

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bavencio 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg авелумаб (avelumab).
Един флакон с 10 ml съдържа 200 mg авелумаб.

Авелумаб е човешко моноклонално IgG1 антитяло, насочено срещу имуномодулиращия повърхностноклетъчен лиганд (протеин) PD-L1, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор. рН на разтвора е в диапазона от 5,0 - 5,6, а осмолалитетът е между 285 и 350 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bavencio е показан като монотерапия при лечение на възрастни пациенти с метастатичен Merkel-клетъчен карцином (Merkel cell carcinoma, MCC).

Bavencio е показан като монотерапия за първа линия на поддържащо лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином (UC), които нямат прогресия след химиотерапия на базата на платина.

Bavencio в комбинация с акситиниб е показан като първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречно-клетъчен карцином (advanced renal cell carcinoma, RCC) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на онкологични заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза Bavencio като монотерапия е 800 mg, приложена интравенозно в продължение на 60 минути, на всеки 2 седмици.

Приложението на Bavencio трябва да продължи по препоръчителната схема до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Препоръчителната доза Bavencio в комбинация с акситиниб е 800 mg, приложена интравенозно в продължение на 60 минути, на всеки 2 седмици и акситиниб 5 mg, приемана перорално два пъти дневно (през 12 часа) със или без храна, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

За информация относно дозировката на акситиниб, моля, вижте продуктовата информация на акситиниб.

Премедикация

На пациентите трябва да се прави премедикация с антихистамин и парацетамол преди първите 4 инфузии на Bavencio. Ако четвъртата инфузия е завършила без реакция, свързана с инфузията, премедикация за следващите дози трябва да се прави по преценка на лекаря.

Промяна в лечението

Не се препоръчва повишаване или намаляване на дозата. Може да се наложи да се отложи или да се преустанови приложението на дозата в зависимост от индивидуалната безопасност и поносимост, вижте Таблица 1.

Подробни указания за овладяването на имуносвързани нежелани реакции са дадени в точка 4.4.

Таблица 1: Указания за временно или окончателно преустановяване на лечението с Bavencio

Нежелана реакция, свързана с лечението	Тежест*	Промяна в лечението
Реакции, свързани с инфузията	Реакция, свързана с инфузията степен 1	Намалете скоростта на инфузията с 50%
	Реакция, свързана с инфузията степен 2	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1; подновете инфузията отново с 50% по-ниска скорост
	Реакция, свързана с инфузията степен 3 или 4	Преустановете лечението окончателно
Пневмонит	Пневмонит степен 2	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
	Пневмонит степен 3 или 4, или повтарящ се пневмонит степен 2	Преустановете лечението окончателно
Хепатит За Bavencio в комбинация с акситиниб вижте по-долу	Нива на аспартат аминотрансфераза (АСАТ) или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) по-високи от 3 и до 5 пъти горната граница на нормата (ГН) или нива на общия билирубин по-високи от 1,5 и до 3 пъти ГН.	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
	Нива на АСАТ или АЛАТ по-високи от 5 пъти ГН или нива на общия билирубин по-високи от 3 пъти ГН.	Преустановете лечението окончателно
Колит	Колит или диария степен 2 или 3	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
	Колит или диария степен 4, или рецидивиращ колит степен 3	Преустановете лечението окончателно

Нежелана реакция, свързана с лечението	Тежест*	Промяна в лечението
Панкреатит	Подозиран панкреатит	Временно преустановете лечението
	Потвърден панкреатит	Преустановете лечението окончателно
Миокардит	Подозиран миокардит	Временно преустановете лечението
	Потвърден миокардит	Преустановете лечението окончателно
Ендокринопатии (хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хипергликемия)	Ендокринопатии степен 3 или 4	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
Нефрит и бъбречна дисфункция	Нива на серумния креатинин по-високи от 1,5 и до 6 пъти ГГН	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
	Нива на серумния креатинин по-високи от 6 пъти ГГН	Преустановете лечението окончателно
Кожни реакции	Обрив степен 3	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
	Обрив степен 4 или рецидивиращ обрив степен 3, или потвърден синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN)	Преустановете лечението окончателно
Други имуносвързани нежелани реакции (включително миозит, хипопитуитаризъм, увеит, миастения гравис, миастенен синдром, синдром на Guillain-Barré)	При всяко от следващите: <ul style="list-style-type: none"> Клинични признаци или симптоми на имуносвързана нежелана реакция степен 2 или 3, неописана по-горе 	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
	При всяко от следващите: <ul style="list-style-type: none"> Животозастрашаваща или реакция степен 4 (с изключение на ендокринопатии, контролирани с хормонална заместителна терапия) Повтаряща се имуносвързана нежелана реакция степен 3 Необходимост от 10 mg дневно или по-голяма доза преднизон, или негов еквивалент в продължение на повече от 12 седмици Персистиращи имунно-медиирани нежелани реакции степен 2 или 3, продължаващи 12 седмици или по-дълго 	Преустановете лечението окончателно

* Степента на токсичност е определена по Общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.0 (Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4.03)

Промени в лечението, когато Bavencio се използва в комбинация с акситиниб

При нива на АЛАТ или АСАТ ≥ 3 пъти ГГН, но < 5 пъти ГГН, или нива на общ билирубин $\geq 1,5$ пъти ГГН, но < 3 пъти ГГН, лечението както с Bavencio, така и с акситиниб трябва временно да се преустанови до подобрение на тези нежелани реакции до степен 0-1. Ако те персистират (повече от 5 дни), трябва да се обсъди кортикостероидна терапия с преднизон или негов еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата. След възстановяване трябва да се обсъди възобновяване на лечението с Bavencio или акситиниб, или последователно възобновяване на лечението, както с Bavencio, така и с акситиниб. При възобновяване на лечението с акситиниб трябва да се обсъди намаляване на дозата според продуктовата информация за акситиниб.

При нива на АЛАТ или АСАТ ≥ 5 пъти ГГН или > 3 пъти ГГН със съпътстващи нива на общ билирубин ≥ 2 пъти ГГН или нива на общ билирубин ≥ 3 пъти ГГН, лечението, както с Bavencio, така и с акситиниб трябва да се преустанови окончателно и да се обсъди кортикостероидна терапия.

Препоръка за модификация на дозата акситиниб, когато се използва с Bavencio

Когато Bavencio се прилага в комбинация с акситиниб, моля, вижте продуктовата информация на акситиниб за препоръчителните модификации на дозата акситиниб.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 5.1 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Bavencio при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни за Bavencio са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане не са достатъчни, за да бъдат направени препоръки за дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане не са достатъчни, за да бъдат направени препоръки за дозировката.

Начин на приложение

Bavencio е предназначен само за интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

Bavencio трябва да бъде разреден или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%). Той се прилага в продължение на 60 минути като интравенозна инфузия с използване на стерилен, непирогенен, вграден в системата или допълнително поставен филтър 0,2 микрометра, с ниско протеинно свързване.

За указания относно приготвянето и приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, получаващи авелумаб, се съобщава за реакции, свързани с инфузията, които биха могли да бъдат тежки (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, включително повишена температура, студени тръпки, зачервяване, хипотония, задух, хриптене, болка в гърба, коремна болка и уртикария.

При реакции, свързани с инфузията степен 3 или 4, инфузията трябва да се спре и лечението с авелумаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

При реакции, свързани с инфузията степен 1, скоростта на инфузията трябва да се намали с 50% за настоящата инфузия. При пациенти с реакции, свързани с инфузията степен 2, инфузията трябва временно да се спре до подобрение до степен 1 или отшумяване на реакциите, след което да се поднови отново с 50% по-ниска скорост (вж. точка 4.2).

В случай на повторна поява на реакция, свързана с инфузията степен 1 или степен 2, пациентът може да продължи да получава авелумаб под непосредствено наблюдение, след подходяща промяна в скоростта на инфузията и премедикация с парацетамол и антихистамин (вж. точка 4.2).

В клиничните проучвания, 98,6% (433/439) от пациентите с реакции, свързани с инфузията, са получили първата реакция, свързана с инфузията, по време на първите 4 инфузии, от които 2,7% (12/439) са имали реакция степен ≥ 3 . При останалите 1,4% (6/439) от пациентите, реакции, свързани с инфузията, са възникнали след първите 4 инфузии и всички реакции са били степен 1 и степен 2.

Имуносвързани нежелани реакции

При лечение с авелумаб повечето имуносвързани нежелани реакции са обратими и се овладяват с временно или окончателно преустановяване на лечението с авелумаб, приложение на кортикостероиди и/или поддържащи грижи.

При подозирани имуносвързани нежелани реакции трябва да се направи съответна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на авелумаб трябва да се отложи и да се приложат кортикостероиди. Ако се използват кортикостероиди за лечение на нежелана реакция, след настъпване на подобрение трябва да започне постепенно намаляване на дозата в продължение на поне 1 месец.

При пациенти, чиито имуносвързани нежелани реакции не могат да бъдат контролирани с употреба на кортикостероиди, може да се обсъди приложение на други системни имunosупресори.

При пациенти с предшестващо автоимунно заболяване (autoimmune disease, AID) данните от обсервационните проучвания предполагат, че рискът от имуносвързани нежелани реакции след терапия с имунен чекпойнт инхибитор може да бъде повишен в сравнение с риска при пациенти без предшестващо AID. Освен това обостренията на основното AID са чести, но в повечето случаи са леки и могат да бъдат овладени.

Имуносвързан пневмонит

При пациенти, лекувани с авелумаб, е възникнал имуносвързан пневмонит. Съобщава се за един случай с летален изход при пациенти, получаващи авелумаб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на имуносвързан пневмонит и трябва да бъдат изключени други причини, различни от имуносвързан пневмонит. Подозиран пневмонит трябва да бъде потвърден с рентгенография.

При събития степен ≥ 2 трябва да се приложат кортикостероиди (начална доза преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или негов еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите).

При имуносвързан пневмонит степен 2 приложението на авелумаб трябва да се отложи до отшумяване на пневмонита и да се преустанови окончателно при имуносвързан пневмонит степен 3 или 4, или повтарящ се имуносвързан пневмонит степен 2 (вж. точка 4.2).

Имуносвързан хепатит

При пациенти, лекувани с авелумаб, е възникнал имуносвързан хепатит. Съобщава се за два случая с летален изход при пациенти, получаващи авелумаб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за промени в чернодробната функция и симптоми на имуносвързан хепатит и трябва да бъдат изключени други причини освен имуносвързан хепатит.

При събития степен ≥ 2 трябва да се приложат кортикостероиди (начална доза преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или негов еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите).

При имуносвързан хепатит степен 2 приложението на авелумаб трябва да се отложи до отшумяване на хепатита и да се преустанови окончателно при имуносвързан хепатит степен 3 или 4 (вж. точка 4.2).

Имуносвързан колит

При пациенти, получаващи авелумаб, се съобщава за имуносвързан колит (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на имуносвързан колит и трябва да бъдат изключени други причини, различни от имуносвързан колит. При събития степен ≥ 2 трябва да се приложат кортикостероиди (начална доза преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или негов еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата кортикостероид).

При имуносвързан колит степен 2 или 3 приложението на авелумаб трябва да се отложи до отшумяване на колита и да се преустанови окончателно при имуносвързан колит степен 4 или рецидивиращ имуносвързан колит степен 3 (вж. точка 4.2).

Имуносвързан панкреатит

При пациенти, получаващи авелумаб, се съобщава за имуносвързан панкреатит. Съобщава се за два случая с летален изход при пациенти, получаващи авелумаб в комбинация с акситиниб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на имуносвързан панкреатит. При пациенти, които имат симптоми, направете консултация с гастроентеролог и лабораторни изследвания (включително образно изследване), за да се осигури предприемането на подходящи мерки в ранен стадий. При имуносвързан панкреатит трябва да се приложат кортикостероиди (начална доза преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или негов еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата кортикостероид).

При подозиран имуносвързан панкреатит приложението на авелумаб трябва да се отложи. Ако се потвърди имуносвързан панкреатит, приложението на авелумаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

Имуносвързан миокардит

При пациенти, получаващи авелумаб, се съобщава за имуносвързан миокардит. Съобщава се за два случая с летален изход при пациенти, получаващи авелумаб в комбинация с акситиниб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на имуносвързан миокардит. При пациенти, които имат симптоми, направете консултация с кардиолог и лабораторни изследвания, за да се осигури предприемането на подходящи мерки в ранен стадий. При имуносвързан миокардит трябва да се приложат кортикостероиди (начална доза преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или негов еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата кортикостероид). Ако няма подобрение в рамките на 24 часа от началото на приложението на кортикостероидите, трябва да се обсъди допълнителна имunosупресия (напр. микофенолат, инфликсимаб, анти timocитен глобулин).

При подозиран имуносвързан миокардит приложението на авелумаб трябва да се отложи. Ако се потвърди имуносвързан миокардит, приложението на авелумаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

Имуносвързани ендокринопатии

При пациенти, получаващи авелумаб, се съобщава за имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза, имуносвързана надбъбречна недостатъчност и захарен диабет тип 1 (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии. При ендокринопатии степен 3 или 4 приложението на авелумаб трябва да се отложи до отшумяване на ендокринопатията (вж. точка 4.2).

Нарушения на щитовидната жлеза (хипотиреозидизъм/хипертиреозидизъм)

Нарушения на щитовидната жлеза могат да възникнат по всяко време по време на лечението (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за промени във функцията на щитовидната жлеза (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано на базата на клинична оценка) и за клинични признаци и симптоми на нарушения на щитовидната жлеза. Хипотиреозидизмът следва да се контролира със заместителна терапия, а хипертиреозидизмът с анти тироиден лекарствен продукт, според необходимостта.

При нарушения на щитовидната жлеза степен 3 или 4 приложението на авелумаб трябва да се отложи (вж. точка 4.2).

Надбъбречна недостатъчност

По време на лечението пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. При надбъбречна недостатъчност степен ≥ 3 трябва да се приложат кортикостероиди (преднизон 1 до 2 mg/kg/ден интравенозно или перорален еквивалент), последвано от постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите до достигане на доза по-малка или равна на 10 mg/ден.

При симптоматична надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4 приложението на авелумаб трябва да се отложи (вж. точка 4.2).

Захарен диабет тип 1

Авелумаб може да предизвика захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за хипергликемия или други признаци и симптоми на диабет. При захарен диабет тип 1 трябва да се започне лечение с инсулин. При пациенти с хипергликемия степен ≥ 3 приложението на авелумаб трябва да се отложи и трябва да се приложат антихипергликемични средства. Лечението с авелумаб трябва да започне отново, когато се постигне метаболитен контрол при заместителна терапия с инсулин.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

Авелумаб може да предизвика имуносвързан нефрит (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани за повишени нива на серумния креатинин преди лечението и периодически, по време на лечението. При нефрит степен ≥ 2 трябва да се приложат кортикостероиди (начална доза преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или негов еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите). При нефрит степен 2 или 3 приложението на авелумаб трябва да се отложи до отшумяване на нефрита до степен ≤ 1 и да се преустанови окончателно при нефрит степен 4.

Други имуносвързани нежелани реакции

Други клинично значими имуносвързани нежелани реакции се съобщават при по-малко от 1% от пациентите: миозит, хипопитуитаризъм, увеит, миастения гравис, миастенен синдром, неинфекциозен цистит, саркоидоза и синдром на Guillain-Barré (вж. точка 4.8).

При подозирани имуносвързани нежелани реакции трябва да се направи съответна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. На базата на тежестта на нежеланата реакция, приложението на авелумаб трябва да се отложи и трябва да се приложат кортикостероиди. Лечението с авелумаб трябва да започне отново, когато имуносвързаната нежеланата реакция се върне до степен 1 или по-малка след постепенното намаляване на дозата на кортикостероидите. При повтаряща се имуносвързана реакция степен 3 и при имуносвързана реакция степен 4 приложението на авелумаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност (в комбинация с акситиниб)

Хепатотоксичност е възникнала при пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, с по-високи от очакваните честоти на повишаване на нивата на АЛАТ и АСАТ степен 3 и 4, в сравнение със самостоятелно приложение на авелумаб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва по-често да се проследяват за промени в чернодробната функция и наличие на симптоми, в сравнение със случаите, когато авелумаб се използва като монотерапия.

При хепатотоксичност степен 2 приложението на авелумаб трябва да се отложи до отшумяване на хепатотоксичността и да се преустанови окончателно при хепатотоксичност степен 3 или 4. При събития на хепатотоксичност степен ≥ 2 трябва да се обсъди приложение на кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Пациенти, изключени от клинични проучвания

От клиничните проучвания са били изключени пациенти със следните заболявания: активни метастази в централната нервна система (ЦНС); активно или анамнеза за аутоимунно заболяване; анамнеза за други злокачествени заболявания в рамките на последните 5 години; трансплантиран орган; заболявания, изискващи терапевтична имунна супресия, или активна инфекция с HIV или хепатит В или С.

Авелумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна преценка на съотношението потенциална полза/риск за всеки отделен пациент.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на авелумаб.

Авелумаб се метаболизира основно по катаболитни пътища, затова не се очаква авелумаб да има фармакокинетични взаимодействия от типа “лекарство-лекарство” с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато получават авелумаб и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с авелумаб и поне 1 месец след последната доза авелумаб.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на авелумаб при бременни жени.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с авелумаб при животни. При модели на бременност при мишки, обаче, е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава поносимостта към фетуса и води до увеличаване на случаите на фетална загуба (вж. точка 5.3). Тези резултати показват потенциален риск, на базата на неговия механизъм на действие, от възможно увреждане на фетуса при приложение на авелумаб по време на бременност, включително по-висок процент аборти или мъртво раждане.

Известно е, че човешките IgG1 имуноглобулини преминават през плацентарната бариера. Поради това има вероятност авелумаб да се предава от майката на развиващия се фетус. Не се препоръчва употребата на авелумаб по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с авелумаб.

Кърмене

Не е известно дали авелумаб се екскретира в кърмата. Тъй като е известно, че антителата могат да се отделят в кърмата, не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърмачките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечението и поне 1 месец след последната доза поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачетата.

Фертилитет

Ефектът на авелумаб по отношение на мъжкия и женския фертилитет е неизвестен.

Въпреки че не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на авелумаб по отношение на фертилитета, не се забелязват ефекти върху женските репродуктивни органи при маймуни въз основа на 1-месечно и 3-месечни проучвания за токсичност при многократно прилагане (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Авелумаб повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за умора след приложение на авелумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, когато шофират или работят с машини, докато се уверят, че авелумаб няма неблагоприятно влияние върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Авелумаб се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след започване на подходящо медицинско лечение или прекратяване на лечението с авелумаб (вж. “Описание на избрани нежелани реакции” по-долу).

Най-честите нежелани реакции при приложение на авелумаб са умора (30,0%), гадене (23,6%), диария (18,5%), запек (18,1%), намален апетит (17,6%), реакции, свързани с инфузията (15,9%), повръщане (15,6%) и намаляване на теглото (14,5%).

Най-честите нежелани реакция степен ≥ 3 са анемия (5,6%), хипертония (3,9%), хипонатриемия (3,6%), диспнея (3,5%) и коремна болка (2,6%). Сериозните нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции и реакция, свързана с инфузията (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността на авелумаб като монотерапия е оценена при 2 082 пациенти със солидни тумори, включително метастатичен МСС или локално авансирал или метастатичен УС, получаващи авелумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици в клинични проучвания (вж. Таблица 2).

Тези реакции са представени по системо-органен клас и честота. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия

Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия
Чести	Лимфопения, тромбоцитопения
Нечести	Еозинофилия [§]
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност, свръхчувствителност към лекарства, саркоидоза**
Редки	Анафилактична реакция, свръхчувствителност тип I
Нарушения на ендокринната система	
Чести	Хипотиреоидизъм*, хипертиреоидизъм*
Нечести	Надбъбречна недостатъчност*, автоимунен тиреоидит*, тиреоидит*, автоимунен хипотиреоидизъм*
Редки	Остра адренкортикална недостатъчност*, хипопитуитаризъм*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит
Чести	Хипонатриемия
Нечести	Хипергликемия*
Редки	Захарен диабет*, захарен диабет тип 1*
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност, периферна невропатия
Нечести	Миастения гравис [†] , миастенен синдром [†]
Редки	Синдром на Guillain-Barré*, синдром на Miller Fisher*

Честота	Нежелани реакции
Нарушения на очите	
Редки	Увеит*
Сърдечни нарушения	
Редки	Миокардит*
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония
Нечести	Хипотония, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Кашлица, задух
Чести	Пневмонит*
Редки	Интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, диария, запек, повръщане, коремна болка
Чести	Сухота в устата
Нечести	Илеус, колит*
Редки	Панкреатит*, автоимунен колит*, ентероколит*, автоимунен панкреатит*, ентерит*, проктит*
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Автоимунен хепатит*
Редки	Остра чернодробна недостатъчност*, чернодробна недостатъчност*, хепатит*, хепатотоксичност*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Пруритус*, обрив*, сухота на кожата, макуло-папулозен обрив*
Нечести	Екзема, дерматит, обрив със сърбеж*, псориазис*, еритем*, еритематозен обрив*, генерализиран обрив*, макулозен обрив*, папулозен обрив*
Редки	Мултиформен еритем*, пурпура*, витилиго*, генерализиран пруритус*, ексфолиативен дерматит*, пемфигоид*, псориазиформен дерматит*, лекарствени ерупции*, плосък лишей*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Болка в гърба, артралгия
Чести	Миалгия
Нечести	Миозит*, ревматоиден артрит*
Редки	Артрит*, полиартрит*, олигоартрит*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Бъбречна недостатъчност*, нефрит*
Редки	Тубулоинтерстициален нефрит*, неинфекциозен цистит*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, повишена температура, периферен оток
Чести	Астения, студени тръпки, грипоподобно заболяване
Редки	Синдром на системен възпалителен отговор*
Изследвания	
Много чести	Намаляване на теглото
Чести	Повишени нива на креатинин в кръвта, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на липаза, повишени нива на гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на амилаза,
Нечести	Повишени нива на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)*, повишени нива на аспартат аминотрансфераза (АСАТ)*, повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта*
Редки	Повишени нива на трансаминазите*, понижени нива на несвързан тироксин*, повишени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта

Честота	Нежелани реакции
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Много чести	Реакция, свързана с инфузията

*Имуносвързани нежелани реакции на базата на медицински преглед.

** Саркоидоза е наблюдавана при клинични изпитвания при пациенти, получаващи авелумаб в комбинация с химиотерапия на базата на платина.

†Нежелани реакции, възникнали при оценени 4 000 пациенти с експозиция на авелумаб като монотерапия, извън сборния анализ.

§ Реакция, наблюдавана само при проучване EMR100070-003 (Част Б) след датата на заключване на базата данни за сборния анализ, следователно честота е оценена само от тези допълнителни данни.

Бъбречно-клетъчен карцином

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на авелумаб в комбинация с акситиниб е оценена при 489 пациенти с авансирал RCC, получаващи авелумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици и акситиниб 5 mg перорално два пъти дневно в две клинични проучвания.

При тази популация пациенти, най-честите нежелани реакции са: диария (62,8%), хипертония (49,3%), умора (42,9%), гадене (33,5%), дисфония (32,7%), намален апетит (26,0%), хипотиреоидизъм (25,2%), кашлица (23,7%), главоболие (21,3%), задух (20,9%) и артралгия (20,9%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 3 са представени нежеланите реакции, съобщени при 489 пациенти с авансирал RCC, лекувани в две клинични проучвания с авелумаб в комбинация с акситиниб.

Тези реакции са представени по системо-органен клас и честота. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб в клинични проучвания B9991002 и B9991003

Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	Пустулозен обрив
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Анемия, тромбоцитопения
Нечести	Лимфопения, еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	Свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Много чести	Хипотиреоидизъм
Чести	Хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, тиреоидит
Нечести	Автоимунен тиреоидит, хипофизит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит
Чести	Хипергликемия
Нечести	Захарен диабет, захарен диабет тип 1
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие, замаяност
Чести	Периферна невропатия
Нечести	Миастения гравис, миастенен синдром

Честота	Нежелани реакции
Сърдечни нарушения	
Нечести	Миокардит
Съдови нарушения	
Много чести	Хипертония
Чести	Хипотония, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Дисфония, кашлица, задух
Чести	Пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария, гадене, запек, повръщане, коремна болка
Чести	Сухота в устата, колит
Нечести	Автоимунен колит, автоимунен панкреатит, ентероколит, илеус, некротизиращ панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Нарушена чернодробна функция
Нечести	Хепатит, хепатотоксичност, имуномедиран хепатит, чернодробно нарушение
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив, пруритус
Чести	Обрив със сърбеж, макуло-папулозен обрив, генерализиран пруритус, акнеформен дерматит, еритем, макуларен обрив, папулозен обрив, еритематозен обрив, дерматит, екзема, генерализиран обрив
Нечести	Лекарствен обрив, мултиформен еритем, псориазис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия, болка в гърба, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остро бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, студени тръпки, астения, повишена температура
Чести	Периферен оток, грипоподобно заболяване
Изследвания	
Много чести	Намаляване на теглото, повишени нива на аланин аминотрансфераза (АЛАТ), повишени нива на аспартат аминотрансфераза (АСАТ)
Чести	Повишени нива на креатинин в кръвта, повишени нива на амилаза, повишени нива на липаза, повишени нива на гама-глутамилтрансфераза, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта, понижени нива на тиреостимулиращ хормон в кръвта, повишени нива на трансaminaзите
Нечести	Повишени резултати от изследвания на чернодробната функция
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Много чести	Реакция, свързана с инфузията

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за имуносвързани нежелани реакции при приложение на авелумаб като монотерапия са на базата на 2 082 пациенти, включително 1 650 пациенти в клиничното проучване фаза I EMR100070-001 при солидни тумори, 88 пациенти в проучване EMR100070-003 при МСС, и 344 пациенти в проучване B9991001 при UC, а при приложение на авелумаб в комбинация с акситиниб - на базата на 489 пациенти в проучвания B9991002 и B9991003 при RCC (вж. точка 5.1).

Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Имуносвързан пневмонит

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, 1,3% (28/2 082) от пациентите са развили имуносвързан пневмонит. От тях е имало 1 (по-малко от 0,1%) пациент с летален изход, 1 (по-малко от 0,1%) пациент с имуносвързан пневмонит степен 4 и 6 (0,3%) пациенти с имуносвързан пневмонит степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързан пневмонит е 2,5 месеца (диапазон: 3 дни до 13,8 месеца). Медианата на продължителност е 8,1 седмици (диапазон: 4 дни до повече от 4,9 месеца).

Лечението с авелумаб е прекратено при 0,4% (9/2 082) от пациентите поради имуносвързан пневмонит. Всичките 28 пациенти с имуносвързан пневмонит са лекувани с кортикостероиди и 21 (75%) от тези 28 пациенти са лекувани с високи дози кортикостероиди с медиана на продължителността 9 дни (диапазон: 1 ден до 2,3 месеца). Имуносвързаният пневмонит е отшумял при 18 (64,3%) от тези 28 пациенти към датата на заключване на базата данни.

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, 0,6% (3/489) от пациентите са развили имуносвързан пневмонит. От тях никой не бил с имуносвързан пневмонит степен ≥ 3 .

Медианата на времето до поява на имуносвързан пневмонит е 3,7 месеца (диапазон 2,7 месеца до 8,6 месеца). Медианата на продължителност е 2,6 месеца (диапазон: 3,3 седмици до повече от 7,9 месеца).

Имуносвързаният пневмонит не е довел до прекратяване на лечението с авелумаб при никой от пациентите. Всичките 3-ма пациенти с имуносвързан пневмонит са лекувани с високи дози кортикостероиди с медиана на продължителността 3,3 месеца (диапазон: 3 седмици до 22,3 месеца). Имуносвързаният пневмонит е отшумял при 2 (66,7%) от тези 3 пациенти към датата на заключване на базата данни.

Имуносвързан хепатит

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, 1,0% (21/2 082) от пациентите са развили имуносвързан хепатит. От тях е имало 2-ма (0,1%) пациенти с летален изход и 16 (0,8%) пациенти с имуносвързан хепатит степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързан хепатит е 3,3 месеца (диапазон: 9 дни до 14,8 месеца). Медианата на продължителност е 2,5 месеца (диапазон: 1 ден до повече от 7,4 месеца).

Лечението с авелумаб е прекратено при 0,6% (13/2 082) от пациентите поради имуносвързан хепатит. Всичките 21 пациенти с имуносвързан хепатит са били лекувани с кортикостероиди и 20 (95,2%) от тези 21 пациенти са получавали високи дози кортикостероиди с медиана на продължителността 17 дни (диапазон: 1 ден до 4,1 месеца). Имуносвързаният хепатит е отшумял при 12 (57,1%) от тези 21 пациенти към датата на заключване на базата данни.

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, 6,3% (31/489) от пациентите са развили имуносвързан хепатит. От тях е имало 18 (3,7%) пациенти с имуносвързан хепатит степен 3 и 3 (0,6%) пациенти с имуносвързан хепатит степен 4.

Медианата на времето до поява на имуносвързан хепатит е 2,3 месеца (диапазон: 2,1 седмици до 14,5 месеца). Медианата на продължителност е 2,1 седмици (диапазон: 2 дни до 8,9 месеца).

Лечението с авелумаб е прекратено при 4,7% (23/489) от пациентите поради имуносвързан хепатит. Всичките 31 пациенти с имуносвързан хепатит са лекувани за хепатит, включително 30 (96,8%) пациенти, лекувани с кортикостероиди и 1 пациент - с нестероиден имуносупресор. Двадесет и осем (90,3%) от 31-те пациенти са получавали високи дози кортикостероиди с медиана на продължителността от 2,4 седмици (диапазон: 1 ден до 10,2 месеца).

Имуносвързаният хепатит е отшумял при 27 (87,1%) от 31-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

Имуносвързан колит

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, 1,5% (31/2 082) от пациентите са развили имуносвързан колит. От тях е имало 10 (0,5%) пациенти с имуносвързан колит степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързан колит е 2,0 месеца (диапазон: 2 дни до 11,5 месеца). Медианата на продължителност е 5,9 седмици (диапазон: 1 ден до повече от 14 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,5% (11/2 082) от пациентите поради имуносвързан колит. Всичките 31 пациенти с имуносвързан колит са лекувани с кортикостероиди и 19 (61,3%) от тези 31 пациенти са получавали високи дози кортикостероиди с медиана на продължителността от 19 дни (диапазон: 1 ден до 2,3 месеца). Имуносвързаният колит е отшумял при 22 (71%) от тези 31 пациенти към датата на заключване на базата данни.

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, 2,7% (13/489) от пациентите са развили имуносвързан колит. От тях е имало 9 (1,8%) пациенти с имуносвързан колит степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързан колит е 5,1 месеца (диапазон: 2,3 седмици до 14 месеца). Медианата на продължителност е 1,6 седмици (диапазон: 1 ден до повече от 9 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,4% (2/489) от пациентите поради имуносвързан колит. Всичките 13 пациенти с имуносвързан колит са лекувани с кортикостероиди и 12 (92,3%) от 13-те пациенти са получавали високи дози кортикостероиди с медиана на продължителността от 2,3 седмици (диапазон: 5 дни до 4,6 месеца). Имуносвързаният колит е отшумял при 10 (76,9%) от 13-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

Имуносвързан панкреатит

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, имуносвързан панкреатит е възникнал при по-малко от 1% (1/4 000) от пациентите общо във всички клинични проучвания при голям брой видове тумори и при 0,6% (3/489) от пациентите, които са получавали авелумаб в комбинация с акситиниб, включително 2-ма (0,4%) пациенти с летален изход.

Имуносвързан миокардит

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, имуносвързан миокардит е възникнал при по-малко от 1% (5/4 000) от пациентите общо във всички клинични проучвания при голям брой видове тумори и при 0,6% (3/489) от пациентите, които са получавали авелумаб в комбинация с акситиниб, включително 2-ма (0,4%) пациенти с летален изход.

Имуносвързани ендокринопатии

Нарушения на щитовидната жлеза

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, 6,7% (140/2 082) от пациентите са развили имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза, включително 127 (6,1%) пациенти с хипотиреоидизъм, 23 (1,1%) с хипертиреоидизъм и 7 (0,3%) с тиреоидит. От тях 4-ма (0,2%) пациенти са имали имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза степен 3.

Медианата на времето до поява на нарушения на щитовидната жлеза е 2,8 месеца (диапазон: 2 седмица до 12,8 месеца). Медианата на продължителност не е била оценена (диапазон: 3 дни до повече от 27,6 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,2% (4/2 082) от пациентите поради имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза. Нарушенията на щитовидната жлеза са отшумели при 14 (10%) от 140-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, 24,7% (121/489) от пациентите са развили имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза, включително 111 (22,7%) пациенти с хипотиреозидизъм, 17 (3,5%) с хипертиреозидизъм и 7 (1,4%) с тиреоидит. От тях 2-ма (0,4%) пациенти са имали имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза степен 3.

Медианата на времето до поява на нарушения на щитовидната жлеза е 2,8 месеца (диапазон: 3,6 седмици до 19,3 месеца). Медианата на продължителност не е била оценена (диапазон: 8 дни до повече от 23,9 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,2% (1/489) от пациентите поради имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза. Нарушенията на щитовидната жлеза са отшумели при 15 (12,4%) от 121-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

Надбъбречна недостатъчност

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, 0,5% (11/2 082) от пациентите са развили имуносвързана надбъбречна недостатъчност. От тях е имало 1 (по-малко от 0,1%) пациент с имуносвързана надбъбречна недостатъчност степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързана надбъбречна недостатъчност е 3,3 месеца (диапазон: 1 ден до 7,6 месеца). Медианата на продължителност не е била оценена (диапазон: 2 дни до повече от 10,4 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,1% (2/2 082) от пациентите поради имуносвързана надбъбречна недостатъчност. Всичките 11 пациенти с имуносвързана надбъбречна недостатъчност са лекувани с кортикостероиди, а 5-ма (45,5%) от 11-те пациенти са получавали високи дози системни кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg или негов еквивалент) при медианна продължителност 2 дни (диапазон: 1 ден до 24 дни). Надбъбречната недостатъчност е отшумяла при 3 (27,3%) от пациентите към датата на заключване на базата данни.

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, 1,8% (9/489) от пациентите са развили имуносвързана надбъбречна недостатъчност. От тях е имало 2 (0,4%) пациенти с имуносвързана надбъбречна недостатъчност степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързана надбъбречна недостатъчност е 5,5 месеца (диапазон: 3,6 седмици до 8,7 месеца). Медианата на продължителност е 2,8 месеца (диапазон: 3 дни до повече от 15,5 месеца).

Имуносвързаната надбъбречна недостатъчност не е довела до прекратяване на лечението с авелумаб при никой от пациентите. Осем (88,9%) пациенти с имуносвързана надбъбречна недостатъчност са лекувани с кортикостероиди и 2-ма (25%) от 8-те пациенти са получавали високи дози кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg или негов еквивалент) в продължение на диапазон от време със средна продължителност 8 дни (диапазон: 5 дни до 11 дни). Надбъбречната недостатъчност е отшумяла при 4 (44,4%) от 9-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

Захарен диабет тип 1

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, захарен диабет тип I без алтернативна етиология е възникнал при 0,2% (5/2 082) от пациентите. Всичките 5 пациенти са развили захарен диабет тип 1 степен 3.

Медианата на времето до поява на захарен диабет тип 1 е 3,3 месеца (диапазон: 1 ден до 18,7 месеца). Медианата на продължителност не е била оценена (диапазон: 14 дни до повече от 4,8 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,1% (2/2 082) от пациентите поради захарен диабет тип 1. Захарният диабет тип 1 е отшумял при 2 (40%) пациенти към датата на заключване на базата данни.

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, захарен диабет тип 1 без алтернативна етиология е възникнал при 1,0% (5/489) от пациентите. От тях е имало 1 (0,2%) пациент със захарен диабет тип 1 степен 3.

Медианата на времето до поява на захарен диабет тип 1 е 1,9 месеца (диапазон: 1,1 месеца до 7,3 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,2% (1/489) от пациентите поради захарен диабет тип 1. Всичките 5 пациенти със захарен диабет тип 1 са лекувани с инсулин. Захарният диабет тип 1 не е отшумял при нито един от пациентите към датата на заключване на базата данни.

Имуносвързан нефрит и бъбречна недостатъчност

При пациенти, лекувани с авелумаб като монотерапия, имуносвързан нефрит е възникнал при 0,3% (7/2 082) от пациентите. Имало е 1 (под 0,1%) пациент с имуносвързан нефрит степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързан нефрит е 2,4 месеца (диапазон: 7,1 седмици до 21,9 месеца). Медианата на продължителност е 6,1 месеца (диапазон: 9 дни до 6,1 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,2% (4/2 082) от пациентите поради имуносвързан нефрит. Всичките 7 пациенти с имуносвързан нефрит са лекувани с кортикостероиди. 6 (85,7%) от 7-те пациенти с имуносвързан нефрит са лекувани с високи дози кортикостероиди в продължение на период с медиана 2,5 седмици (диапазон: 6 дни до 2,8 месеца).

Имуносвързаният нефрит е отшумял при 4 (57,1%) пациенти към датата на заключване на базата данни.

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, имуносвързан нефрит е възникнал при 0,4% (2/489) от пациентите. От тях е имало 2-ма (0,4%) пациенти с имуносвързан нефрит степен 3.

Медианата на времето до поява на имуносвързан нефрит е 1,2 месеца (диапазон: 2,9 седмици до 1,8 месеца). Медианата на продължителност е 1,3 седмици (диапазон: повече от 4 дни до 1,3 седмици).

Имуносвързаният нефрит не е довел до прекратяване на лечението с авелумаб при никой от пациентите. Всичките 2-ма пациенти с имуносвързан нефрит са лекувани с високи дози кортикостероиди с медиана на продължителността 1,1 седмици (диапазон: 3 дни до 1,9 седмици). Имуносвързаният нефрит е отшумял при 1 (50%) от 2-мата пациенти към датата на заключване на базата данни.

Хепатотоксичност(при комбинация с акситиниб)

При пациенти, лекувани с авелумаб в комбинация с акситиниб, повишени нива на АЛАТ и АСАТ степен 3 и степен 4 се съобщават съответно при 9% и 7% от пациентите.

При пациенти с АЛАТ \geq 3 пъти ГГН (степени 2-4, n=82), повишеният АЛАТ се нормализира до степени 0-1 при 92%.

От 73-мата пациенти, при които лечението е възобновено с монотерапия с авелумаб (59%) или акситиниб (85%), или и с двете (55%), 66% нямат повторно повишение на нивата на АЛАТ \geq 3 пъти ГГН.

Ефекти от класа на инхибитори на имунната контролна точка

По време на лечение с други инхибитори на имунната контролна точка са съобщени случаи на поява на следните нежелани реакции, които могат да възникнат и по време на лечение с авелумаб: панкреасна екзокринна недостатъчност, цьолиакия.

Имуногенност

В проучване EMR107000-003 в популацията с МСС от 204 пациенти (88 от Част А и 116 от Част Б) с поне един валиден резултат за антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) в която и да било времева точка, лекувани с авелумаб 10 mg/kg като интравенозна инфузия на всеки 2 седмици, 189 (79 от Част А и 110 от Част Б) са оценени за ADA, възникнали в хода на лечението, и 16 (8,5%) (7 от Част А и 9 от Част Б) са имали положителен резултат от теста.

В проучване B9991001 в популацията с UC от 344-те пациенти с поне един валиден резултат за ADA в която и да било времева точка, лекувани с авелумаб 10 mg/kg като интравенозна инфузия на всеки 2 седмици плюс най-добри поддържащи грижи (BSC), 325 са оценени за ADA, възникнали в хода на лечението, и 62 (19,1%) са имали положителен резултат от теста.

В проучване B9991002 и проучване B9991003 в популацията с RCC от 480-те пациенти с поне един валиден резултат за ADA, в която и да било времева точка, лекувани с авелумаб 10 mg/kg като интравенозна инфузия на всеки 2 седмици, в комбинация с акситиниб 5 mg два пъти дневно, 453 са били оценени за ADA, свързани с лечението, и 66 (14,6%) са имали положителен резултат от теста.

Като цяло, няма данни за променен фармакокинетичен профил, повишена честота на реакции, свързани с инфузията, или ефекти върху ефикасността с развитие на антитела към авелумаб. Влиянието на неутрализиращите антитела (nAb) не е известно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Има съобщения за трима пациенти, при които е имало предозиране с 5% до 10% над препоръчителната доза авелумаб. Пациентите не са имали симптоми, не се е наложило никакво лечение за предозиране и са продължили терапията с авелумаб.

В случай на предозиране, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции. Лечението е насочено към овладяване на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FF04.

Механизъм на действие

Авелумаб е човешко моноклонално имуноглобулин G1(IgG1) антитяло, насочено срещу лиганд 1 на рецептора за програмирана клетъчна смърт (programmed death ligand 1, PD-L1). Авелумаб свързва PD-L1 и блокира взаимодействието между PD-L1 и рецепторите за програмирана клетъчна смърт 1 (programmed death 1, PD-1) и B7.1 рецепторите. Това премахва супресивните ефекти на PD-L1 върху цитотоксичните CD8⁺ Т-клетки, което води до

възстановяване на антитуморните Т-клетъчни отговори. Доказано е също, че авелумаб индуцира медиацията от естествените клетки убийци (natural killers, NK) директен лизис на туморните клетки чрез антияло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).

Клинична ефикасност и безопасност

Merkel-клетъчен карцином (проучване EMR100070-003)

Ефикасността и безопасността на авелумаб са изследвани в многоцентровото проучване с едно рамо EMR100070-003 в две части. Част А е проведена при пациенти с хистологично доказан метастатичен МСС, с прогресия на заболяването по време на или след химиотерапия, прилагана при заболяване с далечни метастази, с очаквана преживяемост повече от 3 месеца. Част Б включва пациенти с хистологично доказан метастатичен МСС, които не са били лекувани преди това със системна терапия за метастатично заболяване.

Пациенти с активни метастази или с анамнеза за метастази в централната нервна система (ЦНС); активно автоимунно заболяване или анамнеза за автоимунно заболяване; анамнеза за други злокачествени заболявания в рамките на последните 5 години; трансплантиран орган; заболявания, изискващи терапевтична имунна супресия, или активна инфекция с HIV или хепатит В или С са били изключени.

Пациентите са получавали авелумаб при доза 10 mg/kg на 2 седмици до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност. Пациентите с рентгенологично установена прогресия на заболяването, несвързана със значимо клинично влошаване, определени като “без нови или влошаващи се симптоми, без промяна в общото състояние в продължение на повече от две седмици и без необходимост от спасителна терапия”, са могли да продължат лечението.

Оценки на туморния отговор са правени на 6 седмици, както е оценено от Независимата комисия за преглед на резултатите за крайната точка (Independent Endpoint Review Committee, IERC) с използване на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), версия 1.1.

Проучване 003 Част А - лекувани преди това пациенти

Основният критерий за оценка на резултата за ефикасност е потвърден “най-добър общ отговор” (best overall response, BOR), вторичните критерии за резултата за ефикасност са включвали продължителност на отговора (duration of response, DOR), преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) и обща преживяемост (overall survival, OS).

Анализ за ефикасност е проведен при всичките 88 пациенти след проследяване минимум 36 месеца. Пациентите са получили средно 7 дози авелумаб (диапазон: 1 доза до 95 дози), а Медианата на продължителност на лечение е 17 седмици (диапазон: 2 седмици до 208 седмици).

От 88-те пациенти 65 (74%) са мъже, средната възраст е 73 години (диапазон 33 години до 88 години), 81 (92%) пациенти са от бялата раса, а 49 (56%) пациенти и 39 (44%) пациенти са със статус на общото състояние по скалата на Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) съответно 0 и 1.

Общо, при 52-ма (59%) от пациентите се съобщава, че са имали 1 предишна противоракова терапия за МСС, 26 (30%) са с 2 предишни терапии и 10 (11%) с 3 или повече предишни терапии. Четиридесет и седем (53%) от пациентите са имали висцерални метастази.

Таблица 4 обобщава крайните точки за ефикасност при пациенти, получаващи препоръчителна доза авелумаб в проучване EMR100070-003, Част А, с проследяване минимум 36 месеца. Общата преживяемост е оценена в анализ при проследяване минимум 44 месеца. Медианата на OS е 12,6 месеца (95% ДИ 7,5; 17,1).

Таблица 4: Отговор на лечението с авелумаб 10 mg/kg на 2 седмици при пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част А)*

Крайни точки за ефикасност (Част А) (съгласно RECIST версия 1,1; IERC)	Резултат (N=88)
Честота на обективен отговор (ORR) Честота на отговор, CR+PR** n (%) (95% ДИ)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Потвърден “най-добър общ отговор” (BOR) Пълен отговор (Complete response, CR)** n (%) Частичен отговор (Partial response, PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Продължителност на отговора (DOR)^a Медиана, в месеци (95% ДИ) Минимална, максимална (месеци) ≥ 6 месеца по К-М, (95% ДИ) ≥ 12 месеца по К-М, (95% ДИ) ≥ 24 месеца по К-М, (95% ДИ) ≥ 36 месеца по К-М, (95% ДИ)	40,5 (18, не може да се оцени) 2,8; 41,5+ 93% (75, 98) 71% (51, 85) 67% (47, 82) 52% (26, 73)
Преживяемост без прогресия (PFS) Медиана на PFS, в месеци (95% ДИ) Честота на 6-месечна PFS по К-М, (95% ДИ) Честота на 12-месечна PFS по К-М, (95% ДИ) Честота на 24-месечна PFS по К-М, (95% ДИ) Честота на 36-месечна PFS по К-М, (95% ДИ)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29, 50) 29% (19, 39) 26% (17, 36) 21% (12, 32)

ДИ: Доверителен интервал; RECIST: Критерии за оценка на отговора при солидни тумори; IERC: Независима комисия за преглед на резултатите за крайната точка; К-М: Kaplan-Meier; “+” означава цензурирана стойност

* Данни за ефикасност, с проследяване минимум 36 месеца (дата на заключване на базата данни 14 септември 2018 г.)

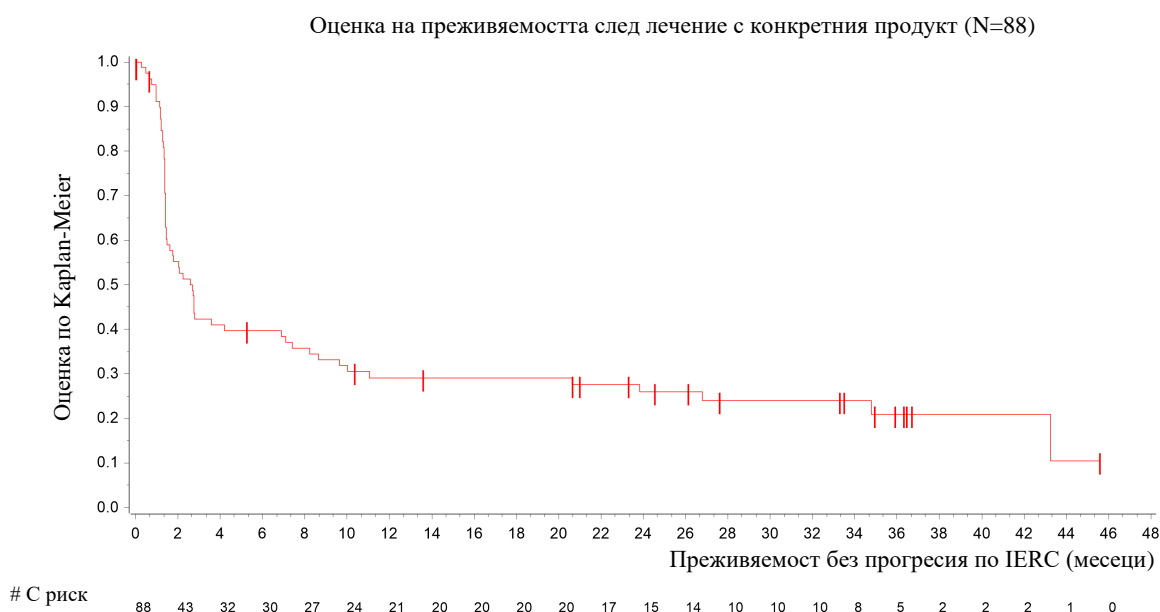
** CR или PR е потвърден при последваща оценка на тумора

^a На базата на броя на пациентите с потвърден отговор (пълен [CR] или частичен [PR])

Медианата на продължителност до поява на отговор е 6 седмици (диапазон: 6 седмици до 36 седмици) след първата доза авелумаб. Съобщава се, че двадесет и двама от 29 (76%) пациенти с отговор, са получили отговор в рамките на 7 седмици след първата доза авелумаб.

Оценки по Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия [PFS] при 88-те пациенти (Част А) с метастатичен МСС е представена на Фигура 1.

Фигура 1: Оценки по Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) съгласно RECIST версия 1,1; IERC (Част А, проследяване минимум 36 месеца)



Туморните проби са оценени за PD-L1 експресия на туморните клетки и за Merkel-клетъчен полиомавирус (Merkel cell polyomavirus, MCV) с помощта на изследователски имунохистохимичен (ИХХ) анализ. В Таблица 5 е обобщена честотата на обективен отговор според PD-L1 експресията и MCV статуса при пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част А).

Таблица 5: Честота на обективен отговор според PD-L1 експресията и MCV статус на тумора при пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част А)

	Авелумаб ORR (95% ДИ)*
PD-L1 експресия при гранична стойност $\geq 1\%$	N=74 ^a
Позитивна (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Негативна (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
ИХХ-MCV туморен статус	N=77 ^b
Позитивен (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Негативен (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

ИХХ: Имунохистохимия; MCV: Merkel-клетъчен полиомавирус; ORR: честота на обективен отговор

* ORR (дата на заключване на базата данни 14 септември 2018 г.)

^a Въз основа на данни от пациенти, оценени за PD-L1

^b Въз основа на данни от пациенти, оценени за MCV с имунохистохимичен (ИХХ) анализ.

Проучване 003 Част Б - пациенти, които не са получавали системна терапия при наличие на метастази

Основният критерий за резултатите за ефикасност е трайният отговор, определен като обективен отговор (пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) с продължителност най-малко 6 месеца; вторичните критерии за резултатите включват: най-добър общ отговор (BOR), продължителност на отговора (DOR), преживяемост без прогресия (PFS) и средна преживяемост (OS).

Първичният анализ в Част Б включва 116 пациенти, които са получили поне една доза авелумаб с проследяване минимум 15 месеца към датата на заключване на базата данни (дата на заключване на базата данни 02 май 2019 г.).

От 116-те пациенти 81 (70%) са мъже, медианата на възрастта е 74 години (диапазон: 41 до 93 години), 75 (65%) са от бялата раса, а 72 (62%) и 44 (38%) са с функционален статус по ECOG съответно 0 и 1.

В таблица 6 е обобщен първичният анализ на крайните точки за ефикасност, включително оценка на 24-месечните честоти по Kaplan-Meier на DOR и PFS, при пациентите, получаващи авелумаб при препоръчителната доза, за проучване EMR100070-003, Част Б.

Таблица 6: Първичен анализ на отговора към авелумаб 10 mg/kg на 2 седмици при пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част Б)*

Крайни точки за ефикасност (Част Б) (съгласно RECIST версия 1.1, IERC)	Резултати (N = 116)
Продължителен отговор ≥ 6 месеца (95% ДИ)	30,2% (22,0; 39,4)
Честота на обективен отговор (ORR) Честота на отговор, CR+PR** n (%) (95% ДИ)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Потвърден “най-добър общ отговор” (BOR) Пълен отговор (CR)** n (%) Частичен отговор (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Продължителност на отговора (DOR)^a Медиана, в месеци (95% ДИ) Минимална, максимална (месеци) ≥ 3 месеца по К-М, (95% ДИ) ≥ 6 месеца по К-М, (95% ДИ) ≥ 12 месеца по К-М, (95% ДИ) ≥ 18 месеца по К-М, (95% ДИ) ≥ 24 месеца по К-М, (95% ДИ)	18,2 (11,3, не може да се оцени) 1,2; 28,3 89% (75, 95) 78% (63, 87) 66% (50, 78) 52% (34, 67) 45% (25, 63)
Преживяемост без прогресия (PFS) Медиана на PFS, в месеци (95% ДИ) честота на 3-месечна PFS по К-М,(95% ДИ) честота на 6-месечна PFS по К-М,(95% ДИ) честота на 12-месечна PFS по К-М,(95% ДИ) честота на 24-месечна PFS по К-М,(95% ДИ)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42, 60) 41% (32, 50) 31% (23, 40) 20% (12, 30)

ДИ: Доверителен интервал; RECIST: Критерии за оценка на отговора при солидни тумори; IERC: Независима комисия за преглед на резултатите за крайната точка (Independent Endpoint Review Committee); К-М: Kaplan-Meier

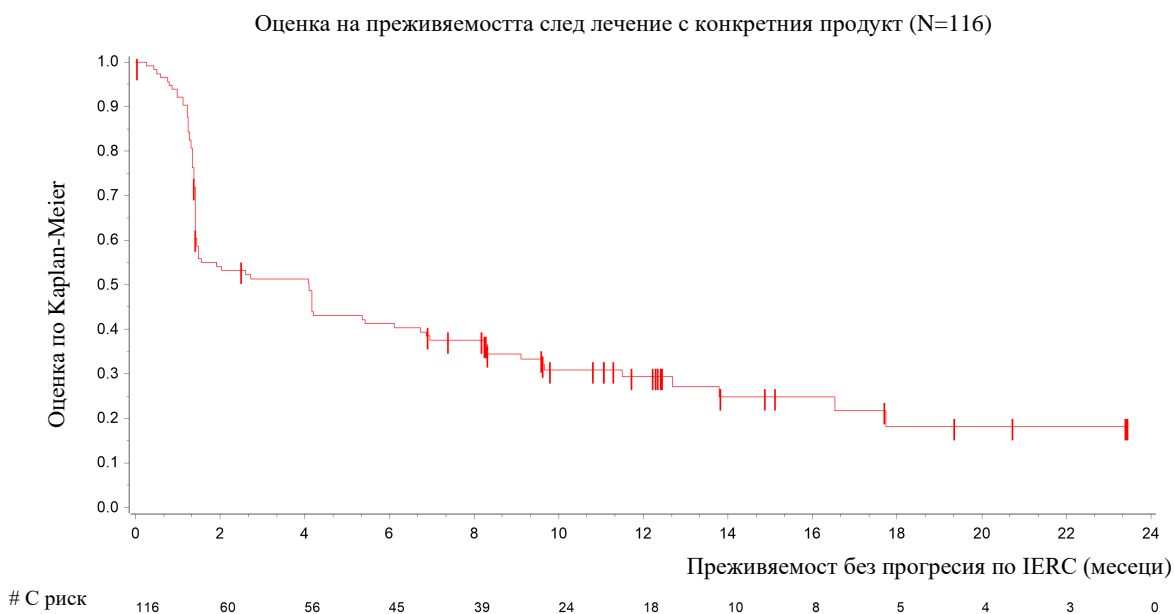
* Данните за ефикасност с минимално проследяване 15 месеца (дата на заключване на базата данни 02 май 2019 г.)

** CR или PR е потвърден при последваща оценка на тумора

^a На базата на броя на пациентите с потвърден отговор (пълен [CR] или частичен [PR])

Фигура 2 представя оценките по Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия (PFS) от първичния анализ със 116 пациенти, включени в Част Б с минимално проследяване 15 месеца.

Фигура 2: Оценки по Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) съгласно RECIST версия 1,1; IERC (Част Б, N=116)



Туморните проби са оценени за PD-L1 експресия на туморните клетки и за MCV с помощта на ИХХ анализ. В Таблица 7 е обобщена честотата на обективен отговор според PD-L1 експресията и MCV статуса при пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част Б).

Таблица 7: Честота на обективен отговор според PD-L1 експресията и MCV статус на тумора при пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част Б)

	Авелумаб ORR (95% ДИ)*
PD-L1 експресия при гранична стойност $\geq 1\%$	N=108 ^a
Позитивен (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Негативен (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
ИХХ-MCV туморен статус	N=107 ^b
Позитивен (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Негативен (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

ИХХ: Имунохистохимия; MCV: Merkel-клетъчен полиомавирус; ORR: честота на обективен отговор
* ORR (дата на заключване на базата данни 02 май 2019 г.)

^a Въз основа на данни от пациенти, оценени за PD-L1

^b Въз основа на данни от пациенти, оценени за MCV с ИХХ

Локално авансирал или метастатичен уротелен карцином (проучване B9991001)

Ефикасността и безопасността на авелумаб са доказани в проучване B9991001, рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване, проведено при 700 пациенти с нерезектабилен, локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, чието заболяване не е прогресирало при 4-6 цикъла на първа линия на индукционна химиотерапия на базата на платина. Пациенти с автоимунно заболяване или заболяване, което е налагало имunosупресия, са били изключени.

Рандомизацията е стратифицирана по най-добър отговор на химиотерапия (CR/PR спрямо стабилно заболяване [SD]) и локализация на метастазите (висцерални спрямо невисцерални) към момента на започване на първа линия на индукционна химиотерапия. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават или авелумаб 10 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 2 седмици плюс най-добра поддържаща грижа (BSC), или само BSC.

Приложението на авелумаб е било разрешено извън определената по критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) версия 1.1 прогресия на заболяването чрез заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR), ако пациентът е бил клинично стабилен и изследователят е счел, че има клинична полза. Оценка на туморния статус е правена на изходно ниво, 8 седмици след рандомизацията и след това на всеки 8 седмици до 12 месеца след рандомизацията, както и на всеки 12 седмици след това до документирана потвърдена прогресия на заболяването въз основа на оценката от BICR според RECIST версия 1.1.

Демографските и изходните характеристики като цяло са били добре балансирани между рамената с авелумаб плюс BSC и само с BSC. Изходните характеристики са били възраст с медиана 69 години (диапазон: 32 до 90), 66% от пациентите са били на възраст 65 години или повече, 77% са били от мъжки пол, 67% са били от европейската раса, а общото състояние по ECOG е било 0 (61%) или 1 (39%) и за двете рамена.

За първа линия на индукционна химиотерапия 56% от пациентите са получавали цисплатин плюс гемцитабин, 38% от пациентите са получавали карбоплатин плюс гемцитабин и 6% от пациентите са получавали цисплатин плюс гемцитабин и карбоплатин плюс гемцитабин (т.е. тези пациенти са получавали един или повече цикли от всяка комбинация). Най-добрият отговор на първа линия на индукционна химиотерапия е бил CR или PR (72%), или SD (28%). Преди химиотерапията местастазите са били висцерални (55%) или невисцерални (45%). Петдесет и един процента от пациентите са имали PD-L1-положителни тумори. Шест процента от пациентите в рамото с авелумаб плюс BSC и 44% от пациентите в рамото само с BSC са получавали друг PD-1/PD-L1 чекпойнт инхибитор след прекратяването на лечението.

Първичният измерител за ефикасност е била общата преживяемост (OS) при всички рандомизирани пациенти и при пациенти с PD-L1-положителни тумори. Преживяемостта без прогресия (PFS) въз основа на оценката от BICR според RECIST версия 1.1 е била допълнителен измерител за ефикасност. Резултатите за ефикасност са измервани от момента на рандомизацията след 4 до 6 цикъла на индукционна химиотерапия на базата на платина.

Статусът на тумора по отношение на PD-L1 е бил оценяван с използване на теста Ventana PD-L1 (SP263). Като положителен резултат за PD-L1 е било дефинирано $\geq 25\%$ от туморните клетки да са оцветени за PD-L1; или $\geq 25\%$ от имунните клетки да са оцветени за PD-L1, ако $> 1\%$ от туморната маса съдържа имунни клетки; или 100% от имунните клетки да са оцветени за PD-L1, ако = 1% от туморната маса съдържа имунни клетки.

При предварително определения междинен анализ (дата на заключване на данните 21 октомври 2019 г.) проучване B9991001 е покрило първичната си крайна точка OS при двете съвместни основни популации: при всички рандомизирани пациенти с медиана на OS 21,4 месеца (95% ДИ: 18,9, 26,1; HR 0,69, 95% ДИ: 0,556, 0,863) в рамото на авелумаб плюс BSC и с медиана на OS 14,3 месеца (95% ДИ: 12,9, 17,8) в рамото само на BSC. За пациенти с положителни за PD-L1 тумори медианата на OS не е достигната (95% ДИ: 20,3, не е достигната; HR 0,56, 95%, ДИ: 0,404, 0,787) в рамото на авелумаб плюс BSC, а медианата на OS в рамото само на BSC е 17,1 месеца (95% ДИ: 13,5, 23,7). Актуализирани резултати за OS с дата на заключване на данните 19 януари 2020 г. и за PFS с дата на заключване на данните 21 октомври 2019 г. са представени в Таблица 8 и на Фигура 3 и Фигура 4 по-долу.

Таблица 8: Резултати за ефикасност по PD-L1 експресия в проучване B9991001

Крайни точки за ефикасност	Авелумаб плюс BSC (N=350)	BSC (N=350)	Авелумаб плюс BSC (N=189)	BSC (N=169)	Авелумаб плюс BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Всички рандомизирани пациенти		PD-L1-положителни тумори		PD-L1-отрицателни тумори ^B	
Обща преживяемост (OS)^a						
Събития (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Медиана в месеци (95% ДИ)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	NE (20,6; NE)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
2-странна р-стойност ^Г	0,0008		0,0019		-	
Преживяемост без прогресия (PFS)^{б, д, е}						
Събития (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Медиана в месеци (95% ДИ)	3,7 (3,5; 5,5)	2,0 (1,9; 2,7)	5,7 (3,7; 7,4)	2,1 (1,9; 3,5)	3,0 (2,0; 3,7)	1,9 (1,9; 2,1)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
2-странна р-стойност ^Г	< 0,0001		< 0,0001		-	

ДИ: Доверителен интервал; К-М: Kaplan-Meier, NE: не може да се оцени

Забележка: 72 пациенти (22 пациенти в рамото с авелумаб плюс BSC и 50 пациенти в рамото само с BSC) са имали тумор с неизвестен PD-L1 статус

^a Дата на заключване на базата данни за OS - 19 януари 2020 г.

^б Дата на заключване на базата данни за PFS - 21 октомври 2019 г.

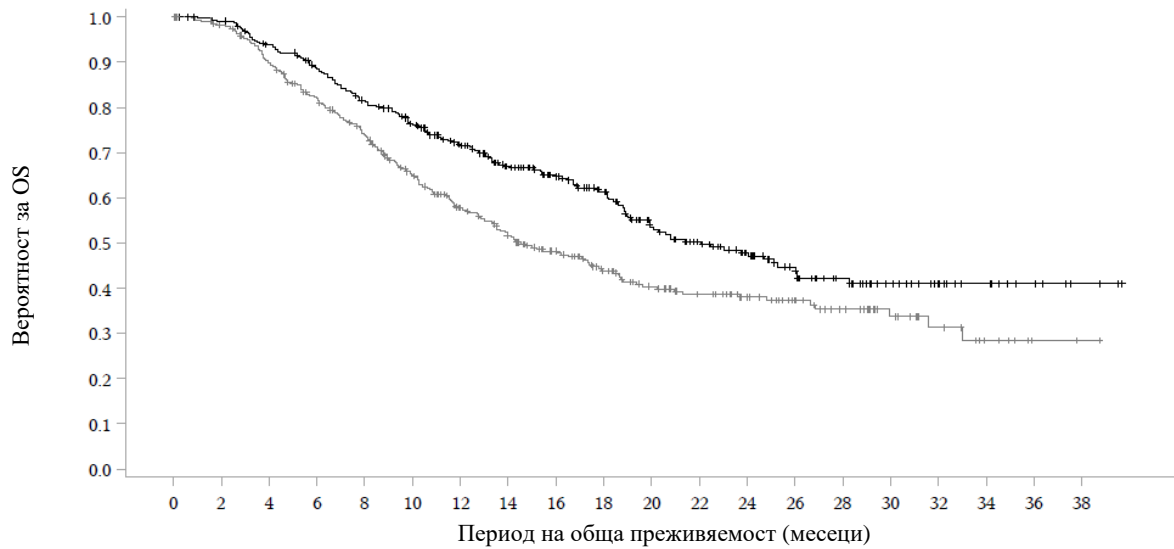
^в Анализите на PD-L1-отрицателната популация са били изследователски и не е извършвано официално тестване

^Г р-стойност, базирана на стратифициран log-rank

^д На базата на оценка от BICR според RECIST версия 1.1

^е Причините за цензуриране на PFS следват йерархията в последователен ред: липса на адекватна изходна оценка, начало на нова противоракова терапия, събитие след 2 или повече липсващи оценки, оттегляне на съгласие, липса на проследяване, липса на адекватна оценка на тумора след изходно ниво, продължаване без събитие

Фигура 3: Оценки по Карпан-Меиер за обща преживяемост (OS) по PD-L1 експресия (дата на заключване на базата данни - 19 януари 2020 г.) – Пълен набор за анализ

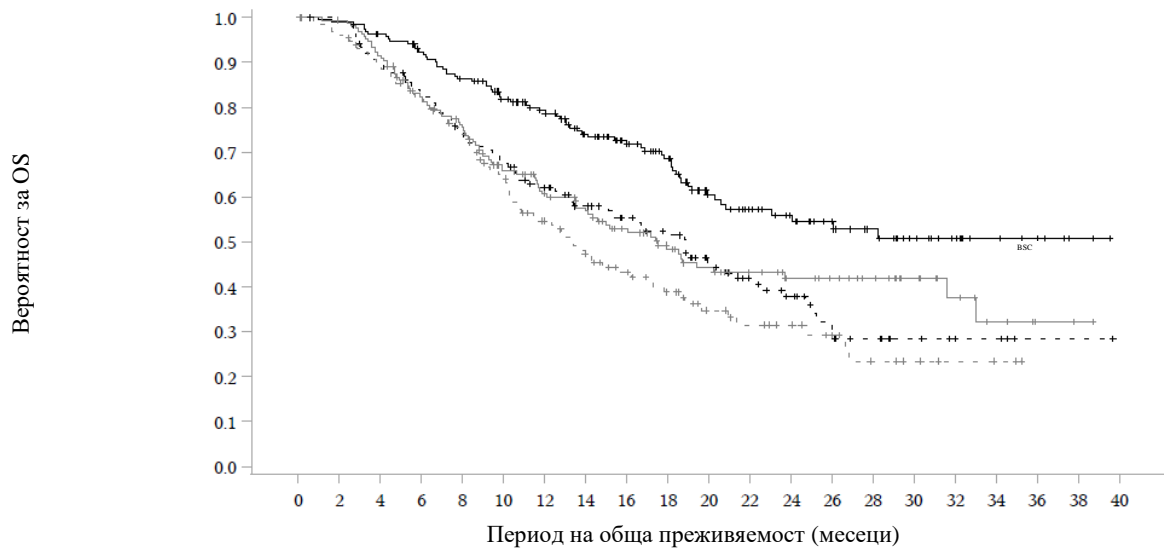


(n) с риск

Авелумаб+BSC:	350	342	318	296	269	245	214	183	162	141	102	86	69	52	38	26	19	12	7	3
BSC:	350	335	304	271	239	200	163	141	117	95	77	63	53	42	32	21	13	7	2	1

—+— Авелумаб +BSC - - - BSC

(A): Всички рандомизирани пациенти



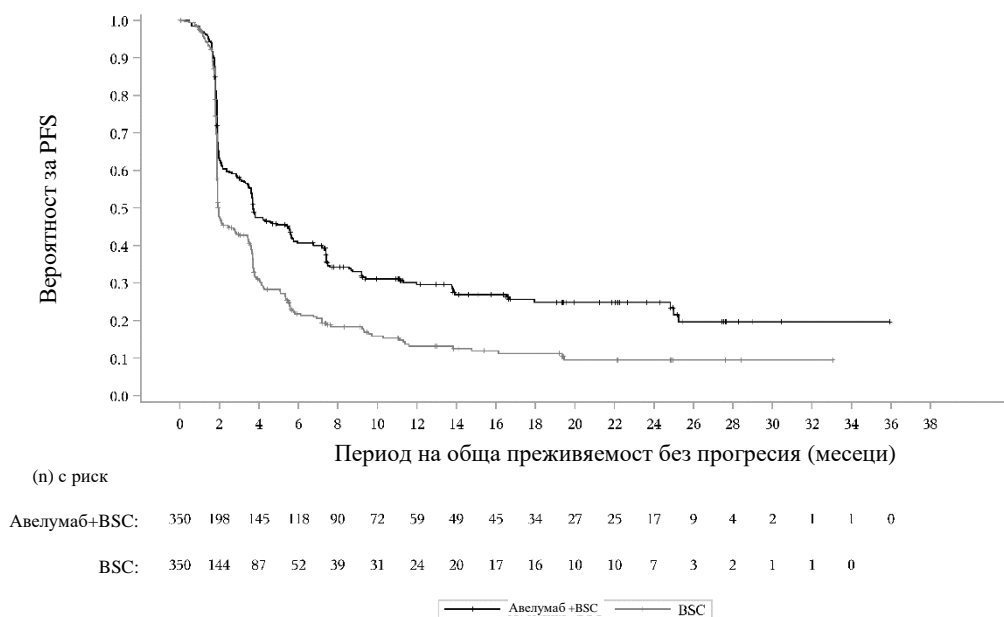
(n) с риск

Авелумаб+BSC (PD-L1-положителни):	189	185	177	167	154	139	126	107	94	81	57	49	40	32	25	18	13	8	6	2	0
Авелумаб+BSC(PD-L1-отрицателни):	139	137	123	112	99	91	78	68	60	54	39	32	25	17	12	7	5	4	1	1	0
BSC (PD-L1-положителни):	169	165	152	132	119	97	82	74	61	50	43	34	28	25	21	14	9	5	2	1	0
BSC (PD-L1-отрицателни):	131	126	114	103	91	77	60	50	41	33	23	19	16	12	7	5	3	2	0		

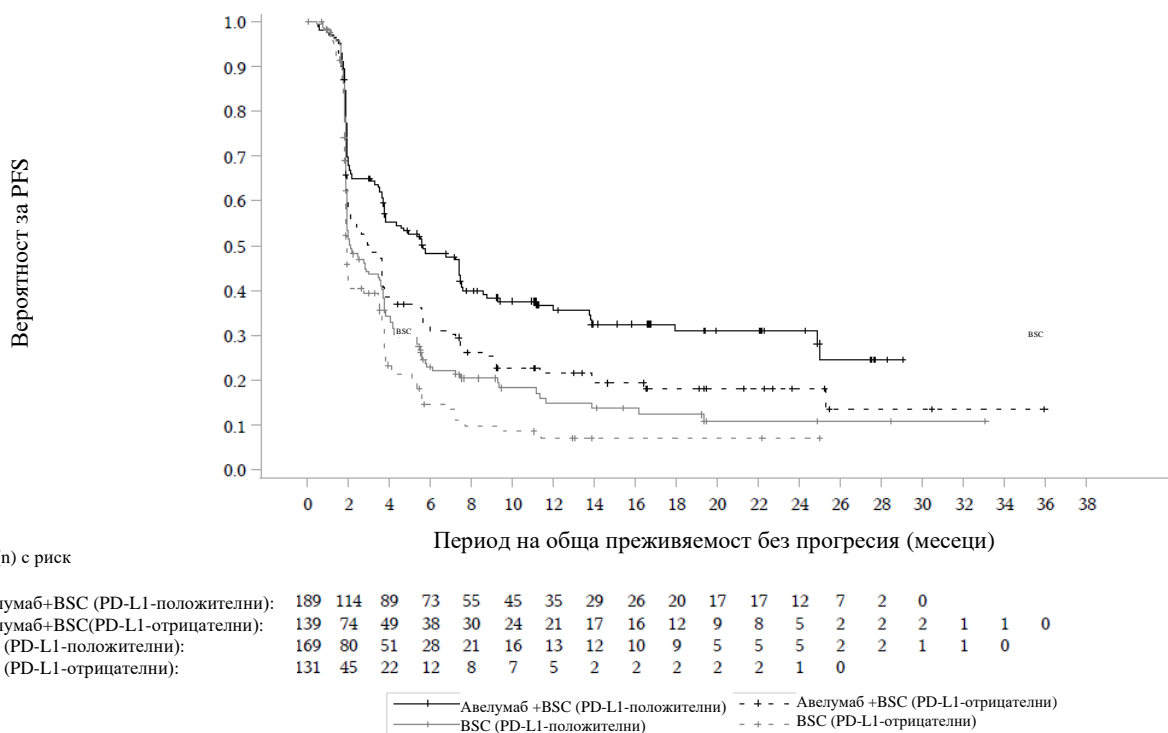
—+— Авелумаб +BSC (PD-L1-положителни) - - - Авелумаб +BSC (PD-L1-отрицателни)
 —+— BSC (PD-L1-положителни) - - - BSC (PD-L1-отрицателни)

(B): Пациенти по PD-L1 експресия

Фигура 4: Оценки по Карпан-Меиер за преживяемост без прогресия (PFS) по PD-L1 експресия на базата на оценка от BICR (RECIST v1.1) (дата на заключване на базата данни - 21 октомври 2019 г.) – Пълен набор за анализ



(А): Всички рандомизирани пациенти



(В): Пациенти по PD-L1 експресия

Бъбречно-клетъчен карцином (проучване В9991003)

Ефикасността и безопасността на авелумаб в комбинация с акситиниб са установени в проучване В9991003 - рандомизирано, многоцентрово, открито проучване на авелумаб в комбинация с акситиниб при 886 пациенти с нелекуван авансирал или метастатичен RCC със светлоклетъчна компонента.

Пациентите са включвани независимо от прогностичните рискови групи или туморната експресия на PD-L1 и е трябвало да имат най-малко една измерима лезия, както е определено от Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) версия 1.1, която не е била облъчвана преди това. Пациенти с предишна системна терапия, насочена към авансирал или метастатичен RCC; предишна системна имунотерапия с IL-2, IFN- α , анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-CTLA-4 антители, или с активни мозъчни метастази; активно автоимунно заболяване, което може да се влоши при прием на имуностимулиращи средства; анамнеза за други злокачествени заболявания в рамките на последните 5 години; органна трансплантация не са били подходящи за включване.

Рандомизирането е стратифицирано според статуса на общото състояние по скалата на Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 спрямо 1) и регион (САЩ спрямо Канада/Западна Европа спрямо останалата част от света). Пациентите са рандомизирани (1:1) в едно от следните рамена на лечение:

- Авелумаб 10 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 2 седмици, в комбинация с акситиниб 5 mg два пъти дневно перорално (N=442). При пациентите, които са понесли акситиниб 5 mg два пъти дневно, без свързани с акситиниб нежелани събития степен 2 или по-висока в продължение на 2 последователни седмици, дозата е можело да бъде повишена до 7 mg с последващо увеличаване след това до 10 mg два пъти дневно. Лечението с акситиниб е можело да се прекрати или дозата да се намали до 3 mg два пъти дневно с последващо намаляване до 2 mg два пъти дневно за овладяване на токсичността.
- Сунитиниб 50 mg веднъж дневно перорално в продължение на 4 седмици, последвано от 2 седмици почивка (N=444), до рентгенографски установена или клинична прогресия, или неприемлива токсичност.

Лечението с авелумаб и акситиниб е продължило до определена по RECIST версия 1.1 прогресия на заболяването чрез оценка от заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) или неприемлива токсичност. Приложението на авелумаб и акситиниб е било разрешено извън определената по RECIST прогресия на заболяването на базата на оценка на изследователя на съотношението полза/риск за пациента и клиничното състояние, включително статуса на общото състояние, клиничните симптоми, нежеланите събития и лабораторните данни. По-голямата част (n=160, 71,4%) от пациентите с прогресиращо заболяване са продължили лечението и с двата лекарствени продукта след прогресия. Оценка на туморния статус е направена на изходното ниво, след рандомизирането на 6-тата седмица, след това на всеки 6 седмици до 18-тия месец след рандомизирането и след това на всеки 12 седмици до документирана потвърдена прогресия на заболяването чрез BICR.

Първичните крайни точки за ефикасност са преживяемост без прогресия (PFS), оценена чрез BICR, като се използват RECIST версия 1.1 и обща преживяемост (OS) при първа линия на лечение на пациенти с авансирал RCC, които имат PD-L1-положителни тумори (PD-L1 ниво на експресия $\geq 1\%$). Ключовите вторични крайни точки са PFS на базата на оценка чрез BICR според RECIST версия 1.1 и OS, независимо от експресията на PD-L1. PD-L1 статусът е определен чрез имунохистохимия. Допълнителните вторични крайни точки включват обективен отговор (OR), време до отговор (TTR) и продължителност на отговора (DOR).

Характеристики на популацията по проучването: медиана на възрастта - 61 години (диапазон: 27,0 до 88,0), 38% от пациентите са били на възраст 65 години или повече, 75% са били мъже, 75% са били от европейската раса и статусът на общото състояние по ECOG е бил 0 (63%) или 1 (37%).

Разпределението на пациентите по рискови групи според Международния консорциум за бази данни за метастатичен бъбречно-клетъчен карцином (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database, IMDC) е било 21% с благоприятна прогноза, 62% с междинна прогноза и 16% с лоша прогноза. Разпределението на пациентите по рискови групи според Мемориал Слоун-Кетъринг раков център (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC) е било 22% благоприятна, 65% междинна и 11% лоша.

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 9 и на Фигура 5 на базата на датата на заключване на базата данни 28 януари 2019 г. При период на проследяване за OS с медиана 19 месеца, данните за OS са недостатъчни с 27% смъртни случаи. Наблюдаваният коефициент на риск (HR) по отношение на OS е 0,80 (95% ДИ: 0,616; 1,027) за авелумаб в комбинация с акситиниб, в сравнение със сунитиниб.

Таблица 9: Резултати за ефикасност от проучване B9991003 при пациентите, независимо от експресията на PD-L1

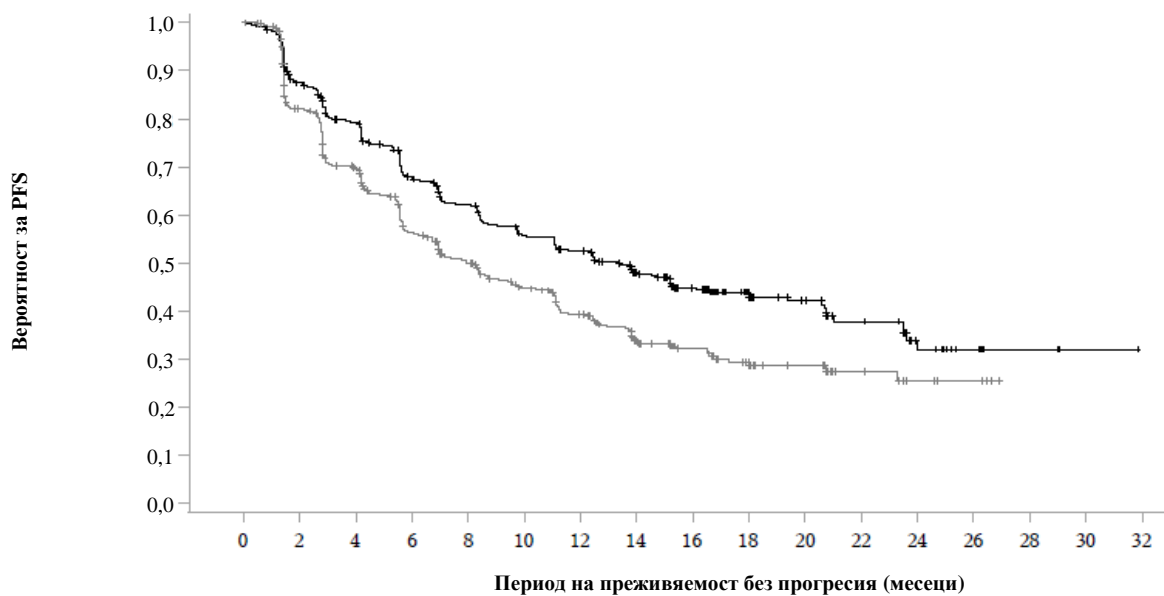
Крайни точки за ефикасност (Въз основа на оценката чрез BICR)	Авелумаб плюс акситиниб (N=442)	Сунитиниб (N=444)
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Събития (%)	229 (52)	258 (58)
Медиана в месеци (95% ДИ)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Коефициент на риск (95% ДИ) р-стойност*	0,69 (0,574; 0,825) < 0,0001	
Честота на 12-месечна PFS по К-М,(95% ДИ)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Честота на 18-месечна PFS по К-М,(95% ДИ)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
Потвърдена честота на обективен отговор (ORR)		
Честота на обективен отговор (ORR) n (%) (95% ДИ)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Пълен отговор (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Частичен отговор (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Време до отговор (TTR)		
Медиана, месеци (диапазон)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Продължителност на отговора (DOR)		
Медиана, месеци (95% ДИ)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: Заслепен независим централен преглед; ДИ: Доверителен интервал; К-М: Kaplan-Meier; NE: Не може да се оцени.

* 1-странна р-стойност на базата на стратифициран log-rank

** ДИ са получени чрез log-log преобразуване с обратно преобразуване до непреобразувана скала

Фигура 5: Оценки по Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия въз основа на оценка на пациентите чрез BICR, независимо от експресията на PD-L1



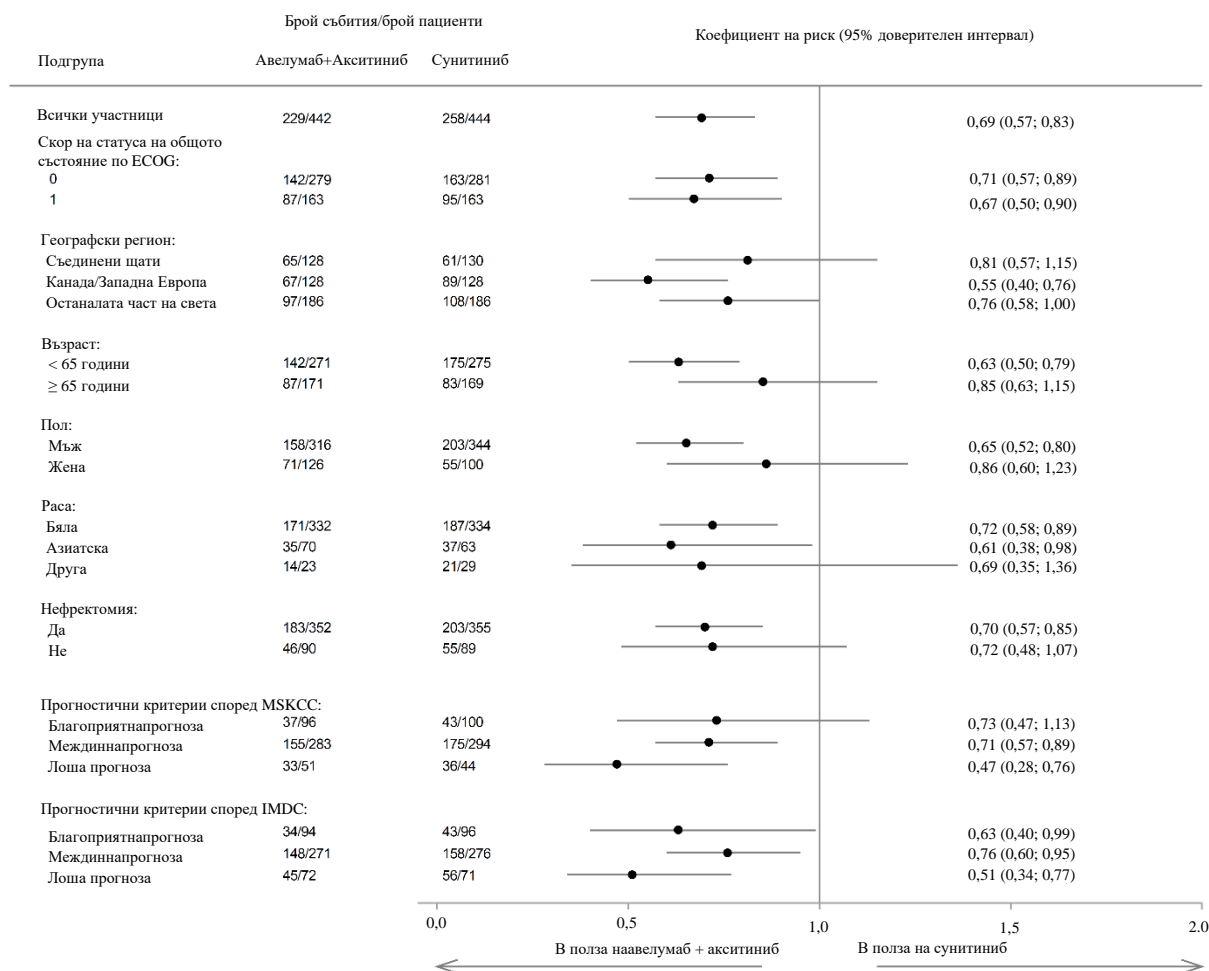
n (с риск)

Авелумаб + акситиниб:	442	362	317	264	238	209	194	146	114	79	56	35	18	10	3	1	0
Сунитиниб:	444	328	269	207	176	145	120	86	61	40	27	15	8	6	0		

—+— Авелумаб + акситиниб: (N=442, събития=229, медиана=13,3 месеца, 95% ДИ (11,1; 15,3))
 - - -+ - Сунитиниб: (N=444, събития=258, медиана=8,0 месеца, 95% ДИ (6,7; 9,8))

Подобрение на PFS е наблюдавано във всички предварително определени подгрупи.

Фигура 6: Диаграма на Forest на преживяемостта без прогресия на базата на оценка на пациентите чрез BICR, независимо от експресията на PD-L1



Педиатрична популация

Проучването MS100070-0306 е многоцентрово, отворено проучване фаза I/II за оценка на дозата, безопасността и поносимостта, антитуморното действие, фармакокинетиката и фармакодинамиката на авелумаб при педиатрични пациенти на възраст от раждането до под 18 години с рефрактерни или рецидивирани солидни тумори, включително тумори на централната нервна система (ЦНС) и лимфом, за които няма налична стандартна терапия или за които пациентът не е бил подходящ за съществуващата терапия.

Проучването е включвало 21 педиатрични пациенти с диапазон на възрастта от 3 до 17 години (11 пациенти на възраст ≤ 12 години и 10 пациенти на възраст > 12 години), получаващи или 10 mg/kg (N=6), или 20 mg/kg (N=15) авелумаб, приложен интравенозно на всеки 2 седмици до потвърдена прогресия, смърт или поява на неприемлива токсичност.

Основните туморни категории са били мекотъканинен/костен сарком (N=12), злокачествени образувания в ЦНС (N=8) и стомашно-чревен (СЧ) карцином (N=1).

В това проучване не е получен пълен отговор (CR) или частичен отговор (PR) според оценката по RECIST 1.1.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Bavencio във всички подгрупи на педиатричната популация при Мекел-клетъчен карцином, уротелен карцином и бъбречно-клетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на авелумаб е оценена с помощта на популяционен ФК подход за авелумаб като монотерапия и авелумаб, в комбинация с акситиниб.

Въз основа на популяционен ФК анализ за авелумаб като монотерапия и авелумаб в комбинация с акситиниб, няма очаквани клинично-значими разлики в експозицията на авелумаб между приложението на всеки 2 седмици при доза 800 mg или 10 mg/kg.

Разпределение

Очаква се авелумаб да се разпределя в системното кръвообращение и в по-малка степен в извънклетъчното пространство. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 4,72 l.

В съответствие с ограниченото извънсъдово разпределение, обемът на разпределение на авелумаб в стационарно състояние е малък. Както се очаква за едно антитяло, авелумаб не се свързва специфично с плазмените протеини.

Елиминиране

На базата на популяционен фармакокинетичен анализ на проби от 1 629 пациенти, стойността на общия системен клирънс (CL) е 0,59 l/ден. При допълнителен анализ е установено, че клирънсът на авелумаб намалява с времето: най-голямото средно максимално намаление (коефициент на вариация в % (% coefficient of variation) [CV%]) от изходната стойност при различните видове тумори е приблизително 32,1% (CV 36,2%).

Стационарни концентрации на авелумаб са достигнати след приблизително 4 до 6 седмици (2 до 3 цикъла) при многократно прилагане на 10 mg/kg на 2 седмици, като системното кумулиране е приблизително 1,25 пъти.

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) при препоръчителната доза е 6,1 дни на базата на популяционния ФК анализ.

Линейност/нелинейност

Експозицията на авелумаб се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 10 mg/kg до 20 mg/kg на 2 седмици.

Когато авелумаб 10 mg/kg е прилаган в комбинация с акситиниб 5 mg, съответните експозиции на авелумаб и акситиниб са били непроменени в сравнение с единичните средства. Не е имало данни, които предполагат клинично значима промяна на клирънса на авелумаб във времето при пациенти с авансирал RCC.

Специални популации

От данните от популяционен фармакокинетичен анализ се предполага, че няма разлика в общия системен клирънс на авелумаб на базата на възраст, пол, раса, PD-L1 статус, туморен товар, бъбречно увреждане или леко до умерено чернодробно увреждане.

Общият системен клирънс се увеличава с нарастване на телесното тегло. Експозицията в стационарно състояние е приблизително еднаква в широк диапазон на телесното тегло (30 до 204 kg) при нормализирано дозиране на базата на телесното тегло.

Бъбречно увреждане

Не са установени клинично значими различия в клирънса на авелумаб между пациенти с леко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация [glomerular filtration rate, GFR] 60 до 89 ml/min, креатининов клирънс по формулата на Cockcroft-Gault [Cockcroft-Gault Creatinine Clearance, CrCL]; n=623) и умерено бъбречно увреждане (GFR 30 до 59 ml/min, n=320) и пациенти с нормална бъбречна функция (GFR \geq 90 ml/min, n=671).

Авелумаб не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR 15 до 29 ml/min).

Чернодробно увреждане

При популационен ФК анализ не са установени клинично значими различия в клирънса на авелумаб между пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин \leq ГГН и АСАТ $>$ ГГН или билирубин 1 и 1,5 пъти ГГН, n=217) и пациенти с нормална чернодробна функция (билирубин и АСАТ \leq ГГН, n=1 388). Чернодробното увреждане е определено по критериите за чернодробна дисфункция на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI).

Авелумаб не е проучван при пациенти с умерено чернодробно увреждане (билирубин между 1,5 и 3 пъти ГГН) или тежко чернодробно увреждане (билирубин $>$ 3 пъти ГГН).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на авелумаб е оценена при 21 деца и юноши на възраст от 3 до 17 години в проучване MS100070-0306, получаващи или 10 mg/kg (N=6), или 20 mg/kg (N=15) авелумаб, приложен интравенозно на всеки 2 седмици до потвърдена прогресия, смърт или поява на неприемлива токсичност.

Педиатричните ФК параметри и съответните ФК профили за всички пациенти са оценени според дозироването и стратифицирани според телесното тегло.

Експозицията при педиатрични пациенти, получаващи 20 mg/kg авелумаб, е била сходна или по-висока от тази при възрастни, получаващи 10 mg/kg или 800 mg авелумаб. При педиатрични пациенти, получаващи 10 mg/kg авелумаб, експозицията е била по-ниска от тази при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци, при интравенозно приложение на дози 20, 60 или 140 mg/kg веднъж седмично в продължение на 1 месец и 3 месеца, последвано от 2-месечен период на възстановяване след 3-месечен период на прилагане. В главния и гръбначния мозък на мишки, лекувани с авелумаб \geq 20 mg/kg в продължение на 3 месеца, е наблюдавана периваскуларна инфилтрация на мононуклеарни клетки. Въпреки че няма ясна връзка между дозата и отговора, не може да се изключи, че тази находка е била свързана с лечението с авелумаб.

Не са провеждани проучвания с авелумаб за репродуктивна токсичност при животни. Смята се, че PD-1/PD-L1 пътят участва в запазването на поносимостта към фетуса по време на бременността. При модели на бременност при мишки е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава поносимостта към фетуса и води до увеличаване на случаите на загуба на фетус. Тези резултати показват потенциален риск от възможно увреждане на фетуса при приложение на авелумаб по време на бременност, включително по-висок процент аборти или мъртво раждане.

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенния потенциал или генотоксичността на авелумаб.

Не са провеждани проучвания с авелумаб за влиянието върху фертилитета. При 1-месечното и 3-месечните проучвания за токсичност при многократно прилагане при маймуни, не е имало забележими ефекти върху женските репродуктивни органи. Много от мъжките маймуни, използвани в тези проучвания, са били полово незрели и следователно не могат да бъдат направени категорични заключения относно ефектите върху мъжките репродуктивни органи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Ледена оцетна киселина
Полисорбат 20
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон:

3 години

След отваряне

От микробиологична гледна точка, веднъж отворен, лекарственият продукт трябва да се разрези и да се приложи веднага.

След приготвяне на инфузия

Химическата и физическата стабилност по време на употреба на разрежения разтвор е демонстрирана както следва:

Инфузионен разтвор	Съхранение при 2°C до 8°C, предпазен от светлина	Съхранение при 20°C до 25°C и стайно осветление
Инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	96 часа	72 часа
Инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%)	24 часа	24 часа

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, разреженият разтвор трябва да се влее веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение по време на употреба и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат във флакон (стъкло тип I) със запушалка от халобутилова гума и алуминиева обкатка, снабдена с пластмасово капаче, което се отстранява.

Вид опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Bavencio е съвместим със сакове от полиетилен, полипропилен и етилен-винил-ацетат, стъклени бутилки, инфузионни системи от поливинилхлорид и вградени филтри с полиетерсулфонови мембрани с размер на порите 0,2 микрометра.

Указания за работа

Трябва да се използват асептични техники за приготвяне на инфузионния разтвор.

- Флаконът трябва да се прегледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Bavencio е бистър, безцветен до бледожълт разтвор. Ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици, флаконът трябва да се изхвърли.
- Трябва да се използва инфузионен сак с подходящ обем (за предпочитане 250 ml), съдържащ или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%). Необходимият обем Bavencio трябва да се изтегли от флакона(ите) и да се прехвърли в инфузионния сак. Частично използваният или празен флакон трябва да се изхвърли.
- Разределеният разтвор трябва да се смеси чрез внимателно обръщане на сака, за да се избегне образуване на пяна или прекомерно разклащане на разтвора.
- Разтворът трябва да се огледа внимателно, за да се уверите, че е бистър, безцветен и без видими частици. Веднъж приготвен, разределеният разтвор трябва да се използва веднага.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата интравенозна система. Приложете инфузионния разтвор, като използвате стерилен, непирогенен, вграден в системата или допълнително поставен филтър 0,2 микрометра с ниско протеинно свързване, както е описано в точка 4.2.

След приложението на Bavencio, системата трябва да се промие или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%).

Не замразявайте или не разклащайте разределения разтвор. Ако интравенозните сакове са били поставени в хладилник, оставете разределеният разтвор в тях да достигне стайна температура преди употреба.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1214/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 23 юли 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Bavencio във всяка от държавите членки, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, условията на разпространение, както и всякакви други аспекти на програмата с Националния компетентен орган.

Обучителната програма е насочена към повишаване на осведомеността и предоставяне на информация относно признаците и симптомите на определени важни установени рискове при употребата на авелумаб, включително пневмонит, свързан с инфузията, хепатит, колит, панкреатит, миокардит, нарушения на щитовидната жлеза, надбъбречна недостатъчност, захарен диабет тип I, нефрит и бъбречна дисфункция, миозит, хипопитуитаризъм, увеит, синдром на синдром на Guillain-Barre и реакции, свързани с инфузията, както и как да бъдат овладени.

ПРУ ще гарантира, че във всички държави членки, където Bavencio се предлага на пазара, всички пациенти/полагащите грижи за тях, които се очаква да използват Bavencio, имат достъп до/получават следния обучителен пакет:

- Информационна брошура за пациента
- Сигнална карта на пациента

Обучителният материал за пациента трябва да съдържа:

- Листовка
- Информационна брошура за пациента
- Сигнална карта на пациента

Информационната брошура за пациента ще съдържа следните ключови елементи:

- Кратка въвеждаща информация за лекарственото средство и неговото предназначение
- Кратка въвеждаща информация за лечението с Bavencio
- Препоръка да се прави справка с листовката
- Информация, че авелумаб може да причини сериозни нежелани реакции по време на и след лечението, които трябва да бъдат лекувани незабавно, и предупреждаващо съобщение, за важността на това да са наясно с признаците и симптомите, докато получават авелумаб
- Напомняне за важността на това да се консултират с техния лекар, преди всяка промяна в лечението или в случай на нежелана реакция

Сигналната карта на пациента ще съдържа следната ключова информация:

- Кратка въвеждаща информация за авелумаб (показание и предназначение на това средство)
- Описание на основните признаци и симптоми, свързани със следните съображения за безопасност и напомняне за важността на това веднага да информират техния лекуващ лекар, ако се появят симптоми или ако симптомите продължават или се влошават:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързан панкреатит
 - Имуносвързан миокардит
 - Имуносвързани ендокринопатии (захарен диабет, нарушения на щитовидната жлеза, надбъбречна недостатъчност)
 - Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция
 - Други имуносвързани нежелани реакции, включително миозит, хипопитуитаризъм, увеит, миастения гравис/миастенен синдром и синдром на Guillain-Barre
 - Реакции, свързани с инфузията

- Предупреждаващо съобщение за пациентите за важността на това веднага да се консултират с техния лекар в случай, че се развие някой от изброените признаци и симптоми и за важността на това да не се опитват да се лекуват сами.
- Напомняне да носят Сигналната карта на пациента по всяко време и да я показват на всички медицински специалисти, които може да ги лекуват.
- Картата трябва също да напомня да се въведат данните за контакт на лекуващия лекар и да включва предупреждаващо съобщение за медицинските специалисти, които лекуват пациента по всяко време, включително в условия на спешност, че пациентът се лекува с Bavencio.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bavencio 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
авелумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg авелумаб.
Един флакон с 10 ml съдържа 200 mg авелумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, ледена оцетна киселина, полисорбат 20, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор.

200 mg/10 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1214/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Bavencio 20 mg/ml стерилен концентрат
авелумаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Bavencio 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор авелумаб (avelumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bavencio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bavencio
3. Как да използвате Bavencio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bavencio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bavencio и за какво се използва

Bavencio съдържа активното вещество авелумаб - моноклонално антитяло (вид протеин), което се прикрепва към специфична мишена в тялото, наречена PD-L1.

PD-L1 се намира върху повърхността на определени туморни клетки и помага за тяхната защита от имунната система (естествената защита на организма). Bavencio се свързва към PD-L1 и блокира този защитен ефект, като дава възможност имунната система да атакува туморните клетки.

Bavencio се използва при възрастни за лечение на:

- Меркел-клетъчен карцином, **рядък вид кожен рак**, когато е метастазирал (разпространил се е в други части на тялото).
- Уротелен карцином, **рак, който произлиза от пикочните пътища**, напреднал или метастазирал (разпространил се е извън пикочния мехур или в други части на тялото). Bavencio се използва като поддържащо лечение, ако туморът не е нарастнал след така наречената химиотерапия на базата на платина като първо лечение.
- Бъбречно-клетъчен карцином, **вид рак на бъбреците**, когато е напреднал (разпространил се е извън бъбреците или в други части на тялото).

При бъбречно-клетъчен рак, Bavencio трябва да се използва в комбинация с акситиниб.

Важно е да прочетете и листовката на лекарството, съдържащо акситиниб. Ако имате някакви въпроси относно акситиниб, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Bavencio

Не използвайте Bavencio

Ако сте алергични към авелумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Кръвни тестове и проверка на теглото

Вашият лекар ще проверява общото Ви здравословно състояние преди и по време на лечението с Bavencio.

По време на лечението ще Ви бъдат правени кръвни тестове и Вашият лекар ще проследява теглото Ви преди и по време на лечението.

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Bavencio:

Това лекарство може да причини нежелани реакции (вижте точка 4). Моля, вземете под внимание, че тези симптоми понякога закъсняват и могат да се развият след последната Ви доза. Ако страдате от някой от тези симптоми, трябва да **потърсите спешна медицинска помощ**:

- реакции, свързани с инфузията;
- проблеми, които се дължат на възпаление на белите дробове (пневмонит);
- възпаление на черния дроб (хепатит) или други чернодробни проблеми;
- възпаление на червата (колит), диария (воднисти, кашави или меки изпражнения) или повече изхождания от обичайното;
- възпаление на панкреаса (панкреатит);
- възпаление на сърцето (миокардит);
- проблеми с жлезите, произвеждащи хормони (щитовидната, надбъбречната и хипофизната жлези), които могат да повлияят начинът, по който те работят;
- диабет тип 1, включително сериозно, понякога животозастрашаващо състояние, дължащо се на повишена киселинност на кръвта, причинена от диабета (диабетна кетоацидоза);
- проблеми с бъбреците;
- възпалението на мускулите (миозит);
- проблеми, които се дължат на възпаление на белите дробове, кожата, очите и/или лимфните възли (саркоидоза).

Ако имате някои от тези симптоми, когато приемате Bavencio **не се опитвайте** да ги лекувате сами с други лекарства. Вашият лекар може

- да Ви даде други лекарства, за да предотврати усложнения и да намали симптомите Ви,
- да отложи приложението на следващата доза Bavencio,
- или да спре напълно лечението Ви с Bavencio.

Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Bavencio:

- ако имате автоимунно заболяване (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки);
- ако имате инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) или синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН);
- ако някога сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително инфекция с вируса на хепатит В или хепатит С;
- ако получавате лекарства за потискане на имунната система;
- ако имате трансплантиран орган.

Bavencio действа върху имунната система. Може да причини възпаление в различни части на тялото. Рискът от такива нежелани ефекти може да е по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки). Може също така да имате чести обостряния на автоимунното заболяване, които в повечето случаи са леки.

Деца и юноши

Bavencio не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Bavencio

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност

Bavencio може да навреди на плода. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате Bavencio, ако сте бременна, освен ако не Ви е препоръчано изрично от Вашият лекар.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективни противозачатъчни средства (контрацептиви), докато се лекувате с Bavencio и в продължение на поне 1 месец след последната Ви доза.

Кърмене

Ако кърмите, информирайте Вашия лекар.

Не кърмете, докато Ви прилагат Bavencio и в продължение на поне 1 месец след последната Ви доза.

Не е известно дали Bavencio преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте или не работете с машини след като Ви е бил приложен Bavencio, ако не се чувствате достатъчно добре. Умората е много честа нежелана реакция на Bavencio и може да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Bavencio има ниско съдържание на натрий

Bavencio съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Bavencio

Bavencio ще Ви бъде прилаган в болнично заведение или клиника, под наблюдението на опитен лекар.

Какво количество Bavencio ще Ви бъде прилагано

Препоръчителната доза на авелумаб е 800 mg на всеки 2 седмици. Вашият лекар ще реши от колко инфузии имате нужда.

Как ще Ви бъде прилаган Bavencio

Bavencio ще Ви бъде прилаган като инфузия (система) във вена (интравенозно) в продължение на 1 час. Преди употреба Bavencio ще бъде добавен в инфузионен сак, съдържащ разтвор на натриев хлорид.

Преди да Ви бъде приложен Bavencio

Най-малко при първите 4 инфузии, ще получите парацетамол и антихистамин, преди да Ви бъде приложен Bavencio, които ще спомогнат за предотвратяване на възможни нежелани реакции, свързани с инфузията. В зависимост от това как организмът Ви се повлиява от лечението, Вашият лекар може да реши да продължи да Ви дава тези лекарства преди всяка инфузия с Bavencio.

Ако сте пропуснали една доза Bavencio

Много е важно за Вас да спазвате всички назначени часове за прилагане на Bavencio. Ако пропуснете един час, попитайте Вашия лекар, кога да си запишете час за следваща доза.

Ако сте спрели приложението на Bavencio

Не спирайте лечението с Bavencio, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Спирането на Вашето лечение може да прекрати ефекта на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои нежелани реакции може да възникнат седмици или месеци след последната Ви доза.

Bavencio действа върху имунната Ви система и може да причини възпаление в части от Вашето тяло (вижте точка 2). Възпалението може да причини сериозно увреждане на Вашето тяло, а някои възпалителни заболявания може да доведат до смърт и да се нуждаят от лечение или спиране на лечението с Bavencio.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако имате възпаление в някоя част от Вашето тяло или ако имате някои от следните признаци или симптоми, или ако те се влошат.

- Признаци на реакции, свързани с инфузията, като **недостиг на въздух или хриптене, студени тръпки или треперене, обрив с надигнати пъпки или петна по кожата, зачервяване, ниско кръвно налягане**(замаяност, умора, гадене), **повишена температура, болка в гърба и коремна болка**. Това е много често срещано.
- Признаците на възпаление на жлези, произвеждащи хормони (които могат да повлияят начина, по който функционират жлезите), могат да включват **силна умора, ускорен пулс, увеличено изпотяване, промени в настроението или поведението**, като раздразнителност или лесно забравяне, **чувство на студ, много ниско кръвно налягане** (прималяване, замаяност, умора, гадене), **промяна в теллото или главоболие**. Това се среща много често при възпаление на щитовидната жлеза, често при възпаление на надбъбречната жлеза и нечесто при възпаление на хипофизната жлеза.
- Признаците на възпаление на белите дробове (пневмонит) могат да бъдат **затруднено дишане** или **кашлица**. Това е често срещано.
- Признаците на възпаление на червата (колит) могат да включват **диария** (воднисти изпражнения) или **повече изхождания от обичайното, кръв в изпражненията или тъмни, катранени, лепкави изпражнения**, или **тежка стомашна (коремна) болка** или **чувствителност**. Това е често срещано.
- Признаците на чернодробни проблеми, включително възпаление на черния дроб (хепатит) могат да включват **пожълтяване на кожата**(жълтеница) или на **бялото на очите, тежко гадене или повръщане, болка в дясно от областта на стомаха** (корема), **замаяност, тъмна урина** (с цвят на чай), **кървене или по-лесно образуване на синини от обичайното, по-малко чувство на глад от обичайното, умора** или **резултати от изследвания на чернодробната функция, които са извън нормата**. Това е често срещано.
- Признаците на възпаление на панкреаса (панкреатит) могат да включват **коремна болка, гадене и повръщане**. Това се среща нечесто.

- Признаците на възпаление на сърцето (миокардит) могат да включват **проблеми с дишането, замаяност или примаяване, повишена температура, болка и тежест в гръдния кош или грипоподобни симптоми**. Това се среща нечесто.
- Признаците на диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза, могат да включват **повишено чувство на глад или жажда от обичайното, нужда от по-често уриниране, загуба на тегло и чувство на умора, обърканост, сладникав дъх или дъх с аромат на плодове, повдигане или прилошаване, болка в корема, дълбоко или учестено дишане**. Това се не среща често.
- Признаците на възпаление на бъбреците могат да включват **резултати от изследванията на бъбречната функция извън нормата, по-малко уриниране от обичайното, кръв в урината или подуване на глезените**. Това се среща нечесто.
- Признаците на възпаление на мускулите (миозит) могат да включват **болка в мускулите или слабост**. Това се среща нечесто.
- Признаците на възпаление, свързани с **натрупване на възпалителни клетки** в различни органи и тъкани, най-често белите дробове (саркоидоза). Това се среща нечесто.

Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства.

Други нежелани реакции

Някои нежелани реакции може да нямат симптоми и да може да бъдат открити само чрез кръвни тестове.

Следващите нежелани реакции са били съобщени в клинични изпитвания с авелумаб, прилаган самостоятелно:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Намален брой на червените кръвни клетки
- Гадене, редки изпражнения, запек, повръщане
- Болка в корема, болка в гърба, болка в ставите
- Кашлица, задух
- Чувство на умора и слабост
- Повишена температура
- Подуване на ръцете, ходилата или краката
- Загуба на тегло, намалено чувство на глад

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Намален брой на вид бели кръвни клетки (лимфоцити)
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта
- Повишаване на кръвното налягане
- Ниско ниво на натрий
- Главоболие, замаяност
- Чувство на студ
- Сухота в устата
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- Повишени нива на панкреатичните ензими в кръвта
- Кожен обрив, сърбеж
- Болка в мускулите
- Грипоподобно заболяване (включително чувство на повишена температура, болки в мускулите)

- Изтръпване, мравучкане, слабост, чувство на парене в ръцете или краката

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Зачервяване на кожата
- Запушване на червата
- Червени, сърбящи, люспести петна по кожата, суха кожа
- Понижаване на кръвното налягане
- Повишено ниво на определен ензим в кръвта, което се наблюдава при увреждане на мускулна тъкан
- Повишен брой на един вид бели кръвни клетки (еозинофили)
- Възпаление на ставите (ревматоиден артрит)
- Миастения гравис, миастенен синдром – заболяване, което може да причини мускулна слабост

Редки (могат да засегнат не повече от 1 на 1 000 души)

- Възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема

Други нежелани реакции, които са съобщени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)
- Цьолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)

Следните нежелани реакции са съобщени в клинични изпитвания при приложение на авелумаб в комбинация с акситиниб:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Воднисти изпращения, гадене, запек, повръщане
- Повишаване на кръвното налягане
- Чувство на умора и слабост
- Дрезгав глас, кашлица, задух
- Намалено чувство на глад, загуба на тегло
- Главоболие, замаяност
- Болка в ставите, болка в гърба, коремна болка, болка в мускулите
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- Чувство на студ
- Кожен обрив, сърбеж
- Повишена температура

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Червени, сърбящи, люспести петна по кожата, подобен на акне обрив
- Подуване на ръцете, ходилата или краката
- Сухота в устата
- Повишени нива на панкреатичните ензими в кръвта
- Намалена бъбречна функция
- Намален брой на червените кръвни клетки
- Понижаване на кръвното налягане
- Повишени нива на глюкоза в кръвта
- Грипоподобно заболяване (включително чувство на повишена температура, болки в мускулите)
- Повишено ниво на определен ензим в кръвта, което се наблюдава при увреждане на мускулна тъкан

- Намален брой на тромбоцитите в кръвта
- Изтръпване, мравучкане, слабост, чувство на парене в ръцете или краката
- Зачервяване на кожата

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Намален брой на един вид бели кръвни клетки (лимфоцити)
- Повишен брой на един вид бели кръвни клетки (еозинофили)
- Запушване на червата
- Миастения гравис, миастенен синдром – заболяване, което може да причини мускулна слабост

Други нежелани реакции, които са съобщени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Липса или намаляване на храносмилателните ензими, произведени от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)
- Цьолиакция (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bavencio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след “Годен до:/EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не съхранявайте неизползваната част от концентрата или разредения разтвор за повторна употреба.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Bavencio

Активно вещество: авелумаб.

Един флакон с 10 ml съдържа 200 mg авелумаб. Всеки милилитър от концентрата съдържа 20 mg авелумаб.

Други съставки: манитол, ледена оцетна киселина, полисорбат 20, натриев хидроксид, вода за инжекции (вижте точка 2 "Bavencio има ниско съдържание на натрий").

Как изглежда Bavencio и какво съдържа опаковката

Bavencio е бистър, безцветен до бледожълт концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Вид опаковка: 1 стъклен флакон в картонена опаковка.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за работа

Приготвяне и приложение

Трябва да се използват асептични техники за приготвяне на инфузионния разтвор.

- Флаконът трябва да се прегледа визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Bavencio е бистър, безцветен до бледожълт разтвор. Ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици, флаконът трябва да се изхвърли.
- Трябва да се използва инфузионен сак с подходящ обем (за предпочитане 250 ml), съдържащ или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%). Необходимият обем Bavencio трябва да се изтегли от флакона(ите) и да се прехвърли в инфузионния сак. Частично използваният или празен флакон трябва да се изхвърли.
- Разреденият разтвор трябва да се смеси чрез внимателно обръщане на сака, за да се избегне образуване на пяна или прекомерно разклащане на разтвора.
- Разтворът трябва да се огледа внимателно, за да се уверите, че е бистър, безцветен и без видими частици. Веднъж приготвен, разреденият разтвор трябва да се използва веднага.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата интравенозна система. Направете инфузията, като използвате стерилен, непирогенен, вграден в системата или допълнително поставен филтър 0,2 микрометра с ниско протеинно свързване.

След приложението на Bavencio, системата трябва да се промие или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%).

Не замразявайте или не разклащайте разредения разтвор. Ако интравенозните сакове са били поставени в хладилник, оставете разреденият разтвор в тях да достигне стайна температура преди употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.