

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bavencio 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg avelumaba (*Avelumabum*).

Viens 10 ml flakons satur 200 mg avelumaba.

Avelumabs ir cilvēka monoklonāla IgG1 antivielas pret imūnmodulatoro šūnu virsmas liganda proteīnu PD-L1, kas iegūta no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums. Šķīduma pH ir diapazonā no 5,0 līdz 5,6 un osmolalitāte ir diapazonā no 270 līdz 330 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bavencio ir paredzēts lietošanai monoterapijā metastātiskas Merķeļa šūnu karcinomas (MŠK) ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi vēža ārstēšanā.

Devas

Bavencio ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām.

Bavencio lietošana jāturpina saskaņā ar ieteicamo ārstēšanas plānu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti ar radioloģisku slimības progresēšanu, kas nav saistīta ar nozīmīgu klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, ko definē kā jaunu simptomu rašanos vai esošo simptomu pastiprināšanos, izmaiņas vispārējā stāvokļa novērtējumā ilgāk par divām nedēļām un nepieciešama paliatīva terapija, var turpināt ārstēšanu.

Premedikācija

Pirms pirmajām 4 Bavencio infūzijām pacientiem jāsaņem premedikācija ar antihistamīna līdzekli un paracetamolu. Ja, pabeidzot ceturto infūziju, nevēro ar infūziju saistītas blakusparādības, par premedikāciju pirms turpmākām devām jālemj ārstam.

Ārstēšanas modifikācija

Devas palielināšana vai samazināšana nav ieteicama. Var būt nepieciešama terapijas atlikšana vai pārtraukšana, pamatojoties uz pacienta individuālajiem drošuma un panesamības rādītājiem, skatīt 1. tabulu.

Sīkāki norādījumi par ārstēšanu ar imūno sistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību gadījumā ir aprakstīti 4.4. apakšpunktā.

1. tabula. Vadlīnijas Bavencio terapijas atlikšanai vai pārtraukšanai

Ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe*	Ārstēšanas modifikācija
Ar infūziju saistītās nevēlamās blakusparādības	1. pakāpes blakusparādība, kas saistīta ar infūziju	Samazināt infūzijas ātrumu par 50%
	2. pakāpes blakusparādība, kas saistīta ar infūziju	Atlikt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei; atsākt infūziju ar ātrumu, kas par 50% mazāks nekā sākotnējais ātrums
	3 vai 4. pakāpes blakusparādība, kas saistīta ar infūziju	Pilnīga pārtraukšana
Pneimonīts	2. pakāpes pneimonīts	Atlikt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei
	3 vai 4. pakāpes pneimonīts vai recidivējošs 2. pakāpes pneimonīts	Pilnīga pārtraukšana
Hepatīts	Aspartātaminotransferāzes (AsAT) vai alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenis 3 – 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vai kopējā bilirubīna līmenis 1,5 – 3 reizes pārsniedz NAR	Atlikt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei
	AsAT vai AlAT līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz NAR vai kopējā bilirubīna līmenis vairāk nekā 3 reizes pārsniedz NAR	Pilnīga pārtraukšana
Kolīts	2. vai 3. pakāpes kolīts vai caureja	Atlikt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei
	4. pakāpes kolīts vai caureja, vai recidivējošs 3. pakāpes kolīts	Pilnīga pārtraukšana
Endokrinopātijas (hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja, hiperglikēmija)	3. vai 4. pakāpes endokrinopātijas	Atlikt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei
Nefrīts un nieru darbības traucējumi	Kreatinīna līmenis serumā 1,5 līdz 6 reizes pārsniedz NAR	Atlikt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei
	Kreatinīna līmenis serumā vairāk nekā 6 reizes pārsniedz NAR	Pilnīga pārtraukšana

Ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības	Smaguma pakāpe*	Ārstēšanas modifikācija
Citas ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības (tajā skaitā miokardīts, miozīts, hipopituitārisms, uveīts, Gijēna-Barē sindroms)	Jebkurā no šiem gadījumiem: <ul style="list-style-type: none"> • 2 vai 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības klīniskās pazīmes vai simptomi, kas nav aprakstīti iepriekš 	Atlikt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei
	Jebkurā no šiem gadījumiem: <ul style="list-style-type: none"> • dzīvībai bīstama vai 4. pakāpes nevēlamā blakusparādība (izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizvietojošo terapiju) • recidivējoša 3. pakāpes nevēlamā blakusparādība, kas saistīta ar imūno sistēmu • Vajadzība lietot 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā vai lielāku prednizona vai līdzvērtīgu zāļu devu ilgāk par 12 nedēļām • pastāvīgas 2. vai 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar imūno sistēmu un ilgst 12 nedēļas vai ilgāk 	Pilnīga pārtraukšana

* Toksicitātes pakāpes noteiktas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versiju (NCI-CTCAE v4.03).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Bavencio drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām.

Lietošanas veids

Bavencio ir paredzēts lietošanai tikai intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt ātras intravenozas vai *bolus* injekcijas veidā.

Bavencio jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām. To ievada intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā, izmantojot sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu sistēmā integrētu vai pievienotu 0,2 mikrometru filtru.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītās blakusparādības

Pacientiem, kuri saņem avelumabu, ir ziņots par ar infūziju saistītām blakusparādībām, kas var būt smagas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītu blakusparādību pazīmes un simptomi, tajā skaitā drudzis, drebuļi, ādas piesarkums, hipotensija, aizdusa, sāpīga elpošana, sāpes mugurā, sāpes vēderā un nātrene.

Ja rodas 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, kas saistītas ar infūziju, infūzija jāpārtrauc un pilnībā jāpārtrauc avelumaba terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja rodas 1. pakāpes blakusparādība, kas saistīta ar infūziju, pašreizējās infūzijas ātrums jāsamazina par 50%. Pacientiem ar 2. pakāpes infūzijas izraisītām blakusparādībām infūzija īslaicīgi jāpārtrauc, līdz blakusparādība izzūd vai tās smagums samazinās līdz 1. pakāpei, un pēc tam infūzija jāatsāk ar ātrumu, kas par 50% mazāks nekā sākotnējais ātrums (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja atkārtojas 1. pakāpes vai 2. pakāpes ar infūziju saistīta blakusparādība, pacients var turpināt saņemt avelumabu stingrā medicīniskā uzraudzībā, pēc atbilstošas infūzijas ātruma modifikācijas un premedikācijas ar paracetamolu un antihistamīna līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos 98,6% (433/439) pacientu, kuriem novēroja ar infūziju saistītas blakusparādības, pirmā ar infūziju saistītā blakusparādība parādījās pirmo 4 infūziju laikā, no kurām 2,7% (12/439) bija \geq 3. pakāpes blakusparādības. Pārējiem 1,4% (6/439) pacientu ar infūziju saistītas blakusparādības parādījās pēc pirmajām 4 infūzijām un visas bija 1. vai 2. pakāpes blakusparādības.

Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības

Vairumā gadījumu avelumaba izraisītās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar imūno sistēmu, bija atgriezeniskas un tās izzuda pēc īslaicīgas vai pilnīgas avelumaba lietošanas pārtraukšanas, kortikosteroīdu terapijas un/vai simptomātiskas terapijas.

Ja rodas aizdomas par nevēlamu blakusparādību, kas saistīta ar imūno sistēmu, jāveic atbilstoša izvērtēšana, lai apstiprinātu blakusparādības etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, jāatliek avelumaba lietošana un jānozīmē kortikosteroīdu terapija. Ja nevēlamās blakusparādības ārstēšanai lieto kortikosteroīdus, pēc stāvokļa uzlabošanās tā deva pakāpeniski jāsamazina vismaz 1 mēnesi.

Pacientiem, kuriem ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības neizdodas kontrolēt ar kortikosteroīdu terapiju, var apsvērt citu sistēmiskas darbības imūnsupresantu lietošanu.

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar avelumabu, radās ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts. Pacientiem, kuri saņēma avelumabu ir ziņots par vienu letālu gadījumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas ar imūno sistēmu saistīta pneimonīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi iespējamie pneimonīta cēloņi. Aizdomas par pneimonītu jāapstiprina ar radioloģisku izmeklēšanu.

Ja radusies \geq 2. pakāpes blakusparādība, jānozīmē kortikosteroīdi (prednizona vai līdzvērtīgu zāļu sākotnējā deva 1 – 2 mg/kg/dienā, vēlāk pakāpeniski samazinot kortikosteroīda devu).

2. pakāpes ar imūno sistēmu saistīta pneimonīta gadījumā avelumaba terapija jāatliek līdz atveseļošanās brīdim, bet 3. pakāpes, 4. pakāpes vai recidivējoša 2. pakāpes ar imūno sistēmu saistīta pneimonīta gadījumā avelumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar avelumabu radās ar imūno sistēmu saistīts hepatīts. Pacientiem, kuri lieto avelumabu, ir ziņots par diviem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas aknu funkcionālo rādītāju izmaiņas un ar imūno sistēmu saistīta hepatīta simptomi, un jāizslēdz citi iespējamie hepatīta cēloņi.

Ja radusies ≥ 2 . pakāpes blakusparādība, jānozīmē kortikosteroīdi (prednizona vai līdzvērtīgu zāļu sākotnējā deva 1 – 2 mg/kg/dienā, vēlāk pakāpeniski samazinot kortikosteroīda devu).

2. pakāpes ar imūno sistēmu saistīta hepatīta gadījumā avelumaba terapija jāatliek līdz atveseļošanās brīdim, bet 3. vai 4. pakāpes ar imūno sistēmu saistīta hepatīta gadījumā avelumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

Pacientiem, kuri saņēma avelumabu, ir ziņots par kolītu, kas saistīts ar imūno sistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas ar imūno sistēmu saistīta kolīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi iespējamie kolīta cēloņi. Ja radusies ≥ 2 . pakāpes blakusparādība, jānozīmē kortikosteroīdi (prednizona vai līdzvērtīgu zāļu sākotnējā deva 1 – 2 mg/kg/dienā, vēlāk pakāpeniski samazinot kortikosteroīda devu).

2. vai 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistīta kolīta gadījumā avelumaba terapija jāatliek līdz atveseļošanās brīdim, bet 4. pakāpes vai recidivējoša 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistīta kolīta gadījumā avelumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas

Pacientiem, kuri saņēma avelumabu, ir ziņots par ar imūno sistēmu saistītiem vairogdziedzera darbības traucējumiem, ar imūno sistēmu saistīta virsnieru mazspēja un 1. tipa cukura diabēts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas ar endokrinopātiju saistītas klīniskās pazīmes un simptomi. Ja pacientam rodas 3. vai 4. pakāpes endokrinopātija, avelumaba terapija jāatliek līdz atveseļošanās brīdim (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi (hipotireoze/hipertireoze)

Vairogdziedzera darbības traucējumi var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jākontrolē vairogdziedzera darbība (ārstēšanas sākumā, periodiski ārstēšanas laikā un atbilstoši indikācijām, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu), un, vai nerodas vairogdziedzera slimību klīniskās pazīmes un simptomi. Ja nepieciešams, hipotireoze jāārstē ar aizstājterapiju un antitireoīdajiem līdzekļiem.

3. vai 4. pakāpes vairogdziedzera darbības traucējumu gadījumā avelumaba terapija jāatliek (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Virsnieru mazspēja

Pacienti ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas jānovēro, vai nerodas ar virsnieru mazspēju saistītas pazīmes un simptomi. Ja rodas ≥ 3 . pakāpes virsnieru mazspēja, jānozīmē kortikosteroīdi (prednizons intravenozi 1 līdz 2 mg/kg/dienā vai līdzvērtīgas zāles perorāli), vēlāk pakāpeniski samazinot devu, līdz tiek sasniegta 10 mg/dienā vai mazāka deva.

3. vai 4. pakāpes simptomātiskas virsnieru mazspējas gadījumā avelumaba terapija jāatliek (skatīt 4.2. apakšpunktu).

1. tipa cukura diabēts

Avelumabs var izraisīt 1. tipa cukura diabētu, tajā skaitā diabētisko ketoacidozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas hiperglikēmija vai citas diabēta pazīmes un simptomi. Ja rodas 1. tipa cukura diabēts, jāuzsāk ārstēšana ar insulīnu. Gadījumā, ja rodas ≥ 3 . pakāpes hiperglikēmija, ārstēšana ar avelumabu jāatliek un jāuzsāk antihiperglikēmiskā terapija. Ārstēšanu ar avelumabu var atsākt, kad sasniegta metabolā kontrole ar insulīnu aizvietojošo terapiju.

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi

Avelumabs var izraisīt ar imūno sistēmu saistītu nefrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanas laikā jākontrolē, vai viņiem nepaaugstinās kreatinīna koncentrācija serumā. Ja pacientam rodas ≥ 2 . pakāpes nefrīts, jāuzsāk kortikosteroīdu lietošana (prednizons ar sākotnējo devu 1 līdz 2 mg/kg/dienā vai ekvivalents, vēlāk pakāpeniski samazinot kortikosteroīda devu). 2. vai 3. pakāpes nefrīta gadījumā avelumaba terapija jāatliek līdz brīdim, kad blakusparādības samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, bet 4. pakāpes nefrīta gadījumā avelumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Citas ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības

Mazāk nekā 1% pacientu ziņots par citām klīniski nozīmīgām, ar imūno sistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām: miokardītu, tajā skaitā letāliem gadījumiem, miozītu, hipopituitārismu, uveītu un Gijēna-Barē sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, jānodrošina atbilstošs izvērtējums, lai apstiprinātu blakusparādības etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, jāatliek avelumaba lietošana un jānozīmē kortikosteroīdi. Avelumaba lietošana jāatsāk, kad ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības smagums samazinās līdz 1. pakāpei vai izzūd pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas. Jebkādas recidivējošas, ar imūno sistēmu saistītas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības vai ar imūno sistēmu saistīta 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības gadījumā avelumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādiem stāvokļiem: aktīvas metastāzes centrālajā nervu sistēmā (CNS), autoimūna slimība pašreiz vai anamnēzē, citi ļaundabīgi audzēji anamnēzē pēdējo 5 gadu laikā, transplantēts orgāns, stāvokļi, kuru gadījumā nepieciešama imūnsupresīva terapija, vai aktīva HIV, B vai C hepatīta vīrusa infekcija.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar avelumabu nav veikti.

Avelumabs galvenokārt metabolizējas katabolisma ceļā, tāpēc nav sagaidāma avelumaba farmakokinētiskā mijiedarbība ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcijas metode

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izsargāties no grūtniecības avelumaba lietošanas laikā, un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās avelumaba devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par avelumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Reprodukcijas pētījumi dzīvniekiem ar avelumabu nav veikti. Tomēr peļu-žurku grūsnības modeļos pierādīts, ka PD-L1 signālceļu bloķēšana likvidē toleranci pret augli un palielina augļa bojāejas biežumu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz zāļu darbības mehānismu, šie rezultāti liecina par risku, ka avelumaba lietošana grūtniecības laikā var izraisīt kaitējumu auglim, tajā skaitā lielāku abortu vai nedzīvi dzimušu bērnu skaita rādītājus.

Zināms, ka cilvēka IgG1 imūnglobulīni šķērso placentāro barjeru. Tāpēc avelumabs no mātes var nonākt augļa organismā. Avelumabu grūtniecības laikā nav ieteicams lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar avelumabu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai avelumabs izdalās cilvēka pienā. Tā kā antivielas var izdalīties cilvēka pienā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Sievietēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas, jo pastāv nopietnu nevēlamo blakusparādību risks zīdaiņiem, kas baroti ar krūti.

Fertilitāte

Avelumaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

Lai gan pētījumi, lai novērtētu avelumaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti, 1 un 3 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pērtiķiem nenovēroja nozīmīgas izmaiņas mātišu reproduktīvajos orgānos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Avelumabs nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc avelumaba lietošanas ziņots par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, kamēr viņi nav pārliecinājušies, ka avelumabam nav nevēlamas ietekmes.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Avelumaba lietošanas laikā visbiežāk novērotas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības. Lielākā daļa šo blakusparādību, tajā skaitā smagas blakusparādības, izzuda pēc atbilstošas ārstēšanas vai avelumaba lietošanas pārtraukšanas (skatīt turpmāk „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

Avelumaba drošums ir novērtēts 1738 pacientiem ar norobežotiem audzējiem, tajā skaitā metastātisku MŠK, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 10 mg/kg avelumaba ik pēc 2 nedēļām. Šajā pacientu populācijā biežākās avelumaba nevēlamās blakusparādības bija nogurums (32,4%), slikta dūša (25,1%), caureja (18,9%), samazināta ēstgriba (18,4%), aizcietējumi (18,4%), ar infūziju saistītas reakcijas (17,1%), ķermeņa masas samazināšanās (16,6%) un vemšana (16,2%).

Visbiežāk sastopamās ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības bija anēmija (6,0%), aizdusa (3,9%) un sāpes vēderā (3,0%). Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības un ar infūziju saistīta blakusparādība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 88 pacientiem ar metastātisku MŠK, kurus ārstēja ar avelumabu 10 mg/kg devā, un nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 1650 pacientiem ar citiem norobežotiem audzējiem I fāzes klīniskajā pētījumā, ir norādītas 2. tabulā.

Šīs blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kurus ārstēja ar avelumabu klīniskajā pētījumā EMR100070-003, un pacientiem ar citiem norobežotiem audzējiem I fāzes klīniskajā pētījumā (EMR100070-001)

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija
Bieži	Limfopēnija
Retāk	Trombocitopēnija, eozinofīlija [§]
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināta jutība pret zālēm, paaugstinātas jutības anafilaktiska reakcija, I tipa paaugstinātas jutības reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipotireoze*
Retāk	Virsnieru mazspēja*, hipertireoze*, tireoidīts*, autoimūns tireoidīts*, akūta virsnieru garozas mazspēja*, autoimūna hipotireoze*, hipopituitārisms*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
Retāk	Cukura diabēts*, 1. tipa cukura diabēts*
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Galvassāpes, reibonis, perifērā neiropātija
Retāk	Gijēna-Barē sindroms*
Acu bojājumi	
Retāk	Uveīts*
Sirds funkcijas traucējumi	
Reti	Miokardīts*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipertensija, hipotensija
Retāk	Pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus, aizdusa
Bieži	Pneimonīts*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, aizcietējumi, vemšana, sāpes vēderā
Bieži	Sausa mute
Retāk	Kolīts*, autoimūns kolīts*, enterokolīts*, ileuss
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Autoimūns hepatīts*, akūta aknu mazspēja*, aknu mazspēja*, hepatīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi*, nieze*, makulopapulozi izsitumi*, sausa āda
Retāk	Niezoši izsitumi*, eritēma*, ģeneralizēti izsitumi*, psoriāze*, eritematozi izsitumi*, makulozi izsitumi*, papulozi izsitumi*, ekfoliatīvs dermatīts*, daudzformu eritēma*, pemfigoīds*, ģeneralizēta nieze*, ekzēma, dermatīts

Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Sāpes mugurā, artralģija
Bieži	Mialģija
Retāk	Miozīts*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Tubulointersticiāls nefrīts*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums, drudzis, perifēra tūska
Bieži	Astēnija, drebuļi, gripai līdzīga slimība
Retāk	Sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms*
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
Bieži	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Retāk	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenis*, paaugstināts aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmenis*, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs*, paaugstināts transamināžu līmenis*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Ļoti bieži	Ar infūziju saistīta reakcija

* Ar imūno sistēmu saistīta nevēlamā blakusparādība, pamatojoties uz medicīnisko izvērtējumu.

§ Norādīts aprēķinātais biežums, jo blakusparādība novērota tikai pētījumā EMR100070-003 (B daļā) apvienotā analizē pēc datu vākšanas pārtraukšanas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Dati par turpmāk minētajām ar imūno sistēmu saistītajām nevēlamajām blakusparādībām pamatojas uz 1650 pacientiem ar citiem norobežotiem audzējiem I fāzes klīniskajā pētījumā EMR100070-001 un 88 pacientiem, kuri saņēma avelumabu pētījumā EMR100070-003 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Šo ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību ārstēšana ir aprakstīta 4.4. apakšpunktā.

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

Klīniskajos pētījumos 1,2% (21/1 738) pacientu attīstījās ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts. No šiem pacientiem 1 (0,1%) pacientam bija letāls iznākums, 1 (0,1%) pacientam bija 4. pakāpes ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts un 5 (0,3%) pacientiem – 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts.

Laika mediāna līdz ar imūno sistēmu saistīta pneimonīta sākumam bija 2,5 mēneši (diapazons: no 3 dienām līdz 11 mēnešiem). Blakusparādības ilguma mediāna bija 7 nedēļas (diapazons: no 4 dienām līdz vairāk nekā 4 mēnešiem).

Ar imūno sistēmu saistīta pneimonīta dēļ avelumaba lietošanu pārtrauca 0,3% (6/1 738) pacientu. Visi 21 pacienti, kuriem konstatēja ar imūno sistēmu saistītu pneimonītu, tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, un 17 (81%) no 21 pacienta tika ārstēti ar kortikosteroīdiem lielās devās; to lietošanas ilguma mediāna bija 8 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,3 mēnešiem). Līdz datu vākšanas beigām ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts izzuda 12 (57%) no 21 pacienta.

Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts

Klīniskajos pētījumos 0,9% (16/1 738) pacientu attīstījās ar imūno sistēmu saistīts hepatīts. No šiem pacientiem 2 (0,1%) pacientiem bija letāls iznākums un 11 (0,6%) pacientiem bija 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistīts hepatīts.

Laika mediāna līdz ar imūno sistēmu saistīta hepatīta sākumam bija 3,2 mēneši (diapazons: no 1 nedēļas līdz 15 mēnešiem). Blakusparādības ilguma mediāna bija 2,5 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz vairāk nekā 7,4 mēnešiem).

Ar imūno sistēmu saistīta hepatīta dēļ avelumaba lietošanu pārtrauca 0,5% (9/1 738) pacientu. Visi 16 pacienti, kuriem konstatēja ar imūno sistēmu saistītu hepatītu, tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, un 15 (94%) no 16 pacientiem tika ārstēti ar kortikosteroīdiem lielās devās; to lietošanas ilguma mediāna bija 14 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,5 mēnešiem). Līdz datu vākšanas beigām ar imūno sistēmu saistīts hepatīts izzuda 9 (56%) no 16 pacientiem.

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

Klīniskajos pētījumos 1,5% (26/1 738) pacientu attīstījās ar imūno sistēmu saistīts kolīts. No šiem pacientiem 7 (0,4%) pacientiem bija 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistīts kolīts.

Laika mediāna līdz ar imūno sistēmu saistīta kolīta sākumam bija 2,1 mēnesis (diapazons: no 2 dienām līdz 11 mēnešiem). Blakusparādības ilguma mediāna bija 6 nedēļas (diapazons: no 1 dienas līdz vairāk nekā 14 mēnešiem).

Ar imūno sistēmu saistīta kolīta dēļ avelumaba lietošanu pārtrauca 0,5% (9/1 738) pacientu. Visi 26 pacienti, kuriem konstatēja ar imūno sistēmu saistītu kolītu, tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, un 15 (58%) no 26 pacientiem tika ārstēti ar kortikosteroīdiem lielās devās; to lietošanas ilguma mediāna bija 19 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,3 mēnešiem). Līdz datu vākšanas beigām ar imūno sistēmu saistīts kolīts izzuda 18 (70%) no 26 pacientiem.

Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos 6% (98/1 738) pacientu attīstījās ar imūno sistēmu saistīti vairogdziedzera darbības traucējumi, no tiem 90 (5%) pacientiem bija hipotireoze, 7 (0,4%) pacientiem bija hipertireoze un 4 (0,2%) pacientiem bija tireoidīts. No šiem pacientiem 3 (0,2%) pacientiem bija 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistīti vairogdziedzera darbības traucējumi.

Laika mediāna līdz vairogdziedzera slimību sākumam bija 2,8 mēneši (diapazons: no 2 nedēļām līdz 13 mēnešiem). Blakusparādības ilguma mediānu nevarēja noteikt (diapazons: no 1 dienas līdz vairāk kā 26 mēnešiem).

Ar imūno sistēmu saistītu vairogdziedzera darbības traucējumi dēļ avelumaba lietošanu pārtrauca 0,1% (2/1 738) pacientu. Līdz datu vākšanas beigām ar imūno sistēmu saistīti vairogdziedzera darbības traucējumi izzuda 7 (7%) no 98 pacientiem.

Virsnieru mazspēja

Klīniskajos pētījumos 0,5% (8/1 738) pacientu attīstījās ar imūno sistēmu saistīta virsnieru mazspēja. No šiem pacientiem 1 (0,1%) pacientam bija 3. pakāpes ar imūno sistēmu saistīta virsnieru mazspēja.

Laika mediāna līdz ar imūno sistēmu saistītas virsnieru mazspējas sākumam bija 2,5 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 8 mēnešiem). Blakusparādības ilguma mediānu nevarēja noteikt (diapazons: no 2 dienām līdz vairāk kā 6 mēnešiem).

Ar imūno sistēmu saistītas virsnieru mazspējas dēļ avelumaba lietošanu pārtrauca 0,1% (2/1 738) pacientu. Visi 8 pacienti, kuriem konstatēja ar imūno sistēmu saistītu virsnieru mazspēju, tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, un 4 (50%) no 8 pacientiem tika ārstēti ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem lielās devās (≥ 40 mg prednizona vai ekvivalenta) ar vēlāku devas samazināšanu ar laika mediānu 1 diena (diapazons: no 1 dienas līdz 24 dienām). Līdz datu vākšanas beigām virsnieru mazspēja izzuda 1 pacientam, kurš tika ārstēts ar kortikosteroīdiem.

1. tipa cukura diabēts

1. tipa cukura diabēts, kuram netika konstatēta cita alternatīva etioloģija, attīstījās 0,1% (2/1 738) pacientu, tajā skaitā divi 3. pakāpes blakusparādības gadījumi, kuras dēļ vajadzēja pilnībā pārtraukt avelumaba lietošanu.

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts attīstījās 0,1% (1/1 738) pacientu, un tā dēļ vajadzēja pilnībā pārtraukt avelumaba lietošanu.

Imūngenitāte

No 1 738 pacientiem, kuri ārstēti ar 10 mg/kg avelumaba intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām, 1 627 pacienti bija izvērtējami attiecībā uz ārstēšanas izraisītu antivielu veidošanos pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) un 96 (5,9%) pacientiem bija pozitīvs rezultāts. ADA pozitīviem pacientiem varētu būt paaugstināts ar infūzijām saistītu blakusparādību risks (apmēram 40% un 25% bija attiecīgi ADA pozitīviem un ADA nepozitīviem pacientiem). Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, tajā skaitā nelielo imūngenitātes sastopamību, ADA ietekme uz farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu nav skaidra, bet neitralizējošo antivielu (nAb) ietekme nav zināma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par trim pacientiem, kuri pārdozēja avelumabu par 5% – 10% virs ieteicamās devas. Šiem pacientiem nebija nekādu simptomu, speciāla ārstēšana nebija vajadzīga, un viņi turpināja lietot avelumabu.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi. Ārstēšana ir simptomātiska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATKĶ kods: L01XC31.

Darbības mehānisms

Avelumabs ir cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) monoklonāla antiViela, kas vērsta pret programmētās nāves ligandu-1 (PD-L1). Avelumabs saistās ar PD-L1 un bloķē mijiedarbību starp PD-L1 un programmētās nāves 1 (PD-1) un B7.1 receptoriem. Tas novērš PD-L1 supresīvo iedarbību uz citotoksiskajām CD8⁺ T šūnām, atjaunojot T šūnu pretaudzēju atbildes reakciju.

Turklāt ir pierādīts, ka avelumabs inducē dabisko galētājšūnu (*natural killer*, NK) mediēto tiešo audzēja šūnu sabrukšanu, pateicoties no antivielām atkarīgajai šūnu citotoksicitātei (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Merķeļa šūnu karcinoma (pētījums EMR100070-003)

Avelumaba efektivitāti un drošumu pētīja pētījumā EMR100070-003, kuram bija divas daļas. A. daļa bija vienas grupas, daudzcentru pētījums pacientiem ar histoloģiski apstiprinātu metastātisku MŠK, kuriem slimība progresēja ķīmijterapijas laikā vai pēc tās, ko lietoja attālinātu metastāžu ārstēšanai, ja paredzamā dzīvildze bija vairāk nekā 3 mēneši. B. daļā tika iekļauti pacienti ar histoloģiski apstiprinātu metastātisku MŠK, kuri nebija saņēmuši sistēmisku terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai.

Pacienti ar aktīvām metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS) vai šādām metastāzēm anamnēzē, autoimūnu slimību pašreiz vai anamnēzē, citiem ļaundabīgiem audzējiem anamnēzē pēdējo 5 gadu laikā, transplantētu orgānu, stāvokļiem, kuru gadījumā nepieciešama imūnsupresīva terapija, vai aktīvu HIV, B vai C hepatīta infekciju tika izslēgti no šī pētījuma.

Pacienti saņēma 10 mg/kg avelumaba ik pēc 2 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti ar radioloģisku slimības progresēšanu, kas nav saistīta ar nozīmīgu klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, ko definēja kā jaunu simptomu rašanos vai esošo simptomu pastiprināšanos, izmaiņas vispārējā stāvokļa novērtējumā ilgāk par divām nedēļām un nepieciešama paliatīvā terapija, varēja turpināt ārstēšanu.

Audzēja atbildes reakcijas novērtējumu ik pēc 6 nedēļām veica Neatkarīga mērķa kritēriju pārskata komisija (*Independent Endpoint Review Committee, IERC*) atbilstoši Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*) 1.1. versijai.

A. daļā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija apstiprināta labākā kopējā atbildes reakcija (*best overall response, BOR*); sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response, DOR*) un dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival, PFS*).

A. daļā atjauninātu efektivitātes analīzi veica visiem 88 pacientiem pēc vismaz 24 mēnešus ilgas novērošanas. Pacientu saņemto devu mediāna bija 7 avelumaba devas (diapazons: no 1 devas līdz 72 devām), un ārstēšanas ilguma mediāna bija 17 nedēļas (diapazons: no 2 nedēļām līdz 158 nedēļām).

65 (74%) no 88 pacientiem bija vīrieši, vecuma mediāna bija 73 gadi (diapazons: no 33 gadiem līdz 88 gadiem), 81 (92%) pacients bija baltās rases pārstāvis, un 49 (56%) un 39 (44%) pacientiem funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) kritērijiem bija attiecīgi 0 un 1.

Kopumā 52 (59%) pacientiem ziņoja par vienu iepriekšēju pretvēža terapiju MŠK ārstēšanai, 26 (30%) pacientiem bija 2 iepriekšēji terapijas kursi un 10 (11%) pacientiem bija 3 vai vairāk iepriekšēji terapijas kursi. Četrdesmit septiņiem (53%) pacientiem bija viscerālas metastāzes.

3. tabulā apkopoti efektivitātes mērķa kritēriji, kas atjaunināti ar vismaz 24 mēnešu ilgu novērošanas periodu pacientiem, kuri saņēma avelumabu ieteicamajā devā pētījumā EMR100070-003, A. daļā.

3. tabula. Atbildes reakcija pacientiem ar metastātisku MŠK pētījumā EMR100070-003 (A. daļā), lietojot 10 mg/kg avelumaba ik pēc 2 nedēļām*

Efektivitātes mērķa kritēriji (A. daļa) (RECIST v1.1, IERC)	Rezultāti (n=88)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) Atbildes reakcijas rādītājs, CR+PR** n (%) (95% TI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Apstiprināta labākā kopējā atbildes reakcija (BOR) Pilnīga atbildes reakcija (CR)** n (%) Daļēja atbildes reakcija (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)^a Mediāna, mēneši (95% TI) Minimālā, maksimālā (mēneši) ≥ 6 mēneši pēc K-M, (95% TI) ≥ 12 mēneši pēc K-M, (95% TI) ≥ 24 mēneši pēc K-M, (95% TI)	NS (18, nav nosakāms) 2,8; 31,8+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (46; 81)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) PFS mediāna, mēneši (95% TI) 6 mēnešu PFS rādītājs pēc K-M, (95% TI) 12 mēnešu PFS rādītājs pēc K-M, (95% TI) 24 mēnešu PFS rādītājs pēc K-M, (95% TI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (16; 36)

TI: ticamības intervāls; RECIST: norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriji; IERC: Neatkarīga mērķa kritēriju pārskata komisija; K-M: Kaplana-Meijera; NS: nav sasniegts; +apzīmē cenzētu vērtību.

* Efektivitātes dati, kas atjaunināti ar vismaz 24 mēnešu ilgu novērošanas periodu (datu vākšanas pārtraukšanas datums 2017. gada 26. septembris).

** CR vai PR tika apstiprināta turpmākā audzēja novērtējumā.

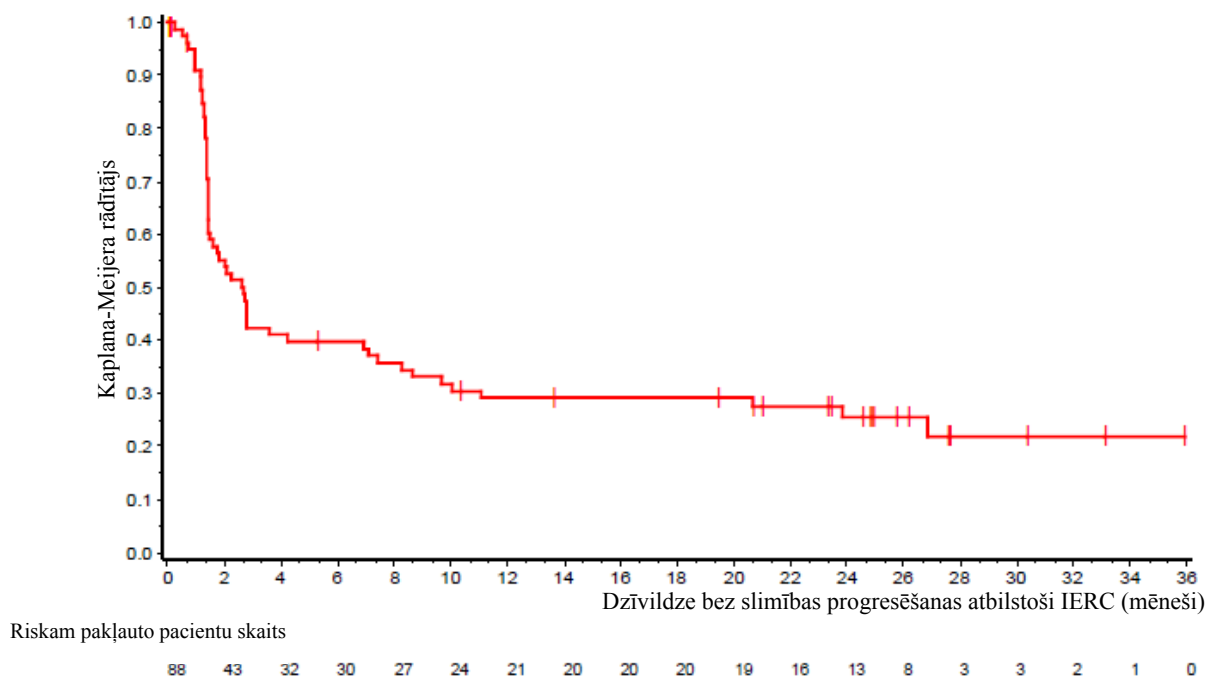
^a Pamatojoties uz pacientu skaitu ar apstiprinātu atbildes reakciju (CR vai PR).

Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 6 nedēļas (diapazons: no 6 nedēļām līdz 36 nedēļām) pēc pirmās avelumaba devas. Divdesmit diviem no 29 (76%) pacientiem atbildes reakciju novēroja 7 nedēļu laikā pēc pirmās avelumaba devas.

Atjaunināta PFS Kaplana-Meijera līkne 88 pacientiem (A. daļa) ar metastātisku MŠK ir attēlota 1. attēlā.

1. attēls. Atjaunināta Kaplana-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas (PFS) pēc RECIST v1.1, IERC (A. daļa, minimālais novērošanas periods 24 mēneši)

Paredzamās dzīvildzes rādītājs (n=88)



Audzēja paraugiem noteica PD-L1 ekspresiju audzēja šūnās un Merķeļa šūnu poliomas vīrusa (*Merkel cell polyomavirus*, MCV) klātbūtni, izmantojot imūnhistoķīmisko (*immunohistochemistry*, IHC) analīzi. 4. tabulā apkopots PD-L1 ekspresijas un MCV statuss pacientiem ar metastātisku MŠK pētījumā EMR100070-003 (A. daļa).

4. tabula. Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji atbilstoši PD-L1 ekspresijai un MCV audzēja statusam pacientiem ar metastātisku MŠK pētījumā EMR100070-003 (A. daļa)

	Avelumabs ORR (95% TI)
PD-L1 ekspresija pie 1% robežvērtības	n=74 ^a
Pozitīva (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negatīva (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
PD-L1 ekspresija pie 5% robežvērtības	n=74 ^a
Pozitīva (n=19)	57,9% (33,5; 79,7)
Negatīva (n=55)	23,6% (13,2; 37,0)
IHC-MCV audzēja statuss	n=77 ^b
Pozitīvs (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negatīvs (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: imūnhistoķīmiskā analīze; MCV: Merķeļa šūnu poliomas vīruss; ORR: objektīvās atbildes reakcijas rādītājs.

^a Pamatojoties uz datiem pacientiem, kuriem varēja izvērtēt PD-L1.

^b Pamatojoties uz datiem pacientiem, kuriem varēja izvērtēt MCV ar imūnhistoķīmisku analīzi (IHC).

PD-L1 klīniskā lietderība, izmantojot to kā prognostisku biomarkšeri MŠK gadījumā, nav pierādīta.

B. daļā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ilgstoša atbildes reakcija, kas definēta kā objektīva atbildes reakcija (pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR) vai daļēja atbildes reakcija (*partial response*, PR)), kas ilga vismaz 6 mēnešus; sekundārie mērķa kritēriji bija BOR, DOR, PFS un OS.

Iepriekš noteiktā starpposma analīze B. daļā tika veikta 39 pacientiem, kuri datu vākšanas pārtraukšanas brīdī (datu vākšanas pārtraukšanas datums 2017. gada 24. marts) bija saņēmuši vismaz vienu avelumaba devu, un 29 pacientiem, kuru novērošanas periods datu vākšanas pārtraukšanas brīdī bija vismaz 13 nedēļas.

No 39 pacientiem 30 (77%) bija vīrieši, vecuma mediāna bija 75 gadi (diapazons: no 47 gadiem līdz 88 gadiem), 33 (85%) pacienti bija baltās rases pārstāvji un 31 (79%) pacientam un 8 (21%) pacientiem funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG bija attiecīgi 0 un 1. Efektivitātes mērķa kritēriji pamatojās uz 29 pacientu novērtēšanu ar 13 nedēļu ilgu novērošanas periodu. Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) bija 62,1% (95% TI: 42,3; 79,3); 4 (14%) pacienti ziņoja par pilnīgu atbildes reakciju, bet 14 (48%) pacientiem bija daļēja atbildes reakcija. Atbildes reakcijas ilguma mediānu nevarēja noteikt (95% TI: 4 mēneši; nav nosakāma) ar minimālo laiku 1,2 mēneši un maksimālo laiku 8,3 mēneši. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) analīze pamatojās uz 39 pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu avelumaba devu un kuru PFS mediāna bija 9,1 mēnesis (95% TI: 1,9; nav nosakāma), un aprēķinātais Kaplana-Meijera 3 mēnešu PFS rādītājs bija 67% (95% TI: 48; 80).

Nākamā starpposma analīze B. daļā tika veikta 74 pacientiem, kuri datu vākšanas pārtraukšanas brīdī bija saņēmuši vismaz vienu avelumaba devu, un 39 pacientiem, kuru novērošanas periods bija vismaz 6 mēneši (datu vākšanas pārtraukšanas datums 2017. gada 26. septembris). No 74 pacientiem 51 (69%) bija vīrietis, vecuma mediānabija 74 gadi (diapazons: no 47 gadiem līdz 89 gadiem), 49 (66%) pacienti bija baltās rases pārstāvji un 51 (69%) un 23 (31%) pacientiem funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG bija attiecīgi 0 un 1.

5. tabulā apkopoti efektivitātes mērķa kritēriju, tai skaitā Kaplana-Meijera 6 mēnešu DOR un PFS rādītāji nākamās starpposma analīzes rezultāti pacientiem, kuri saņēma avelumabu ieteicamajā devā pētījumā EMR100070-003, B. daļā.

5. tabula. Atbildes reakcijas nākamā starpposma analīze pacientiem ar metastātisku MŠK pētījumā EMR100070-003 (B. daļa), lietojot 10 mg/kg avelumaba ik pēc 2 nedēļām*

Efektivitātes mērķa kritēriji (B. daļa) (RECIST v1.1, IERC)	Rezultāti
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) Atbildes reakcijas rādītājs, CR+PR** n (%) (95% TI)	(n=39) 20 (51,3%) (34,8; 67,6)
Apstiprināta labākā kopējā atbildes reakcija (BOR) Pilnīga atbildes reakcija (CR)** n (%) Daļēja atbildes reakcija (PR)** n (%)	(n=39) 7 (17,9%) 13 (33,3%)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)^a Mediāna, mēneši (95% TI) Minimālā, maksimālā (mēneši) ≥3 mēneši pēc K-M, (95% TI) ≥6 mēneši pēc K-M, (95% TI)	(n=39) 11,3 (5,6; nav nosakāms) 1,2; 13,8 84% (59; 95) 73% (46; 88)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) PFS mediāna, mēneši (95% TI) 3 mēnešu PFS rādītājs pēc K-M, (95% TI) 6 mēnešu PFS rādītājs pēc K-M, (95% TI)	(n=74) 4,2 (2,9; 12,7) 61% (48; 73) 46% (32; 59)

TI: ticamības intervāls; RECIST: norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriji; IERC: Neatkarīga mērķa kritēriju pārskata komisija; K-M: Kaplana-Meijera.

* Efektivitātes dati (datu vākšanas pārtraukšanas datums 2017. gada 26. septembris) iekļāva datus par 39 pacientiem ar vismaz 6 mēnešu ilgu novērošanas periodu ORR, BOR un DOR analīzēm un datus par 74 pacientiem PFS analīzei.

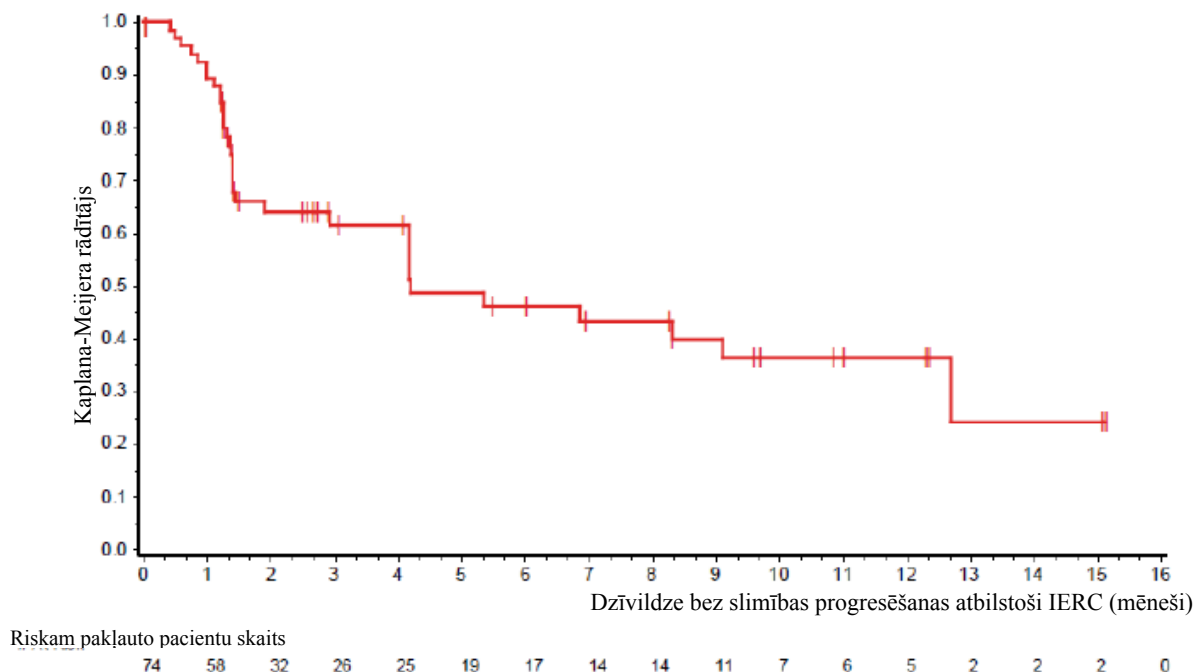
** CR vai PR tika apstiprināta turpmākā audzēja novērtējumā.

^a Pamatojoties uz pacientu skaitu ar apstiprinātu atbildes reakciju (CR vai PR).

2. attēlā attēlota PFS Kaplana-Meijera līkne no nākamās starpposma analīzes 74 pacientiem, kas tika iekļauti B. daļā un bija saņēmuši vismaz vienu avelumaba devu pirms datu vākšanas pārtraukšanas.

2. attēls. Atjaunināta Kaplana-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas (PFS) pēc RECIST v1.1, IERC (B. daļa, n=74)*

Paredzamās dzīvildzes rādītājs (n=74)



* Dzīvildzes bez slimības progresēšanas atjauninātie dati par 74 pacientiem, kuri tika iekļauti B. daļā un bija saņēmuši vismaz vienu avelumaba devu.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Bavencio visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās Merķeļa šūnu karcinomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Apstiprinājums ar nosacījumu

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Paredzams, ka avelumabs izkļiedēsies sistēmiskajā cirkulācijā un mazākā mērā arī ekstracelulārajā telpā. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,72 l.

Pateicoties ierobežotai ekstravaskulārai izkliedei, avelumaba izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir neliels. Tā kā avelumabs ir antivielas, tas nesaistās ar plazmas proteīniem specifiskā veidā.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 1 629 pacientiem, kopējā sistēmiskā klīrensa (CL) vērtība ir 0,59 l/dienā. Papildu analīzē atklāja, ka par avelumaba CL samazinās laika gaitā: lielākā vidējā maksimālā samazināšanās (% mainības koeficients [CV%]) no sākotnējās vērtības dažādiem audzēja veidiem bija aptuveni 32,1% (CV 36,2%).

Avelumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni 4 – 6 nedēļām (2 – 3 cikliem), lietojot zāles atkārtoti 10 mg/kg devā ik pēc 2 nedēļām, un sistēmiskā akumulācija bija aptuveni 1,25 reizes.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ieteicamā devā ir 6,1 diena.

Linearitāte/nelinearitāte

Avelumaba iedarbība palielinājās proporcionāli devai devu diapazonā no 10 mg/kg līdz 20 mg/kg ik pēc 2 nedēļām

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par avelumaba kopējā sistēmiskā klīrensa atšķirībām atkarībā no vecuma, dzimuma, rases, PD-L1 statusa, audzēja slodzes, nieru darbības traucējumiem un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Kopējais sistēmiskais klīrenss palielinās līdz ar ķermeņa masu. Lietojot atbilstoši ķermeņa masai standartizētu devu, iedarbība līdzsvara koncentrācijā bija aptuveni vienāda plašā ķermeņa masas diapazonā (no 30 līdz 204 kg).

Nieru darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas avelumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) no 60 līdz 89 ml/min, kreatinīna klīrenss pēc Kokrofta-Golta (CrCL); n=623), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ no 30 līdz 59 ml/min, n=320) un normālu (GFĀ \geq 90 ml/min, n=671) nieru darbību nenovēroja.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ no 15 līdz 29 ml/min) avelumaba lietošana nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas FK analīzē neatklāja klīniski nozīmīgas avelumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns \leq NAR un AsAT $>$ NAR vai bilirubīns no 1 līdz 1,5 reizēm virs NAR, n=217) un normālu aknu darbību (bilirubīns un AsAT \leq NAR, n=1 388). Aknu darbības traucējumi tika definēti atbilstoši Nacionālā Vēža institūta (NVI) aknu darbības traucējumu kritērijiem.

Pacientiem ar vidēji smagiem (bilirubīns no 1,5 līdz 3 reizēm virs NAR) vai smagiem (bilirubīns $>$ 3 reizes virs NAR) aknu darbības traucējumiem avelumaba lietošana nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, 1 mēnesi un 3 mēnešus makaku sugas pērtiķiem intravenozi ievadot 20, 60 vai 140 mg/kg vienu reizi nedēļā, kam sekoja 2 mēnešus ilgs atveseļošanās periods pēc 3 mēnešu ilgas devu lietošanas. Pēc 3 mēnešu ilgas ārstēšanas ar avelumabu \geq 20 mg/kg pērtiķu galvas un muguras smadzenēs novēroja perivaskulāru mononukleāro šūnu uzkrāšanos. Lai gan nebija skaidras saistības starp devu un atbildes reakciju, nevar izslēgt, ka šī atradne ir saistīta ar avelumaba terapiju.

Reprodukcijas pētījumi dzīvniekiem ar avelumabu nav veikti. Pastāv uzskats, ka PD-1/PD-L1 signālceļš ir saistīts ar tolerances pret augli saglabāšanos grūtniecības laikā. Peļu-žurku grūsnības modeļos pierādīts, ka PD-L1 signālceļa bloķēšana likvidē toleranci pret augli un palielina augļa bojāejas biežumu. Šie rezultāti liecina par iespējamo risku, ka avelumaba lietošana grūtniecības laikā var izraisīt kaitējumu auglim, tajā skaitā palielināt abortu vai nedzīvi dzimušu bērnu skaita rādītājus.

Pētījumi avelumaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes izvērtēšanai nav veikti.

Fertilitātes pētījumi ar avelumabu nav veikti. 1 un 3 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pērtiķiem nenovēroja nozīmīgas izmaiņas mātīšu reproduktīvajos orgānos. Daudzi no

pētījumos izmantotajiem pērtiķu tēviņiem nebija sasnieguši dzimumbriedumu, tāpēc nevar izdarīt pārliecinošus secinājumus par ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Ledus etiķskābe
Polisorbāts 20
Nātrija hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
2 gadi

Pēc atvēršanas

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā tūlīt pēc atvēršanas.

Pēc infūzijas sagatavošanas

Pēc atšķaidīšanas zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas 20°C līdz 25°C temperatūrā apgaismotā telpā. No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atšķaidīšanas zāles nekavējoties jāievada infūzijas veidā, izņemot, ja atšķaidīšanas metode izslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms zāļu lietošanas atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).
Nesalsdēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml koncentrāta flakonā (I klases stikls) ar halogenēta butilkaučuka aizbāzni un alumīnija aizdari ar noņemamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Bavencio ir saderīgs ar polietilēna, polipropilēna un etilēnvinilacetāta infūzijas maisiem, stikla pudelēm, polivinilhlorīda infūzijas komplektiem un sistēmā integrētiem filtriem ar poliētersulfona membrānām un 0,2 mikrometru poru izmēru.

Norādījumi par rīkošanos

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāievēro aseptika.

- Flakons vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsas maiņa. Bavencio ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai satur daļiņas, flakons jāiznīcina.
- Jāizmanto atbilstoša izmēra infūzijas maiss (ieteicams 250 ml) ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām. Vajadzīgais Bavencio tilpums jāievelk ar šļirci no flakona(-iem) un jāpārnes uz infūzijas maisu. Daļēji izlietotie vai tukšie flakoni jāiznīcina.
- Atšķaidītais šķīdums jāsamaisa, uzmanīgi apvēršot infūzijas maisu, lai neizraisītu šķīduma putošanos vai pārmērīgu šļakstīšanos.
- Šķīdums jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tas ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur redzamas daļiņas. Pēc atšķaidīšanas sagatavotais šķīdums nekavējoties jāizlieto.
- Neievadiet vienlaicīgi citas zāles ar to pašu intravenozo sistēmu. Ievadiet infūzijas šķīdumu, izmantojot sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu sistēmā integrētu vai pievienotu 0,2 mikrometru filtru, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā.

Pēc Bavencio ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām.

Pēc atšķaidīšanas iegūto šķīdumu nedrīkst sasaldēt vai sakratīt. Ja zāles tiek atdzesētas, pirms lietošanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam intravenozās infūzijas maisos sasniegt istabas temperatūru.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1214/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS
PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR
NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Bavencio izlaišanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas modalitātēm un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir uzlabot informētību, kā arī sniegt informāciju par noteiktu svarīgu avelumaba identificēto risku pazīmēm un simptomiem, tajā skaitā ar imūno sistēmu saistītu pneimonītu, hepatītu, kolītu, vairogdziedzera darbības traucējumiem, virsnieru mazspēju, 1. tipa cukura diabētu, nefrītu un nieru darbības traucējumiem, miokardītu, miozītu, hipopituitārismu, uveītu, Gijēna-Barē sindromu un ar infūziju saistītām reakcijām, un kā tās ārstēt.

RAĪ ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur Bavencio tiek izplatīts, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri izrakstīs Bavencio, un pacientiem/aprūpētājiem, kuri lietos Bavencio, ir pieejams /nodrošināts šāds izglītojošais komplekts:

- Veselības aprūpes speciālista/bieži uzdoto jautājumu brošūra;
- Pacienta informācijas brošūra;
- Pacienta brīdinājuma karte.

Ārsta izglītojošajā materiālā jābūt iekļautam:

- Zāļu aprakstam;
- Veselības aprūpes speciālistu brošūrai.

Veselības aprūpes speciālista/bieži uzdoto jautājumu brošūrā jābūt ietvertai šādai galvenajai informācijai:

- attiecīgā informācija (piemēram, nopietnība, smagums, biežums, laiks līdz sākumam, atgriezeniskums — ja piemērojams) par šādām drošības problēmām, kas ir saistītas ar Bavencio lietošanu:
 - ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts;
 - ar imūno sistēmu saistīts hepatīts;
 - ar imūno sistēmu saistīts kolīts;
 - ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas (cukura diabēts, vairogdziedzera darbības traucējumi, virsnieru mazspēja);
 - ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi;
 - citas ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, tajā skaitā miokardīts, miozīts, hipopituitārisms, uveīts un Gijēna Barē sindroms;
 - ar infūziju saistītas reakcijas.
- Ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību pazīmju un simptomu apraksts.
- Informācija par to, kā ar pareizu kontroli un ārstēšanu samazināt drošības problēmas.
- Atgādinājums par pacienta brošūras izplatīšanu kopā ar pacienta karti visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Bavencio, iesakot viņiem vienmēr ņemt līdzi pacienta brīdinājuma karti un to uzrādīt jebkuram veselības aprūpes speciālistam, kurš viņiem var sniegt ārstniecības pakalpojumus.
- Atgādinājums izglītēt pacientus/aprūpētājus par simptomiem, ko izraisa ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības, un par nepieciešamību nekavējoties par tiem ziņot ārstam.

Pacienta izglītojošā materiāla jābūt iekļautai:

- lietošanas instrukcijai;
- Pacienta informācijas brošūrai;
- Pacienta brīdinājuma kartei.

Pacienta informācijas brošūrā ir jāietver šāda galvenā informācija:

- īsa iepazīstināšana ar instrumentu un tā izmantošanas mērķi;
- īsa iepazīstināšana ar Bavencio ārstēšanu;
- ieteikums iepazīties ar lietošanas instrukciju;

- informācija par to, ka avelumabs ārstēšanas laikā vai pēc tās var izraisīt nopietnas blakusparādības, kas ir jāārstē nekavējoties, un brīdinājuma paziņojums par to, ka ārstēšanas ar avelumabu laikā ir svarīgi būt informētam par pazīmēm un simptomiem;
- atgādinājums par to, ka pirms jebkurām ārstēšanas izmaiņām vai blakusparādību gadījumā ir svarīgi konsultēties ar savu ārstu.

Pacienta brīdinājuma kartē ir jāietver šāda galvenā informācija:

- īsa iepazīstināšana ar avelumabu (šī instrumenta izmantošanas indikācijas un mērķis);
- apraksts par turpmāk norādīto drošības problēmu galvenajām pazīmēm un simptomiem, kā arī atgādinājums par to, cik svarīgi ir nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja rodas, saglabājas vai pasliktinās šādi simptomi:
 - ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts;
 - ar imūno sistēmu saistīts hepatīts;
 - ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas (cukura diabēts, vairogdziedzera darbības traucējumi, virsnieru mazspēja);
 - ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi;
 - citas ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības, tajā skaitā miokardīts, miozīts, hipopituitārisms, uveīts un Gijēna-Barē sindroms;
 - ar infūziju saistītas reakcijas.
- brīdinājuma paziņojums pacientiem par to, cik svarīgi ir nekavējoties konsultēties ar savu ārstu, ja viņiem rodas jebkuras no norādītajām pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, cik svarīgi ir nemēģināt pašārstēšanos;
- atgādinājums vienmēr ņemt līdzi pacienta brīdinājuma karti un uzrādīt to jebkuram veselības aprūpes speciālistam, kurš viņiem var sniegt ārstniecības pakalpojumus;
- kartē ir jāieraksta arī ārsta kontaktinformācija un jāiekļauj brīdinājuma paziņojums veselības aprūpes speciālistam, kas jebkurā brīdī, tajā skaitā neatliekamā situācijā, ārstē pacientu, par to, ka pacients lieto Bavencio.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laikā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu efektivitāti ārstētiem pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju, RAĪ jāiesniedz pētījuma EMR100070-003 B daļas galīgie rezultāti	2020. gada 30. janvāris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bavencio 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Avelumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta satur 20 mg avelumaba.
Viens 10 ml flakons satur 200 mg avelumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

200 mg/10 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1214/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bavencio 20 mg/ml sterils koncentrāts
Avelumabum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Bavencio 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *Avelumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bavencio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bavencio lietošanas
3. Kā lietot Bavencio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bavencio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bavencio un kādam nolūkam to lieto

Bavencio satur aktīvo vielu avelumabu – monoklonālu antivielu (olbaltumvielas veids), kas cilvēka organismā piesaistās noteiktai mērķa vietai, ko sauc par PD-L1.

Bavencio lieto, lai ārstētu Merķeļa šūnu karcinomu (MŠK) – **retu ādas vēža veidu**, kas ir metastazējies (izplatījies uz citām organisma daļām).

PD-L1 atrodas uz MŠK šūnu virsmas un palīdz aizsargāt audzēja šūnas pret imūnās sistēmas (organisma dabiskās aizsargsistēmas) iedarbību. Bavencio saistās ar PD-L1 un bloķē šo aizsardzību, ļaujot imūnajai sistēmai iznīcināt audzēja šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Bavencio lietošanas

Nelietojiet Bavencio šādos gadījumos:

ja Jums ir alerģija pret avelumabu vai kādu **citu** (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asins analīzes un ķermeņa masas pārbaudes:

pirms ārstēšanas ar Bavencio un ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas asins analīzes, un ārsts pārbaudīs Jūsu ķermeņa masu pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā.

Pirms Bavencio lietošanas konsultējieties ar ārstu:

zāles var izraisīt blakusparādības (skatīt 4. punktu). Lūdzu, ņemiet vērā, ka dažos gadījumos turpmāk minētie simptomi parādās vēlāk un var rasties pēc pēdējās zāļu devas lietošanas. Ja Jums rodas kāds no minētajiem simptomiem, Jums **nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība:**

- ar infūziju saistītas blakusparādības;
- problēmas, ko rada plaušu iekaisums (pneimonīts);

- aknu iekaisums (hepatīts);
- zarnu iekaisums (kolīts), caureja (ūdeņaina, šķidra vai mīksta vēdera izeja) vai biežāka vēdera izeja nekā parasti;
- hormonu ražojošo dziedzeru (vairogdziedzera, virsnieru un hipofīzes) darbības traucējumi;
- 1 tipa cukura diabēts, tajā skaitā pastiprināts asins skābums diabēta dēļ (diabētiskā ketoacidoze);
- nieru darbības traucējumi;
- muskuļu iekaisums (miozīts);
- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem Bavencio lietošanas laikā, **nemēģiniet** tos ārstēt pats ar citām zālēm. Jūsu ārsts var:

- nozīmēt Jums citas zāles, lai novērstu komplikācijas un mazinātu simptomus;
- atlikt nākamās Bavencio devas ievadīšanu
- vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar Bavencio.

Pirms Bavencio saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:

- autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk savām šūnām);
- cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija vai iegūtais imūndeficīta sindroms (AIDS);
- kādreiz bijusi hroniska aknu vīrusu infekcija, tajā skaitā B hepatīts (HBV) vai C hepatīts (HCV);
- jālieto zāles imūnās sistēmas darbības nomākšanai;
- transplantēts orgāns.

Bērni un pusaudži

Bavencio lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta.

Citas zāles un Bavencio

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība

Bavencio var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet Bavencio grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav īpaši norādījis lietot šīs zāles.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode Bavencio terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti.

Nebarojiet bērnu ar krūti Bavencio terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas.

Nav zināms, vai Bavencio izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un **neapkalpojiet** mehānismus pēc Bavencio lietošanas, ja nejūtaties labi. Nogurums ir ļoti bieži sastopama Bavencio blakusparādība un var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Bavencio ir mazs nātrija daudzums

Bavencio satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tas ir nātriju nesaturošs.

3. Kā lietot Bavencio

Jūs saņemsiet Bavencio slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Cik daudz Bavencio Jūs saņemsiet

Ievadāmais Bavencio daudzums ir atkarīgs no ķermeņa masas. Ieteicamā avelumaba deva ir 10 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

Atkarībā no devas pirms lietošanas infūziju maisam ar nātrija hlorīda šķīdumu pievienos atbilstošu Bavencio daudzumu. Lai iegūtu vajadzīgo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens Bavencio flakons.

Kā Jūs saņemsiet Bavencio

Jūs saņemsiet Bavencio infūzijas (pilienu) veidā vēnā (intravenozi) 1 stundas laikā ik pēc 2 nedēļām. Ārsts noteikts nepieciešamo ārstēšanas reižu skaitu.

Pirms Bavencio saņemšanas

Vismaz pirmās 4 reizes pirms Bavencio ievadīšanas Jūs saņemsiet paracetamolu un antihistamīna līdzekli, lai novērstu iespējamās blakusparādības saistībā ar zāļu infūziju. Atkarībā no Jūsu organisma atbildes reakcijas uz zālēm ārsts var izlemt turpināt nozīmēt Jums šīs zāles pirms visu Bavencio devu ievadīšanas.

Ja esat izlaidis Bavencio devu

Ir ļoti svarīgi ierasties uz visām Bavencio ievadīšanas vizītēm. Ja esat izlaidis vizīti, vaicājiet ārstam, kad jāierodas saņemt nākamo zāļu devu.

Ja pārtraucat saņemt Bavencio

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Bavencio, ja vien neesat pārrunājis to ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana var pārtraukt zāļu iedarbību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var rasties vairākas nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Bavencio iedarbojas uz imūno sistēmu un var izraisīt iekaisumu kādā Jūsu organisma daļā (skatīt 2. punktu). Iekaisums var izraisīt nopietnu kaitējumu Jūsu organismam, un daži iekaisuma stāvokļi var izraisīt nāvi un nepieciešamību pēc ārstēšanas vai Bavencio terapijas pārtraukšanas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja **Jums rodas iekaisums kādā organisma daļā** vai Jums rodas kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem, vai tie pastiprinās:

- ar infūziju saistītas reakcijas, piemēram, **elpas trūkums vai sēkšana, drebuļi vai trīce, nelīdzeni izsitumi vai nātrene, ādas piesarkums, zems asinsspiediens** (reibonis, nogurums, slikta dūša), **drudzis, sāpes mugurā un sāpes vēderā**. Tās ir ļoti bieži sastopamas blakusparādības;
- plaušu iekaisuma (pneimonīta) pazīmes var būt **apgrūtināta elpošana vai klepus**. Tās ir bieži sastopamas blakusparādības;
- aknu iekaisuma (hepatīta) pazīmes var būt **ādas vai acu baltumu dzelte, izteikta slikta dūša vai vemšana, sāpes vēdera labajā pusē, miegainība, tumšs urīns** (tējas krāsā), **biežāka asiņošana vai asinsizplūdumu veidošanās biežāk nekā parasti, mazāka ēstgriba nekā**

parasti, nogurums vai **aknu funkcionālo testu novirzes**. Tās ir retāk sastopamas blakusparādības;

- zarnu iekaisuma (kolīta) pazīmes var būt **caureja** (šķidra vēdera izeja) vai **biežāka vēdera izeja nekā parasti, asinis fēcēs vai tumšas, darvai līdzīgas, lipīgas fēces, izteiktas sāpes vai jutīgums vēderā**. Tās ir retāk sastopamas blakusparādības;
- hormonu ražojošo dziedzeru (vairogdziedzera, virsnieru un hipofīzes) iekaisuma pazīmes var būt **izteikts nogurums, ātra sirdsdarbība, pastiprināta svīšana, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas**, piemēram, aizkaitināmība vai aizmāršība, **salšanas sajūta, ļoti zems asinsspiediens** (ģībšana, reibonis, nogurums, slikta dūša), **ķermeņa masas izmaiņas** vai **galvassāpes**. Tās ir retāk sastopamas blakusparādības;
- 1. tipa cukura diabēta iespējamās pazīmes var būt **lielāks izsalkums** vai **slāpes nekā parasti, biežāka urinācija, ķermeņa masas samazināšanās** un **nogurums**. Tās ir retāk sastopamas blakusparādības;
- nieru iekaisuma pazīmes var būt **nieru funkcionālo testu novirzes, samazināta urinācija, asinis urīnā** vai **tūska potīšu apvidū**. Tās ir retāk sastopamas blakusparādības;
- muskuļu iekaisuma (miozīts) pazīmes var būt **muskuļu sāpes** vai **vājums**. Tās ir retāk sastopamas blakusparādības;
- sirds muskuļa iekaisuma (miokardīts) pazīmes var būt **apgrūtināta elpošana, reibonis** vai **ģībšana, drudzis, sāpes krūškurvī, spiedoša sajūta krūškurvī** vai **gripai līdzīgi simptomi**. Tās ir reti sastopamas blakusparādības.

Nemēģiniet ārstēt sevi pats ar citām zālēm.

Citas blakusparādības

Avelumaba klīniskajos pētījumos ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās;
- slikta dūša, caureja, aizcietējumi, vemšana;
- sāpes vēderā, sāpes mugurā, sāpes locītavās;
- nogurums vai nespēks;
- drudzis;
- roku, pēdu vai kāju tūska;
- ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba.

Dažas blakusparādības var būt bez simptomiem, un tās var atklāt tikai asins analīzēs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita samazināšanās;
- pavājināta vairogdziedzera darbība;
- asinsspiediena paaugstināšanās vai pazemināšanās;
- salšanas sajūta;
- sausums mutē;
- ādas izsitumi, nieze.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- pastiprināta vairogdziedzera darbība;
- ādas apsārtums;
- sāpes vēderā;
- sarkani, niezoši, zvīņaini plankumi uz ādas;
- sepse;
- samazināta hormonu sekrēcija virsnierēs;
- pavājināta hipofīzes darbība;
- acs iekaisums;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- 1. tipa cukura diabēts;
- Gijēna-Barē sindroms (imūnās sistēmas traucējumi, kas izpaužas kā nervu iekaisums un var izraisīt sāpes, nejutīgumu, muskuļu vājumu un grūtības staigāt).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Bavencio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizlietoto koncentrātu vai atšķaidīto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko Bavencio satur**

Aktīvā viela ir avelumabs.

Viens 10 ml flakons satur 200 mg avelumaba. Katrs ml koncentrāta satur 20 mg avelumaba.

Citas sastāvdaļas ir mannīts, ledus etiķskābe, polisorbāts 20, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu „Bavencio ir mazs nātrijs daudzums”).

Bavencio ārējais izskats un iepakojums

Bavencio ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Iepakojuma lielums ir 1 stikla flakons kastītē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana un ievadīšana

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāievēro aseptika.

- Flakons vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsas maiņa. Bavencio ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai satur daļiņas, flakons jāiznīcina.
- Jāizmanto atbilstoša izmēra infūzijas maisis (ieteicams 250 ml) ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām. Vajadzīgais Bavencio tilpums jāieviek ar šļirci no flakona(-iem) un jāpārnes uz infūzijas maisu. Daļēji izlietotie vai tukšie flakoni jāiznīcina.
- Atšķaidītais šķīdums jāsamaisa, uzmanīgi apvēršot infūzijas maisu, lai neizraisītu šķīduma putošanos vai pārmērīgu šļakstīšanos.
- Šķīdums jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tas ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur redzamas daļiņas. Pēc atšķaidīšanas sagatavotais šķīdums nekavējoties jāizlieto.
- Neievadiet vienlaicīgi citas zāles ar to pašu intravenozo sistēmu. Ievadiet infūzijas, izmantojot sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu sistēmā integrētu vai pievienotu 0,2 mikrometru filtru.

Pēc Bavencio ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām.

Pēc atšķaidīšanas iegūto šķīdumu nedrīkst sasaldēt vai sakratīt. Ja zāles tiek atdesētas, pirms lietošanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam intravenozās infūzijas maisos sasniegt istabas temperatūru.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.