

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 270 и 330 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).

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 е 10 mg/kg телесно тегло, 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. Пациентите с рентгенологично установена прогресия на заболяването, несвързана със значимо клинично влошаване, определено като липса на нови или влошаващи се симптоми, липса на промяна в общото състояние в продължение на повече от две седмици и липса на необходимост от спасителна терапия, могат да продължат лечението.

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	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
Ендокринопатии (хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност, хипергликемия)	Ендокринопатии степен 3 или 4	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1

Нежелана реакция, свързана с лечението	Тежест*	Промяна в лечението
Нефрит и бъбречна дисфункция	Нива на серумния креатинин повисоки от 1,5 и до 6 пъти ГГН	Временно преустановете до подобрене на нежеланите реакции до степен 0-1
	Нива на серумния креатинин повисоки от 6 пъти ГГН	Преустановете лечението окончателно
Други имуносвързани нежелани реакции (включително миокардит, миозит, хипопитуитаризъм, увеит, 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 имуно-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)

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.

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

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.

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).

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 (хипотиреозизъм/хипертиреозизъм)

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. Хипотиреозизъмът следва да се контролира със заместителна терапия, а хипертиреозизъмът с антитиреоиден 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 периодично 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: миокардит, включително случаи с летален изход, миозит, хипопитуитаризъм, увеит 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).

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 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.

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 най-често се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след започване на подходяща медицинска терапия или спиране на авелумаб (вж. “Описание на избрани нежелани реакции” по-долу).

Безопасността на авелумаб е оценена при 1 738 пациенти със солидни тумори, включително метастатичен МСС, получаващи авелумаб 10 mg/kg на 2 седмици в клинични проучвания. При тази популация пациенти, най-честите нежелани реакции при приложение на авелумаб са умора (32,4%), гадене (25,1%), диария (18,9%), намален апетит (18,4%), запек (18,4%), реакции, свързани с инфузията (17,1%), намаляване на телното (16,6%) и повръщане (16,2%)

Най-честите нежелани реакция степен ≥ 3 са анемия (6,0%), диспнея (3,9%) и коремна болка (3,0%). Сериозните нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции и реакция, свързана с инфузията (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 2 са представени нежелани реакции, съобщени при 88 пациенти с метастатичен МСС, лекувани с авелумаб 10 mg/kg, и нежелани реакции, съобщени при 1 650 пациенти в едно проучване фаза I при други солидни тумори.

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 в клинично проучване EMR100070-003 и нежелани реакции от едно проучване фаза I (EMR100070-001) при други солидни тумори.

Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия
Чести	Лимфопения
Нечести	Тромбоцитопения, еозинофилия [§]
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност към лекарства, анафилактична реакция на свръхчувствителност, свръхчувствителност тип I
Нарушения на ендокринната система	
Чести	Хипотиреозидизъм*
Нечести	Надбъбречна недостатъчност*, хипертиреозидизъм*, тиреозит*, автоимунен тиреозит*, остра адренкортикална недостатъчност*, автоимунен хипотиреозидизъм*, хипопитуитаризъм*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит
Нечести	Захарен диабет*, захарен диабет тип 1*
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност, периферна невропатия

Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нечести	Синдром на Guillain-Barre*
Нарушения на очите	
Нечести	Увеит*
Сърдечни нарушения	
Редки	Миокардит*
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония, хипотония
Нечести	Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Кашлица, задух
Чести	Пневмонит*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, диария, запек, повръщане, коремна болка
Чести	Сухота в устата
Нечести	Колит*, автоимунен колит*, ентероколит*, илеус
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Автоимунен хепатит*, остра чернодробна недостатъчност*, чернодробна недостатъчност*, хепатит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив*, сърбеж*, макуло-папулозен обрив*, сухота на кожата
Нечести	Обрив със сърбеж*, еритем*, генерализиран обрив*, псориазис*, еритематозен обрив*, макуларен обрив*, папулозен обрив*, ексфолиативен дерматит*, мултиформен еритем*, пемфигоид*, генерализиран сърбеж*, екзема, дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Болка в гърба, артралгия
Чести	Миалгия
Нечести	Миозит*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Тубулоинтерстициален нефрит*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, повишена температура, периферен оток
Чести	Астения, студени тръпки, грипоподобно заболяване
Нечести	Синдром на системен възпалителен отговор*
Изследвания	
Много чести	Намаляване на теглото
Чести	Повишени нива на гама-глутамилтрансферазата, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на амилаза, повишени нива на липаза, повишени нива на креатинин
Нечести	Повишени нива на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)*, повишени нива на аспартат аминотрансфераза (АСАТ)*, повишени нива на креатин фосфокиназа в кръвта*, повишени нива на трансaminaзите*.
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Много чести	Реакция, свързана с инфузията

*Имуносвързани нежелани реакции на базата на медицински преглед.

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

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следващите имуносвързани нежелани реакции са на базата на 1 650 пациенти в клиничното проучване фаза I EMR100070-001 при други солидни тумори и 88 пациенти в проучване EMR100070-003, които са получили авелумаб (вж. точка 5.1).

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

Имуносвързан пневмонит

Общо във всички клинични проучвания, 1,2% (21/1 738) от пациентите са развили имуносвързан пневмонит. От тях е имало 1 (0,1%) пациент с летален изход, 1 (0,1%) пациент с имуносвързан пневмонит степен 4 и 5 (0,3%) пациенти с имуносвързан пневмонит степен 3.

Средно, времето до поява на имуносвързан пневмонит е 2,5 месеца (интервал: 3 дни до 11 месеца). Средната продължителност е 7 седмици (интервал: 4 дни до повече от 4 месеца).

Лечението с авелумаб е прекратено при 0,3% (6/1 738) от пациентите поради имуносвързан пневмонит. Всичките 21 пациенти с имуносвързан пневмонит са лекувани с кортикостероиди и 17 (81%) от тези 21 пациенти са лекувани с високи дози кортикостероиди в продължение на период със средна продължителност 8 дни (интервал: 1 ден до 2,3 месеца). Имуносвързаният пневмонит е отшумял при 12 (57%) от тези 21 пациенти към датата на заключване на базата данни.

Имуносвързан хепатит

Общо във всички клинични проучвания, 0,9% (16/1 738) от пациентите са развили имуносвързан хепатит. От тях е имало 2-ма (0,1%) пациенти с летален изход и 11 (0,6%) пациенти с имуносвързан хепатит степен 3.

Средно, времето до поява на имуносвързан хепатит е 3,2 месеца (интервал: 1 седмица до 15 месеца). Средната продължителност е 2,5 месеца (интервал: 1 ден до повече от 7,4 месеца).

Лечението с авелумаб е прекратено при 0,5% (9/1 738) от пациентите поради имуносвързан хепатит. Всичките 16 пациенти с имуносвързан хепатит са лекувани с кортикостероиди и 15 (94%) от 16-те пациенти са получавали високи дози кортикостероиди в продължение на период със средна продължителност 14 дни (интервал: 1 ден до 2,5 месеца). Имуносвързаният хепатит е отшумял при 9 (56%) от 16-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

Имуносвързан колит

Общо във всички клинични проучвания, 1,5% (26/1 738) от пациентите са развили имуносвързан колит. От тях е имало 7 (0,4%) пациенти с имуносвързан колит степен 3.

Средно, времето до поява на имуносвързан колит е 2,1 месеца (интервал: 2 дни до 11 месеца). Средната продължителност е 6 седмици (интервал: 1 ден до повече от 14 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,5% (9/1 738) от пациентите поради имуносвързан колит. Всичките 26 пациенти с имуносвързан колит са лекувани с кортикостероиди и 15 (58%) от 26-те пациенти са получавали високи дози кортикостероиди в продължение на период със средна продължителност от 19 дни (интервал: 1 ден до 2,3 месеца). Имуносвързаният колит е отшумял при 18 (70%) от 26-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

Имуносвързани ендокринопатии

Нарушения на щитовидната жлеза

Общо във всички клинични проучвания, 6% (98/1 738) от пациентите са развили имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза, от които 90 (5%) пациенти с хипотиреоидизъм, 7 (0,4%) с хипертиреоидизъм и 4 (0,2%) с тиреоидит. От тях 3-ма (0,2%) пациенти са имали имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза степен 3.

Средно, времето до поява на нарушения на щитовидната жлеза е 2,8 месеца (интервал: 2 седмица до 13 месеца). Средната продължителност не може да се оцени (интервал: 1 ден до повече от 26 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,1% (2/1 738) от пациентите поради имуносвързани нарушения на щитовидната жлеза. Нарушенията на щитовидната жлеза са отшумели при 7 (7%) от 98-те пациенти към датата на заключване на базата данни.

Надбъбречна недостатъчност

Общо във всички клинични проучвания, 0,5% (8/1 738) от пациентите са развили имуносвързана надбъбречна недостатъчност. От тях е имало 1 (0,1%) пациент със степен 3.

Средно, времето до поява на имуносвързана надбъбречна недостатъчност е 2,5 месеца (интервал: 1 ден до 8 месеца). Средната продължителност не може да се оцени (интервал: 2 дни до повече от 6 месеца).

Лечението с авелумаб е преустановено при 0,1% (2/1 738) от пациентите поради имуносвързана надбъбречна недостатъчност. Всичките 8 пациенти с имуносвързана надбъбречна недостатъчност са лекувани с кортикостероиди, 4-ма (50%) от 8-те пациенти са получавали високи дози системни кортикостероиди (преднизон \geq 40 mg или негов еквивалент), последвано от постепенно намаляване на дозата в продължение на интервал от време със средна продължителност 1 ден (интервал: 1 ден до 24 дни). Надбъбречната недостатъчност е отшумяла при 1 пациент на лечение с кортикостероиди към датата на заключване на базата данни.

Захарен диабет тип 1

Захарен диабет тип I без алтернативна етиология е възникнал при 0,1% (2/1 738) от пациентите, включително две реакции степен 3, които са довели до окончателно преустановяване на лечението с авелумаб.

Имуносвързан нефрит и бъбречна недостатъчност

Имуносвързан нефрит е възникнал при 0,1% (1/1 738) от пациентите, получаващи авелумаб, като това е довело до окончателно преустановяване на лечението с авелумаб.

Имуногенност

От 1 738 пациенти, лекувани с авелумаб 10 mg/kg като интравенозна инфузия на 2 седмици, 1 627 са оценени за антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA), възникнали в хода на лечението и 96 (5,9%) са с положителен резултат от теста. При ADA положителни пациенти може да има повишен риск от реакции, свързани с инфузията (приблизително 40% и 25% съответно при пациенти, които някога са били ADA положителни и пациенти, които никога не са били ADA положителни). На база на наличните данни, включително ниската честота на имуногенност, влиянието на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността и безопасността е неизяснено, а влиянието на неутрализиращите антитела (nAb) е неизвестно.

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: L01XC31.

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 антитяло-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 проучването EMR100070-003 в две части. Част А е многоцентрово проучване с едно рамо, проведено 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 аутоимунно заболяване 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 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.

В Част А 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) и преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS).

В Част А актуализиран анализ за ефикасност е проведен при всичките 88 пациенти след проследяване минимум 24 месеца. Пациентите са получили средно 7 дози авелумаб (интервал: 1 доза до 72 дози), а средната продължителност на лечение е 17 седмици (интервал: 2 седмици до 158 седмици).

От 88-те пациенти 65 (74%) са мъже, средната възраст е 73 години (интервал 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 3 обобщава крайните точки за ефикасност при пациенти, получаващи препоръчителна доза авелумаб в проучване EMR100070-003, Част А, актуализирани с проследяване минимум 24 месеца.

Таблица 3: 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)	NR (18, не може да се оцени) 2,8; 31,8+ 93% (75, 98) 71% (51, 85) 67% (46, 81)
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)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29, 50) 29% (19, 39) 26% (16, 36)

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; NR: Не е постигнато; “+” означава цензурирана стойност

* Данни за ефикасност, актуализирани с проследяване минимум 24 месеца (дата на заключване на базата данни 26 септември 2017 г.)

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

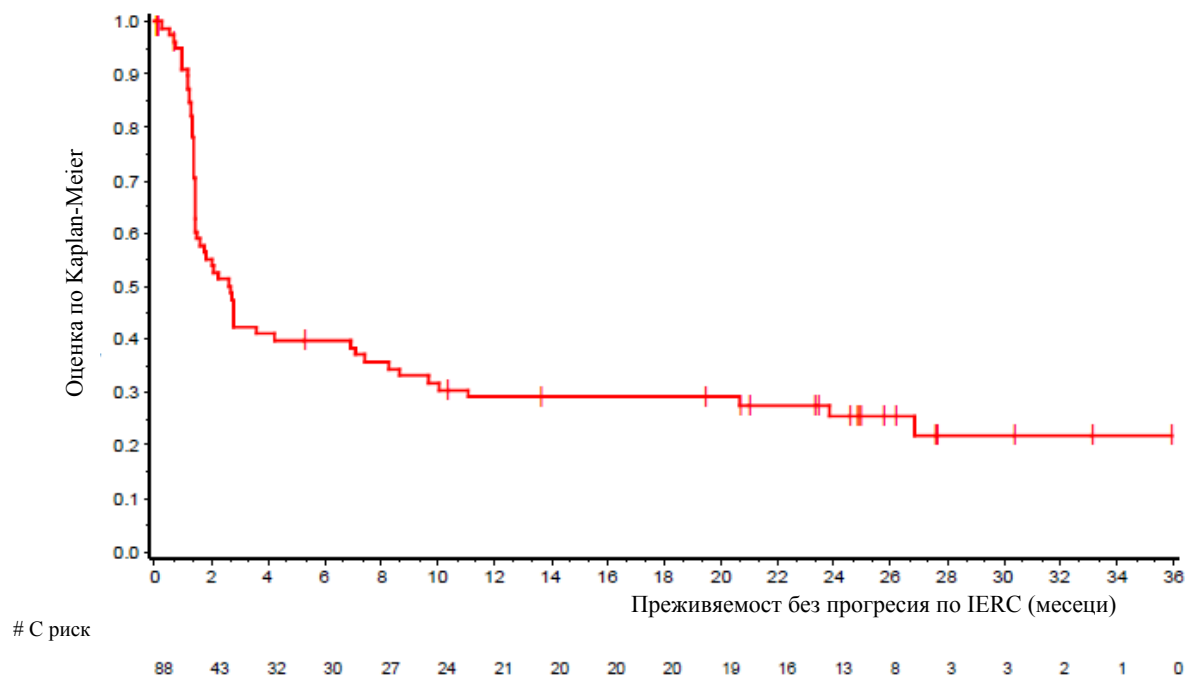
^a На базата на броя на пациентите с потвърден отговор (пълен [CR] или частичен [PR])

Средната продължителност до поява на отговор е 6 седмици (интервал: 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.

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

Фигура 1: Актуализирани оценки по Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) съгласно RECIST версия 1,1; IERC (Част А, проследяване минимум 24 месеца)

Оценка на преживяемостта след лечение с конкретния продукт (N=88)



Туморните проби са оценени за експресия на PD-L1 в туморни клетки и за Merkel-клетъчен полиомавирус (Merkel cell polyomavirus, MCV) с помощта на изследователски имунохистохимичен (ИХХ) анализ. В Таблица 4 са обобщени PD-L1 експресията и MCV статуса на пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част А).

Таблица 4: Честота на обективен отговор според PD-L1 експресията и MCV туморния статус при пациенти с метастатичен МСС в проучване EMR100070-003 (Част А)

	Авелумаб ORR (95% ДИ)
PD-L1 експресия при гранична стойност 1%	N=74 ^a
Позитивна (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Негативна (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
PD-L1 експресия при гранична стойност 5%	N=74 ^a
Позитивна (n=19)	57,9% (33,5; 79,7)
Негативна (n=55)	23,6% (13,2; 37,0)
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
^a Въз основа на данни от оценени пациенти за PD-L1

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

Клиничната приложимост на PD-L1 като предсказващ биомаркер при МСС не е установена.

В Част Б, 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).

Предварително зададеният междинен анализ в Част Б включва 39 пациенти, които са получили поне една доза авелумаб, и 29 пациенти с проследяване минимум 13 седмици към датата на заключване на базата данни (дата на заключване на базата данни 24 март 2017 г.).

От 39-те пациенти 30 (77%) са мъже, медианата на възрастта е 75 години (диапазон: 47 до 88 години), 33 (85%) са от бялата раса, а 31 (79%) и 8 (21%) са със статус на общото състояние по ECOG съответно 0 и 1. Крайните точки за ефикасност се базират на 29 пациенти с 13-седмично проследяване. Честотата на обективен отговор (ORR) е 62,1% (95% ДИ: 42,3; 79,3) с докладван пълен отговор при 4 (14%) от пациентите и частичен отговор при 14 (48%) от пациентите. Медианата на продължителността на отговора не може да се оцени (95% ДИ: 4 месеца, не може да се оцени) при продължителност минимум 1,2 месеца до максимум 8,3 месеца. Анализът на преживяемостта без прогресия (PFS) се базира на 39 пациенти, които са получили поне една доза авелумаб, с медиана на PFS 9,1 месеца (95% ДИ: 1,9, не може да се оцени) и изчислена честота на 3-месечна PFS по Kaplan-Meier 67% (95% ДИ: 48, 80).

Проведен е последващ междинен анализ в Част В със 74 пациенти, които са получили поне една доза авелумаб, и 39 пациенти с проследяване най-малко 6 месеца към датата на заключване на базата данни (дата на заключване на базата данни 26 септември 2017 г.). От 74-те пациенти 51 (69%) са мъже, медианата на възрастта е 74 години (диапазон: 47 до 89 години), 49 (66%) са от бялата раса, а 51 (69%) и 23 (31%) са със статус на общото състояние по ECOG съответно 0 и 1.

В таблица 5 е обобщен последващият междинен анализ на крайните точки за ефикасност, включително оценка на 6-месечните честоти по Kaplan-Meier на DOR и PFS, при пациентите, получаващи авелумаб при препоръчителната доза, за проучване EMR100070-003, Част Б.

Таблица 5: Последващ междинен 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
Честота на обективен отговор (ORR) Честота на отговор, CR+PR** n (%) (95% CI)	(N=39) 20 (51,3%) (34,8; 67,6)
Потвърден “най-добър общ отговор” (BOR) Пълен отговор (CR)** n (%) Частичен отговор (PR)** n (%)	(N=39) 7 (17,9%) 13 (33,3%)
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)	(N=39) 11,3 (5,6, не може да се оцени) 1,2; 13,8 84% (59, 95) 73% (46, 88)
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)	(N=74) 4,2 (2,9; 12,7) 61% (48, 73) 46% (32, 59)

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 (дата на заключване на базата данни 26 септември 2017 г.) обхващат 39 пациенти с проследяване минимум 6 месеца за анализ на ORR, BOR и DOR, и 74 пациенти, включени в анализа на PFS.

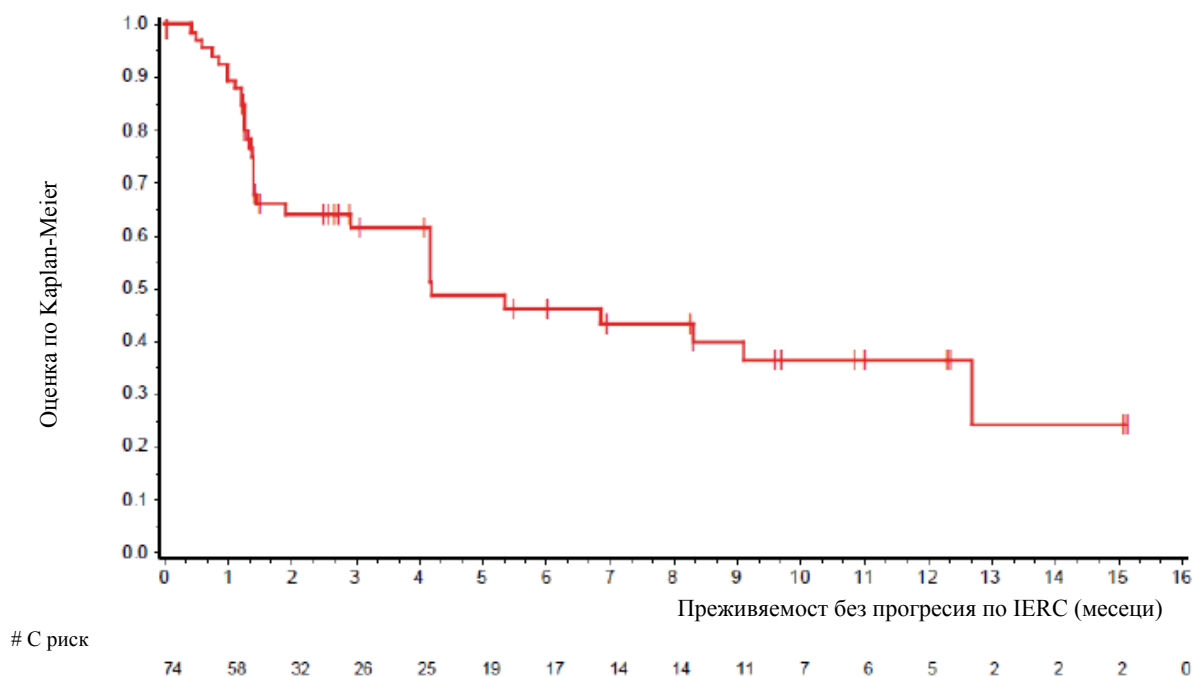
** CR или PR е потвърден при последваща оценка на тумора

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

Фигура 2 представя кривата на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия (PFS) от последващия междинен анализ със 74 пациенти, включени в Част Б, които са получили поне една доза авелумаб преди датата на заключение на базата данни.

Фигура 2: Актуализирани оценки по Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) съгласно RECIST версия 1,1; IERC (Част Б, N=74)*

Оценка на преживяемостта след лечение с конкретния продукт (N=74)



* Актуализираните данни за преживяемост без прогресия обхващат 74 пациенти, включени в Част Б, които са получили поне една доза авелумаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vavencio във всички подгрупи на педиатричната популация при Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

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 популационен 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 популационния 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.

Специални популации

От данните от популационен 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).

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 пътът 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:

2 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 за 24 часа при 20°C до 25°C и стайно осветление. 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.

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**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. 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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

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

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 при всички следващи съгласувани 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, нарушения на щитовидната жлеза, надбъбречна недостатъчност, захарен диабет тип I, нефрит и бъбречна дисфункция, миокардит, 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 медицински специалисти и пациенти/полагащите грижи за тях, които се очаква да предписват и използват Bavencio, имат достъп до/получават следния обучителен пакет:

- Брошура за медицинските специалисти с често задавани въпроси
- Информационна брошура за пациента
- Сигнална карта на пациента

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Брошура за медицинските специалисти

Брошурата за медицинските специалисти с често задавани въпроси трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Съответна информация (например степен на сериозност, тежест, честота, време до появата, обратимост, ако е приложимо) относно следните съображения за безопасност, свързани с употребата на Bavencio:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързани ендокринопатии (захарен диабет, нарушения на щитовидната жлеза, надбъбречна недостатъчност)
 - Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция
 - Други имуносвързани нежелани реакции, включително миокардит, миозит, хипопитуитаризъм, увеит и синдром Guillain-Barre
 - Реакции, свързани с инфузията
- Описание на признаците и симптомите на имуносвързаните нежелани реакции.
- Подробности за това как да се сведат до минимум съображенията за безопасност чрез подходящо наблюдение и овладяване на състоянието.
- Напомняне, че брошурата за пациента със сигналната карта на пациента трябва да се раздават на всички пациенти, получаващи лечение с Bavencio и че пациентите трябва да бъдат предупреждавани да носят със себе си сигналната карта на пациента по всяко време и да я показват на всеки медицински специалист, който може да ги лекува.
- Напомняне, че пациентите/полагащите грижи за тях трябва да бъдат запознати със симптомите на имуносвързаните нежелани реакции и необходимостта веднага да съобщават за тях на лекуващия лекар.

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
 - Имуносвързани ендокринопатии (захарен диабет, нарушения на щитовидната жлеза, надбъбречна недостатъчност)
 - Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция
 - Други имуносвързани нежелани реакции, включително миокардит, миозит, хипопитуитаризъм, увеит 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 пациенти 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 лекувания 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.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14, ал. 7 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността при пациенти, нелекувани преди това чрез химиотерапия, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване EMR100070-003 – Част Б.	30 януари 2020 г.

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.

Bavencio се използва за лечение на възрастни с Меркел-клетъчен карцином, **рядък вид кожен рак**, когато е метастазирал (разпространил се е в други части на тялото).

PD-L1 се намира върху повърхността на клетките на Меркел-клетъчния карцином и помага за защитата на туморните клетки 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.

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 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Кръвни тестове и проверка на телото

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 телото 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);
- възпаление на червата (колит), диария (воднисти, кашави или меки изпражнения) или повече изхождания от обичайното;
- проблеми с жлезите, произвеждащи хормони (щитовидната, надбъбречната и хипофизната жлези), които могат да повлияят начинът, по който те работят.;
- диабет тип 1, включително повишена киселинност на кръвта, причинена от диабета (диабетна кетоацидоза);
- проблеми с бъбреците;
- възпалението на мускулите (миозит);
- възпалението на сърцето (миокардит).

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 организмът 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.

Деца и юноши

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

Други лекарства и Bavencio

Информирайте 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

Количеството Bavencio, което ще Ви бъде прилагано, ще бъде на базата на телесното Ви тегло. Препоръчителната доза е 10 mg авелумаб на килограм от телесното Ви тегло.

В зависимост от Вашата доза, преди употреба, съответното количество Bavencio ще бъде добавено в инфузионен сак, съдържащ разтвор на натриев хлорид. Може да са необходими повече от един флакон Bavencio, за да се получи необходимата доза.

Как ще Ви бъде прилаган Bavencio

Bavencio ще Ви бъде прилаган като инфузия (система) във вена (интравенозно) в продължение на 1 час, на всеки 2 седмици. Вашият лекар ще реши от колко инфузии се нуждаете.

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 белите дробове (пневмонит) могат да бъдат **затруднено дишане или кашлица**. Това е често срещано.
- Признаците на 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 нечесто 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 нечесто срещано.
- Признаците на възпаление на жлезите, произвеждащи хормони (щитовидната, надбъбречната и хипофизната жлези) 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** (припадък, замаяност, умора, гадене), **промяна в теллото или главоболие**. Това се среща нечесто.
- Признаците на диабет тип 1 могат да включват **повишено чувство на глад или жажда от обичайното, нужда от по-често уриниране, загуба на телло и чувство на умора**. Това се среща нечесто.
- 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 на сърцето (миокардит) могат да включват **проблеми с дишането, замаяност или припадък, повишена температура, болка и тежест в гръдния кош или грипоподобни симптоми**. Това се среща рядко.

Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства.

Други нежелани реакции

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

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
- Чувство на умора и слабост
- Повишена температура
- Подуване на ръцете, ходилата или краката
- Загуба на тегло, намалено чувство на глад

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

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Намален брой на белите кръвни клетки
- Понижена функция на щитовидната жлеза
- Повишаване или понижаване на кръвното налягане
- Чувство на студ
- Сухота в устата
- Кожен обрив, сърбеж

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Намален брой на тромбоцитите в кръвта
- Повишена функция на щитовидната жлеза
- Зачервяване на кожата
- Коремна болка
- Червени, сърбящи, люспести петна по кожата
- Сепсис
- Намалена секреция на хормони, произвеждани от надбъбречната жлеза
- Понижена функция на хипофизната жлеза
- Възпаление на очите
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- Диабет тип 1
- Синдром на Гилен-Баре (нарушение на имунната система, което причинява възпаление на нерви и може да доведе до болка, изтръпване, мускулна слабост и затруднено ходене)

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

Активното вещество е авелумаб.

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

Другите съставки са 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.
- 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. 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 разределения разтвор. Ако интравенозните сакове са били поставени в хладилник, оставете разределеният 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.