ei todettu uusia tai pahenevia oireita, ei yli kaksi viikkoa kestäviä toimintakyvyn muutoksia eikä tarvetta salvage-hoitoon, hoitoa voitiin jatkaa.

Riippumaton päätetapahtumien arviointilautakunta arvioi kasvaimen vasteen 6 viikon välein käyttäen RECIST 1.1 -kriteeristöä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma osassa A oli vahvistettu paras kokonaisvaste (BOR, best overall response); toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat olivat vasteen kesto (DOR, duration of response) ja elinaika ilman taudin etenemistä (PFS, progression free survival).

Osan A tehon analyysi suoritettiin kaikilla 88 potilaalla vähintään 18 kuukaudenmittaisen seurantajakson päätteeksi. Potilaat saivat keskimäärin 7 annosta avelumabia (vaihteluväli: 1–61 annosta) ja hoidon mediaanikesto oli 17 viikkoa (vaihteluväli: 2–132 viikkoa).

Tutkimuksen 88 potilaasta 65 (74 %) oli miehiä, mediaani-ikä oli 73 vuotta (ikäjakauma 33–88 vuotta), 81 potilasta (92 %) oli valkoihoisia, 49 potilaan (56 %) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokitus oli 0 ja 39 potilaan (44 %) EOCG-toimintakykyluokitus oli 1.

Tutkimuksen mukaan 52 potilasta (59 %) oli saanut yhtä aikaisempaa syöpähoitoa MCC:hen, 26 potilasta (30 %) oli saanut kahta aikaisempaa hoitoa, 10 potilasta (11 %) oli saanut vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa. Yhteensä 47 potilaalla (53 %) oli viskeraalisia etäpesäkkeitä.

Taulukko 3 sisältää yhteenvedon EMR100070-003-tutkimuksen osan A tehoa mittaavista päätetapahtumista potilailla, jotka saivat suositellun annoksen avelumabia.

Taulukko 3: Metastasoitunutta MCC:tä sairastavien potilaiden hoitovaste EMR100070-003-tutkimuksen osassa A, kun avelumabia annettiin 10 mg/kg kahden viikon välein

Tehon päätetapahtumat (osa A) (RECIST v1.1, IERC)	Tulokset (N=88)
Objektiivinen vasteosuus (ORR) Vasteosuus, CP+PR* n (%) (95 % CI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Vahvistettu paras kokonaisvaste (BOR) Täydellinen vaste (CR)* n (%) Osittainen vaste (PR)* n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Vasteen kesto (DOR)^a Mediaani, kuukautta (95 % CI) Minimi, maksimi ≥ 6 kuukautta, KM, (95 % CI) ≥ 12 kuukautta, KM, (95 % CI)	NR (18, ei arvioitavissa) 2,8; 24,9 93 % (75; 98) 71 % (51; 85)
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) Mediaani PFS, kuukautta (95 % CI) PFS 6 kuukauden kohdalla, K-M, (95 % CI) PFS 12 kuukauden kohdalla, K-M, (95 % CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39)

CI: luottamusväli; RECIST: Hoitovaste kasvaimen perustuen vastearvioon kiinteissä kasvaimissa (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: riippumaton päätetapahtumien arviointikomitea (Independent Endpoint Review Committee); KM: Kaplan-Meier; NR: Ei saavutettu (Not reached); + ilmaisee sensuroidun arvon

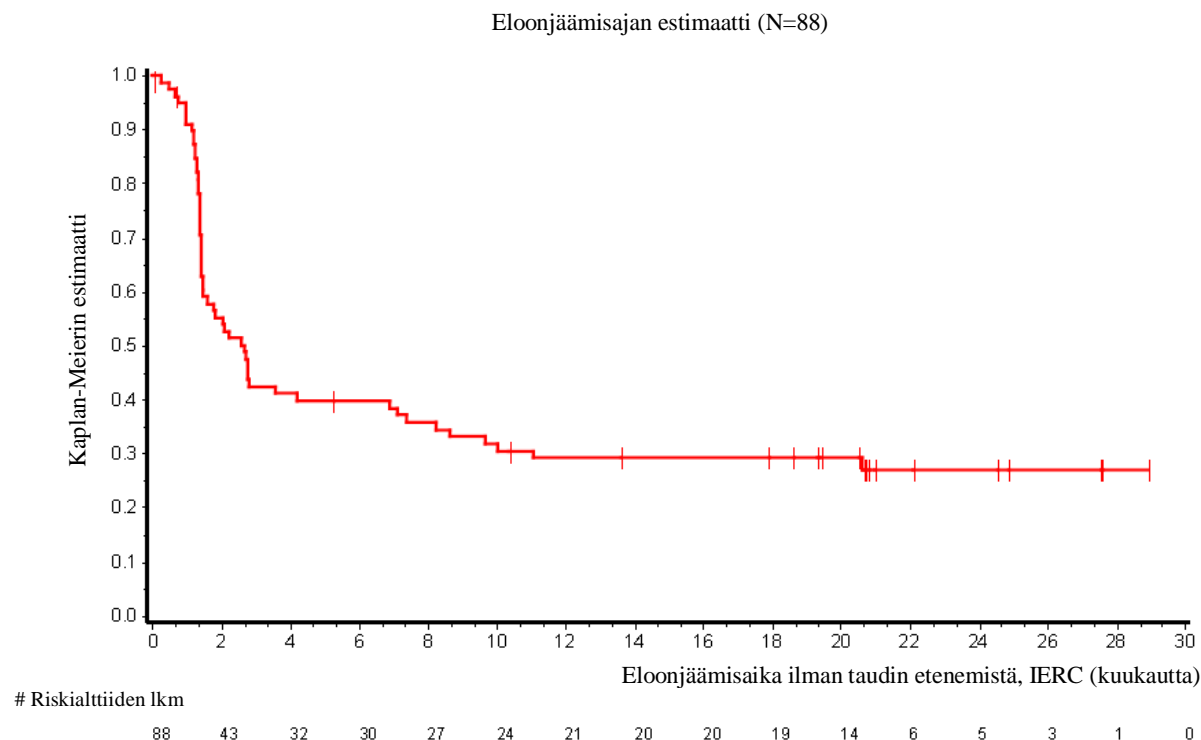
* CR tai PR vahvistettiin seuraavassa kasvaimen määrittämisessä

^a Perustuu niiden potilaiden lukumäärään, joiden hoitovaste on vahvistettu (CR tai PR)

Mediaani aika vasteen saavuttamiseen oli 6 viikkoa (vaihteluväli: 6–36 viikkoa) ensimmäisestä avelumabiannoksesta laskettuna. Vasteen saavuttaneista 29 potilaasta 22 potilasta (76 %) saavutti vasteen 7 viikon kuluessa ensimmäisen avelumabiannoksen saamisesta.

Kaplan-Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä niillä 88 potilaalla (osa A), joilla on metastasoitunut MCC, on esitetty kuvassa 1.

Kuva 1: Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä RECIST 1.1 -kriteeristöä käyttäen, IERC (osa A)



Kasvainnäytteistä arvioitiin PD-L1:n ilmentyminen ja merkelinsolupolyoomavirus (MCV) käyttäen immunohistokemiallista tutkimuksellista menetelmää. Taulukossa 4 esitetään yhteenveto PD-L1:n ilmentymisestä ja MCV-statuksesta EMR100070-003-tutkimuksen osassa A, jossa potilailla oli metastasoitunut MCC.

Taulukko 4: Objektiiiset vasteosuudet PD-L1:n ilmentymisenä ja MCV-statuksena EMR100070-003-tutkimuksen osassa A, jossa potilailla oli metastasoitunut MCC

	Avelumabin ORR (95 % CI)
PD-L1:n ilmentyminen 1 %:n katkaisukohtassa	N=74 ^a
Positiivinen (n=58)	36,2 % (24,0, 49,9)
Negatiivinen (n=16)	18,8 % (4,0, 45,6)
PD-L1:n ilmentyminen 5 %:n katkaisukohtassa	N=74 ^a
Positiivinen (n=19)	57,9 % (33,5, 79,7)
Negatiivinen (n=55)	23,6 % (13,2, 37,0)
IHC-MCV-kasvainstatus	N=77 ^b
Positiivinen (n=46)	28,3 % (16,0, 43,5)
Negatiivinen (n=31)	35,5 % (19,2, 54,6)

IHC: immunohistokemia; MCV: merkelinsolupolyoomavirus; ORR: objektiivinen vasteosuus

^a Perustuu tietoihin potilaista, joiden PD-L1 oli arvioitavissa

^b Perustuu tietoihin potilaista, joiden MCV oli arvioitavissa immunohistokemiallisesti

PD-L1:n kliinistä käyttökelpoisuutta ennustavana biomarkerina MCC:ssä ei ole varmistettu.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma osassa B oli kestävä vaste, joka määritettiin vähintään 6 kuukauden mittaiseksi objektiiviseksi vasteeksi (joko täydellinen (CR) tai osittainen vaste (PR)); toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat olivat BOR, DOR, PFS ja OS.

Osassa B suoritettiin tehon väliarviointi 39 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen. Heistä 30 (77 %) oli miehiä, mediaani-ikä oli 75 vuotta (ikäjakauma 47–88 vuotta), 33 (85 %) oli valkoihoisia, 31 potilaan (79 %) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokitus oli 0 ja 8 potilaan (21 %) EOCG-toimintakykyluokitus oli 1. 29 potilaan seurantajakso oli jatkunut vähintään 13 viikon ajan tiedonkeruun katkaisupäivämääränä.

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto tehoa mittaavista päätetapahtumista EMR100070-003-tutkimuksen osassa B, kun avelumabia annettiin suositusannostuksen mukaan.

Taulukko 5: Metastasoitunutta MCC:tä sairastavien potilaiden hoitovaste EMR100070-003-tutkimuksen osassa B, kun avelumabia annettiin 10 mg/kg kahden viikon välein

Tehon päätetapahtuma (Osa B) (RECIST v1.1, IERC)	Tulokset
Objektiivinen vasteosuus (ORR) Vasteosuus, CR+PR* n (%) (95 % CI)	(N=29) 18 (62,1 %) (42,3, 79,3)
Vahvistettu paras kokonaisvaste (BOR) Täydellinen vaste (CR)* n (%) Osittainen vaste (PR)* n (%)	(N=29) 4 (13,8 %) 14 (48,3 %)
Vasteen kesto (DOR)^a Mediaani, kuukautta (95 % CI) Minimi, maksimi ≥ 3 kuukautta, K-M, (95 % CI)	(N=29) NR (4,0; ei arvioitavissa) 1,2+, 8,3+ 93 % (61; 99)
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) Mediaani PFS, kuukautta (95 % CI) 3 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI)	(N=39) 9,1 (1,9; ei arvioitavissa) 67 % (48; 80)

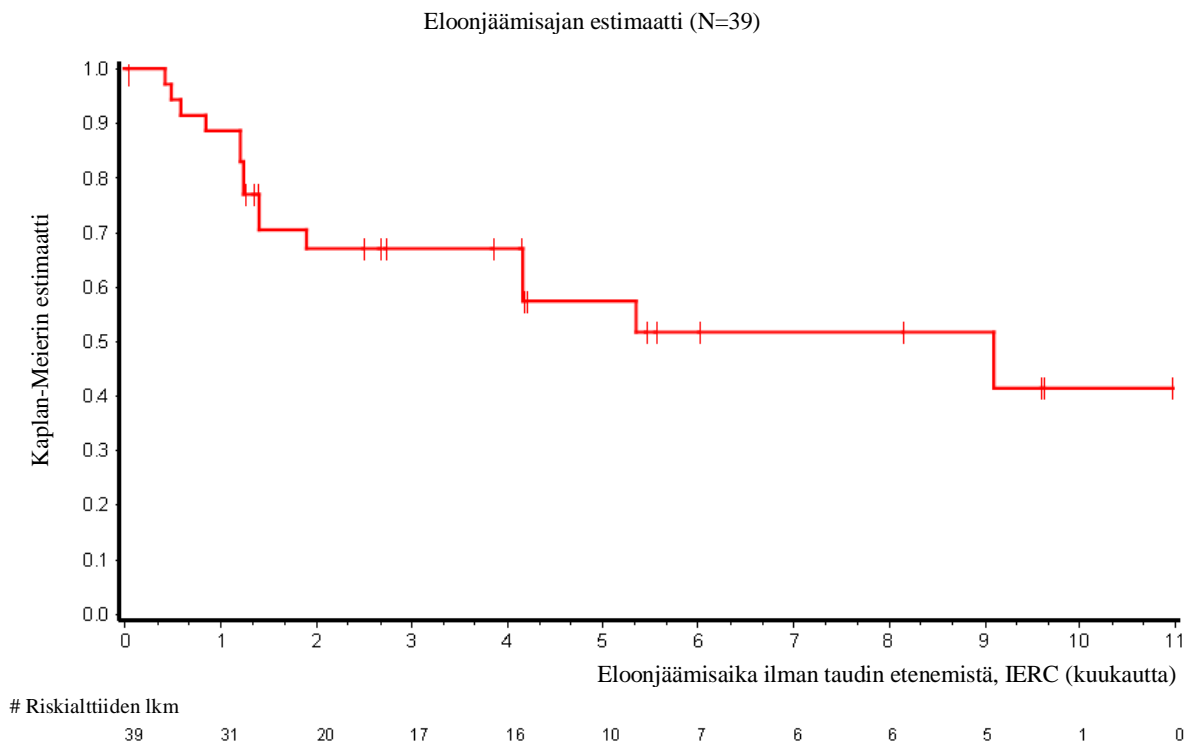
CI: luottamusväli; RECIST: hoitovaste kasvaimen perustuen vastearvioon kiinteissä kasvaimissa (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: riippumaton päätetapahtumien arviointikomitea (Independent Endpoint Review Committee); KM: Kaplan-Meier; NR: ei saavutettu (not reached); + ilmaisee sensuroidun arvon

* CR tai PR vahvistettiin seuraavassa kasvaimen määrittämisessä

^a Perustuu niiden potilaiden lukumäärään, joiden hoitovaste on vahvistettu (CR tai PR)

Kuvassa 2 esitetään Kaplan-Meier-kuvaaja elinajalle ilman taudin etenemistä niillä 39 potilaalla, jotka osallistui osaan B ja saivat vähintään yhden annoksen tutkimusvalmistetta ennen tiedonkeruun katkaisupäivämäärää.

Kuva 2: Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä RECIST 1.1 -kriteeristöä käyttäen, IERC (osa B)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Bavencio-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien merkelinsolukarsinooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Avelumabin oletetaan jakautuvan systeemiseen verenkiertoon sekä vähemmässä määrin solunulkoiseen tilaan. Jakautumistilavuus vakaan tilan aikana oli 4,72 l.

Koska avelumabin ekstravaskulaarinen jakautuminen on vähäistä, sen jakautumistilavuus vakaan tilan aikana on pieni. Koska avelumabi on vasta-aine, se ei sitoudu spesifisesti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Avelumabin systeeminen kokonaispuhdistuma (CL) on 0,59 l/vrk perustuen 1 629 potilaan populaatiofarmakokineettiseen analyysiin. Täydentävässä analyysissä avelumabin puhdistuma laski ajan myötä: suurin keskimääräinen maksimaalinen lasku (variaatiokerroin% [CV%]) lähtötilanteeseen verrattuna eri kasvaintyypeillä oli noin 32,1 % (CV 36,2 %).

Avelumabin vakaa pitoisuus saavutettiin noin 4–6 viikon (2–3 jakson) kuluttua, kun toistuva annos oli 10 mg/kg kahden viikon välein, ja systeeminen kumuloituminen oli noin 1,25-kertainen.

Suosittelua annosta käytettäessä eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 6,1 vuorokautta populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Avelumabialtistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 10–20 mg/kg kahden viikon välein.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, sukupuoli, rotu, PDL1-status, kasvaintaakka, munuaisten vajaatoiminta ja lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta eivät vaikuttaneet avelumabin systeemiseen kokonaispuhdistumaan.

Systeeminen kokonaispuhdistuma suurenee potilaan painon lisääntyessä. Painon mukaan normalisoitu annostus sai aikaan suunnilleen samansuuruisen vakaan tilan altistuksen hyvin vaihtelevanpainoisilla (30–204 kg) ihmisillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Avelumabin puhdistumassa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (GFR) 60–89 ml/min, Cockcroft-Gaultin menetelmällä mitattu kreatiniinipuhdistuma (CrCL); n=623), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–59 ml/min, n=320) ja normaali munuaisten toiminta (GFR \geq 90 ml/min, n=671).

Avelumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 15–29 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä avelumabin puhdistumassa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini \leq ULN ja ASAT $>$ ULN tai bilirubiini 1–1,5 kertaa ULN, n=217) ja normaali maksan toiminta (bilirubiini ja ASAT \leq ULN, n=1 388). Maksan vajaatoiminta määritettiin Yhdysvaltain syöpäinstituutin (NCI, National Cancer Institute) maksan toimintahäiriön kriteerien perusteella.

Avelumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (bilirubiini 1,5–3 kertaa ULN) tai vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini $>$ 3 kertaa ULN).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvitettiin jaavanmakakeilla, joille annettiin suonensisäisesti 20, 60 tai 140 mg/kg viikon välein 1 kuukauden tai 3 kuukauden ajan; 3 kuukauden antojaksoa seurasi 2 kuukauden palautumisjakso. Perivaskulaarista mononukleaarista solujen paksuuntumista havaittiin niiden apinoiden aivoissa ja selkäytimessä, jotka saivat avelumabia \geq 20 mg/kg 3 kuukauden ajan. Vaikka annoksen ja vasteen välillä ei ollut selkeää yhteyttä, löydöksen yhteyttä avelumabihoitoon ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Avelumabilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Anti-PD-1/PD-L1-reitin ajatellaan olevan osallisena toleranssin ylläpitämisessä sikiötä kohtaan koko raskauden ajan. Tiineiden hiirten eläinmalleissa PD-L1-signaalinvälityksen eston on osoitettu heikentävän toleranssia sikiötä kohtaan ja lisäävän keskenmenoja. Nämä tulokset viittaavat siihen, että avelumabin käyttö raskauden aikana saattaa olla haitallista sikiölle, ja se voi lisätä keskenmenon tai sikiökuoleman riskiä.

Tutkimuksia ei ole tehty avelumabin karsinogeenisuuden tai geenitoksisuuden selvittämiseksi.

Avelumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Apinoilla tehdyissä yhden ja kolmen kuukauden toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa ei ilmennyt merkittäviä naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia. Monet näissä tutkimuksissa käytetyistä urosapinoista olivat seksuaalisesti epäkypsiä ja näin ollen ei voida tehdä selviä päätelmiä valmisteen urosten lisääntymiselimiin kohdistuvista vaikutuksista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Väkevä etikkahappo
Polysorbaatti20
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

Avaamisen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi laimentaa ja infusoida heti avaamisen jälkeen.

Infuusion valmistamisen jälkeen

Laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 20 °C - 25 °C:ssa ja huonevalaistuksessa. Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos tulisi infusoida välittömästi, ellei laimentamista suoriteta tavalla, jossa mikrobisaastuminen ei ole mahdollista. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml konsentraattia injektio pullossa (tyypin I lasia), jossa on halobutyylitulppa ja irrotettavalla muovikorkilla varustettu alumiinisuljin.

Pakkauksessa on 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Bavencio-valmisteen kanssa voidaan käyttää polyetyleenistä, polypropyleenistä ja etyleenivinyliasetaatista valmistettuja infuusiopusseja, lasipulloja, polyvinyylidikloridista valmistettuja infuusiosarjoja sekä polyeteerisulfonista valmistettuja in-line-suodattimia, joiden huokoskoko on 0,2 mikrometriä.

Käsittelyohjeet

Käytä infuusioliuoksen valmistamisessa aseptista tekniikkaa.

- Tarkasta injektiopullon silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Bavencio on kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia tai hiukkasia, hävitä injektiopullo.
- Käytä sopivankokoista (mieluiten 250 ml) infuusiopussia, joka sisältää joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)- tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -injektiooliuosta. Vedä injektiopullo(i)sta ruiskuun tarvittava määrä Bavencio-valmistetta ja ruiskuta se infuusiopussiin. Hävitä osittain käytetyt ja tyhjät injektiopullot.
- Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.
- Tarkasta liuos varmistaaksesi, että se on kirkasta ja väritöntä ja että siinä ei ole näkyviä hiukkasia. Käytä laimennettu liuos heti valmistamisen jälkeen.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiioletkun kautta. Anna infuusioliuos, käyttäen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2 mikrometrin kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta kohdassa 4.2 annetun kuvauksen mukaisesti.

Huuhteleta letku Bavencio-valmisteen antamisen jälkeen joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,09 %)- tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -injektiooliuksella.

Älä anna laimennetun liuoksen jäätyä äläkä ravista sitä. Jääkaapissa säilytetyn, infuusiopusseissa olevan laimennetun liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1214/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Merck Serono SA
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil - Zone Industrielle B,
1804 Corsier-sur-Vevey
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Merck Serono S.p.A.
Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 - Modugno (BA)
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteele ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Bavencion markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. käytettävistä tiedotusvälineistä, jakelukanavista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tavoitteena on lisätä tietoisuutta ja antaa tietoa tietyistä tärkeistä merkeistä ja oireista, joita avelumabin käytön yhteydessä on todettu, kuten immuunivälitteisestä pneumoniitista, hepatiitista, koliitista, kilpirauhasen toimintahäiriöistä, lisämunuaisen vajaatoiminnasta, tyypin 1 diabeteksesta, nefriitistä ja munuaisten toimintahäiriöistä, myokardiitista, myosiitista, aivolisäkkeen vajaatoiminnasta, uveitista, Guillain-Barrén oireyhtymästä ja infuusioon liittyvistä reaktioista, sekä näiden oireiden hoidosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Bavencio on markkinoilla, kaikki sellaiset terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän Bavenciota, saavat seuraavan koulutuspaketin tai se on heidän käytettävissään:

- Terveydenhuollon ammattilaiset / Usein kysytyjä kysymyksiä -esite
- Potilaan tietolehtinen
- Potilaskortti

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat:

- Valmisteyhteenveto
- Esite terveydenhuollon ammattilaisille

Terveydenhuollon ammattilainen / Usein kysytyjä kysymyksiä -lehtisen tulee sisältää seuraavat avaintiedot:

- Asiaankuuluvat tiedot (tarpeen mukaan esim. vakavuus, vaikeusaste, yleisyys, oireen ilmaantumiseen kuluva aika, korjaantuvuus) seuraavista Bavencion käyttöön liittyvistä turvallisuusongelmista:
 - immuunivälitteinen pneumoniitti
 - immuunivälitteinen hepatiitti
 - immuunivälitteinen koliitti
 - immuunivälitteiset endokrinopatiat (diabetes, kilpirauhasen toimintahäiriöt, lisämunuaisen vajaatoiminta)
 - immuunivälitteinen nefriitti ja munuaisten toimintahäiriö
 - muut immuunivälitteiset haittavaikutukset, kuten myokardiitti, myosiitti, aivolisäkkeen vajaatoiminta, uveitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä
 - infuusioon liittyvät reaktiot
- Immuunivälitteisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden kuvaus.
- Yksityiskohtaiset tiedot turvallisuusongelmien minimoinnista asianmukaisella seurannalla ja hoidolla.
- Muistutus siitä, että kaikille Bavencio-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaan tietolehtinen ja potilaskortti, ja että potilaita on kehoitettava pitämään potilaskortti aina mukana ja näyttämään sitä kaikille heitä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.
- Muistutus siitä, että potilaille/hoitajille on kerrottava immuunivälitteisten haittavaikutusten oireista, ja että tällaisista oireista on kerrottava välittömästi lääkärille.

Potilaan koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat:

- Pakkausseloste
- Potilaan tietolehtinen
- Potilaskortti

Potilaan tietolehtisen tulee sisältää seuraavat avainviestit:

- Työkalun ja sen tarkoituksen nopea esittely
- Bavencio-hoidon nopea esittely
- Suositus tutustua pakkausselosteeseen

- Tieto siitä, että avelumabi voi aiheuttaa vakavia, välitöntä hoitoa vaativia haittavaikutuksia hoidon aikana tai sen jälkeen, ja varoitus siitä, että tällaisten merkkien ja oireiden kehittymistä on pidettävä silmällä avelumabihoidon aikana
- Muistutus siitä, että lääkäriin on otettava yhteyttä ennen kuin hoitoa muutetaan millään tavalla tai jos potilaalle kehittyy haittavaikutus

Potilaskortin tulee sisältää seuraavat avainviestit:

- Avelumabin lyhyt esittely (käyttöaihe ja työkalun tarkoitus)
- Lyhyt kuvaus seuraavien turvallisuusongelmien tärkeimmistä merkeistä ja oireista, ja muistutus siitä, että tällaisten oireiden kehittyessä, pitkittyessä tai pahentuessa on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin:
 - immuunivälitteinen pneumoniitti
 - immuunivälitteinen hepatiitti
 - immuunivälitteinen koliitti
 - immuunivälitteiset endokrinopatiat (diabetes, kilpirauhasen toimintahäiriöt, lisämunuaisen vajaatoiminta)
 - immuunivälitteinen nefriitti ja munuaisten toimintahäiriö
 - muut immuunivälitteiset haittavaikutukset, kuten myokardiitti, myosiitti, aivolisäkkeen vajaatoiminta, uveiitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä
 - infuusioon liittyvät reaktiot
- Varoitus siitä, että lääkäriin on otettava välittömästi yhteyttä, jos potilaalle kehittyy jokin luettelossa mainituista merkeistä tai oireista, ja siitä, ettei tällaisia oireita saa yrittää hoitaa itse.
- Muistutus siitä, että potilaan tulisi pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää sitä kaikille häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.
- Kortissa tulisi olla myös paikka lääkärin yhteystiedoille ja varoitus potilaan Bavencio-hoidosta kaikille potilasta milloin tahansa (myös hätätilanteissa) hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Valmisteen tehon varmistamiseksi potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempia solunsalpaajahoidoja, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta EMR100070-003 - osa B.	30. tammikuuta 2020

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bavencio 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
avelumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg avelumabia.
Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg avelumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

200 mg/10 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1214/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bavencio 20 mg/ml steriili konsentraatti
avelumabi
i.v. laimennettuna

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Bavencio 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten avelumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bavencio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bavenciota
3. Miten Bavenciota käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bavencion säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bavencio on ja mihin sitä käytetään

Bavencion vaikuttava aine on avelumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine (proteiini). Se kiinnittyy kehossa PD-L1-nimiseen kohteeseen.

Bavenciota käytetään aikuisilla merkelinsolukarsinooman (MCC), **harvinaisen ihosyövän**, hoitoon silloin, kun syöpä on metastasoitunut (eli levinnyt muihin kehon osiin).

PD-L1-reseptoria esiintyy kehossa MCC-solujen pinnalla, ja se auttaa syöpäsoluja suojautumaan immuunijärjestelmältä (kehon luonnolliselta puolustusjärjestelmältä). Bavencio sitoutuu PD-L1:een ja estää suojausvaikutusta toimimasta, jolloin immuunijärjestelmä pystyy hyökkäämään syöpäsoluja vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bavenciota

Älä käytä Bavenciota

jos olet allerginen avelumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Verikokeet ja painon seuranta:

Lääkäri tarkastaa yleisen terveydentilasi ennen Bavencio-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana. Sinulta otetaan verinäytteitä hoidon aikana ja lääkäri punnitsee sinut ennen hoidon aloittamista sekä hoidon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Bavenciota:

Bavencio voi aiheuttaa tiettyjä haittavaikutuksia (ks. kohta 4). Huomaa, että oireet voivat ilmetä myös myöhemmin, joskus vasta viimeisen annoksen jälkeen. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista, **hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon:**

- infuusioon liittyvät reaktiot

- keuhkotulehduksesta (pneumoniitti) johtuvat ongelmat
- maksatulehdus (hepatiitti)suolitulehdus (koliitti), ripuli (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet) tai tavallista runsaammat suoliston liikkeet
- hormoneja tuottavien rauhasien (kilpirauhanen, lisämunuaiset ja aivolisäkkeet) ongelmat, jotka voivat vaikuttaa näiden rauhasien toimintaan
- tyypin I diabetes, mukaan lukien diabeteksen aiheuttama liiallinen happojen muodostus veressä (ketoasidoosi)
- munuaisiin liittyvät ongelmat
- lihastulehdus (myosiitti)
- sydänlihastulehdus (myokardiitti)

Jos sinulla ilmenee edellä mainittuja oireita Bavencion käytön aikana, **älä** yritä hoitaa niitä itse muilla lääkkeillä. Lääkäri saattaa

- määrätä sinulle muita lääkkeitä komplikaatioiden estämiseksi ja oireiden lieventämiseksi
- siirtää seuraavan Bavencio-annoksen antamista
- tai lopettaa Bavencio-hoidon pysyvästi.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Bavencion saamista, jos:

- sinulla on autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö tuhoaa omia solujaan)
- sinulla on ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio tai hankinnainen immuunikato-oireyhtymä (AIDS)
- sinulla on tai on ollut maksan krooninen virusinfektio, kuten hepatiitti B (HBV) tai hepatiitti C (HCV)
- käytät lääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmäsi toimintaa
- sinulle on tehty elinsiirto.

Lapset ja nuoret

Bavenciota ei ole tutkittu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkkeet ja Bavencio

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus

Bavencio voi vaikuttaa haitallisesti sikiöön. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Bavenciota, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Bavencio-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen lääkannoksen jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät.

Älä imetä Bavencio-hoidon aikana ja odota vähintään 1 kuukausi viimeisen lääkannoksen jälkeen ennen imettämisen aloittamista uudelleen.

Ei tiedetä, erittykö Bavencio ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä koneita sen jälkeen, kun olet saanut Bavencio-annoksen, jos olosi ei ole hyvä. Väsymyksen tunne on hyvin yleinen Bavencion haittavaikutus ja se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Bavencion natriumpitoisuus on alhainen

Bavencio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Bavenciota käytetään

Bavencio annetaan sairaalassa kokeneen lääkärin valvonnassa.

Kuinka paljon Bavenciota sinulle annetaan

Se, kuinka paljon Bavenciota tarvitset, lasketaan painosi perusteella. Suositeltu annos on 10 mg avelumabia yhtä kehon painokiloa kohti.

Sinulle lasketun annoksen mukainen määrä Bavenciota lisätään ennen käyttöä infuusiopussiin, joka sisältää natriumkloridiliuosta. Oikean annoksen saamiseksi saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullo Bavenciota.

Kuinka Bavencio annetaan

Bavencio annetaan sinulle 1 tunnin kestäväenä infuusiona (tiputuksena) suonensisäisesti kahden viikon välein. Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.

Ennen kuin saat Bavenciota

Vähintään neljällä ensimmäisellä hoitokerralla saat ennen Bavencio-hoitoa parasetamolia ja antihistamiinia, jotka auttavat estämään hoidon mahdollisia infuusion liittyviä haittavaikutuksia. Riippuen siitä, kuinka elimistösi reagoi hoitoon, lääkäri voi päättää jatkaa näiden lääkkeiden antamista ennen Bavencio-hoitoa neljän ensimmäisen hoitokerran jälkeenkin.

Jos sinulta jää saamatta Bavencio-annos

On hyvin tärkeää, että et jätä yhtään Bavencio-annosta ottamatta. Jos et pääse paikalle, ota yhteyttä lääkäriin ja varaa uusi aika.

Jos lopetat Bavencion saamisen

Älä lopeta Bavencio-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta ensin lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voi johtaa lääkkeen vaikutuksen loppumiseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin haittavaikutukset voivat ilmetä monen viikon tai kuukauden kuluttua viimeisen annoksen saamisesta.

Bavencio vaikuttaa immuunijärjestelmääsi ja voi aiheuttaa tulehduksia elimistössäsi (ks. kohta 2). Tulehdus voi aiheuttaa elimistössä vakavaa vahinkoa; jotkin tulehdukset voivat johtaa kuolemaan, ja niitä on hoidettava, tai Bavencio-hoito on lopetettava.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset tulehduksen missä tahansa kehossasi, jos sinulla on jokin jäljempänä luetelluista oireista tai jos oireet pahenevat.

- Infuusion liittyvien reaktioiden oireet, joita ovat muun muassa **hengenhadistus tai hengityksen vinkuminen, vilunväristykset tai tärinä, paukamainen ihottuma tai näppylät, punoitus, alhainen verenpaine** (huimaus, uupumus, pahoinvointi), **kuume, selkäkipu ja vatsakipu**. Nämä oireet ovat hyvin yleisiä.
- Keuhkotulehduksen (pneumoniitti) oireet, joita ovat muun muassa **hengitysvaikeudet tai yskä**. Nämä oireet ovat yleisiä.

- Maksatulehduksen (hepatiitti) oireet, joita ovat muun muassa **ihon** tai **silmänvalkuaisten keltaisuus, vaikea pahoinvointi tai oksentelu, kipu vatsan oikealla puolella, uneliaisuus, tumma** (teen värinen) **virtsa, normaalia suurempi mustelmaherkkyys tai verenvuotoalttius, heikentynyt ruokahalu, väsymys** tai **epänormaali maksan toimintakokeiden tulokset**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Suolitulehduksen (koliitti) oireet, joita ovat muun muassa **ripuli** (löysät ulosteet) tai **tavallista runsaammat suoliston liikkeet, veri ulosteissa tai mustat, tervamaiset, tahmeat ulosteet** tai **vaikea vatsakipu** tai **vatsan aristus**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Hormoneja tuottavien rauhasien (kilpirauhanen, lisämunuaiset ja aivolisäkkeet) tulehduksen oireet, joita ovat muun muassa **äärimmäinen väsymys, nopea sydämen syke, lisääntynyt hikoilu, mielialan tai käytöksen muutokset**, kuten ärtyneisyys ja muistamattomuus, **paleleminen, erittäin alhainen verenpaine** (pyörtyminen, heitehuimaus, väsymys, pahoinvointi), **painonmuutokset** tai **päänsärky**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Tyypin 1 diabeteksen oireet, joita ovat muun muassa **tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne, tavallista tiheämpi virtsaamistarve, painon lasku** tai **väsymyksen tunne**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Munuaistulehduksen oireet, joita ovat muun muassa **munuaisten toimintakokeiden poikkeavat tulokset, virtsamäärän vähentyminen, verivirtsaisuus** tai **nilkkojen turvotus**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Lihastulehduksen (myosiitti) oireet, joita ovat muun muassa **lihaskipu** tai **lihasheikkous**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Sydänlihastulehduksen (myokardiitti) oireet, joita ovat muun muassa **hengitysvaikeudet, heitehuimaus** tai **pyörtyminen, kuume, rintakipu** ja **paineen tunne rintakehän alueella** tai **flunssankaltaiset oireet**. Nämä oireet ovat harvinaisia.

Älä yritä itse hoitaa oireita muilla lääkkeillä.

Muut haittavaikutukset

Avelumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- veren punasolujen väheneminen
- pahoinvointi, löysät ulosteet, ummetus, oksentelu
- vatsakipu, selkäkipu, nivelkipu
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- kuume
- turvotus käsivarsissa, jaloissa tai säärissä
- painon aleneminen, heikentynyt ruokahalu

Jotkut haittavaikutukset ovat oireettomia ja ne voidaan havaita vain verikokeilla.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- veren valkosolujen väheneminen
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- verenpaineen nousu tai lasku
- paleleminen
- suun kuivuminen
- ihottuma, kutina

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- verihiutaleiden väheneminen
- kilpirauhasen liikatoiminta
- ihon punoitus
- vatsakipu
- punoittavat, kutisevat ja hilseilevät läiskät iholla
- verenmyrkytys
- vähentynyt lisämunuaisten tuottamien hormonien erityys
- aivolisäkkeen vajaatoiminta
- silmätulehdus
- suurentuneet veren maksaentsyymiarvot
- tyypin I diabetes
- Guillain-Barrén oireyhtymä (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa hermotulehdusta ja voi johtaa kipuun, tunnottomuuteen, lihasheikkouteen ja kävelemisvaikeuksiin)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bavencion säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä käyttämättä jäänyttä konsentraattia tai laimennettua infuusionestettä, liuosta, myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bavencio sisältää

Vaikuttava aine on avelumabi.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg avelumabia. Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg avelumabia.

Muut aineet ovat mannitoli, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, "Bavencion natriumpitoisuus on alhainen").

Lääkevalmisteen kuvaus ja muuta tietoa

Bavencio on kirkas, väritön tai kellertävä infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Yksi kotelo sisältää yhden lasisen injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Iso-Britannia

Valmistaja

Merck Serono S.p.A.
Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 - Modugno (BA)
Italia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käsittelyohjeet

Valmistus ja antaminen

Käytä infuusioliuoksen valmistamisessa aseptista tekniikkaa.

- Tarkasta injektiopullo silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Bavencio on kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia tai hiukkasia, hävitä injektiopullo.
- Käytä sopivankokoista (mieluiten 250 ml) infuusiopussia, joka sisältää joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)- tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -injektioliuosta. Vedä injektiopullo(i)sta ruiskuun tarvittava määrä Bavencio-valmistetta ja ruiskuta se infuusiopussiin. Hävitä osittain käytetyt ja tyhjät injektiopullot.
- Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.
- Tarkasta liuos varmistaaksesi, että se on kirkasta ja väritöntä ja että siinä ei ole näkyviä hiukkasia. Käytä laimennettu liuos heti valmistamisen jälkeen.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusioletkun kautta. Käytä infuusion antamiseen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2 mikrometrin kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta.

Huuhteletku Bavencio-valmisteen antamisen jälkeen joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,09 %)- tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -injektioliuoksella.

Älä anna laimennetun liuoksen jäätyä äläkä ravista sitä. Jääkaapissa säilytetyn, infuusiopusseissa olevan laimennetun liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.