

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg.

Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg.

Avelumab este un anticorp monoclonal IgG1 uman care țintește proteina ligand PD-L1 de pe suprafața celulei imunomodulatoare și este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. pH-ul soluției se situează în intervalul 5,0-5,6, iar osmolalitatea este cuprinsă între 270 și 330 mOsm/kg.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea cancerului.

#### Doze

Doza recomandată de Bavencio este de 10 mg/kg de greutate corporală, administrată intravenos în decurs de 60 minute, o dată la două săptămâni.

Administrarea Bavencio trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie a bolii constatată radiologic, care nu este asociată cu o deteriorare clinică semnificativă, definită ca absența unor simptome noi sau agravate, absența unei modificări a statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni și absența necesității terapiei de urgență.

#### Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii cu Bavencio. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nicio reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului.

### Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual; vezi Tabelul 1.

La pct. 4.4 sunt prezentate recomandări detaliate privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse mediate imun.

**Tabelul 1: Recomandări pentru amânarea sau întreruperea administrării Bavencio**

<b>Reacția adversă asociată tratamentului</b>	<b>Severitate*</b>	<b>Modificarea tratamentului</b>
Reacții asociate perfuziei	Reacție de gradul 1 asociată perfuziei	Se reduce viteza perfuziei cu 50%
	Reacție de gradul 2 asociată perfuziei	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1; se reia perfuzia cu o viteză redusă cu 50%
	Reacție de gradul 3 sau gradul 4 asociată perfuziei	Se întrerupe definitiv administrarea
Pneumonită	Pneumonită de gradul 2	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Pneumonită de gradul 3 sau gradul 4 sau pneumonită de gradul 2 recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea
Hepatită	Valori serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) sau ale alanin-aminotransferazei (ALT) care depășesc de 3 ori până la 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoare a bilirubinei totale care depășește de 1,5 ori până la 3 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Valori serice ale AST sau ALT care depășesc de 5 ori LSVN sau valori ale bilirubinei totale care depășesc de 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv administrarea
Colită	Colită sau diaree de gradul 2 sau gradul 3	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Colită sau diaree de gradul 4 sau colită de gradul 3 recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea
Patologii endocrine (hipotiroidie, hipertiroidie, insuficiență suprarenaliană, hiperglicemie)	Patologii endocrine de gradul 3 sau gradul 4	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
Nefrită și disfuncție renală	Valoare a creatininei serice care depășește de 1,5 ori până la 6 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Valoare a creatininei serice care depășește de 6 ori LSVN	Se întrerupe definitiv administrarea

<b>Reacția adversă asociată tratamentului</b>	<b>Severitate*</b>	<b>Modificarea tratamentului</b>
Alte reacții adverse mediate imun (inclusiv miocardită, miozită, hipopituitarism, uveită, sindrom Guillain-Barré)	Pentru oricare dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semne sau simptome clinice de gradul 2 sau gradul 3 ale unei reacții adverse asociate mediate imun nemenționate mai sus.</li> </ul>	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Pentru oricare dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacție adversă cu risc letal sau de gradul 4 (excluzând patologiile endocrine controlate prin terapie de substituție hormonală)</li> <li>• Reacție adversă mediată imun, de gradul 3, recurentă</li> <li>• Necesitatea administrării a 10 mg pe zi sau a unei doze mai mari de prednison sau echivalent, timp de mai mult de 12 săptămâni</li> <li>• Reacții adverse mediate imun, de gradul 2 sau de gradul 3, persistente, care durează timp de 12 săptămâni sau mai mult</li> </ul>	Se întrerupe definitiv administrarea

\* Toxicitatea a fost clasificată pe grade conform Criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru Cancer din Statele Unite ale Americii, versiunea 4.0 (NCICTCAE v4.03)

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani) (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Bavencio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

### Mod de administrare

Bavencio este destinat numai administrării sub formă de perfuzie intravenoasă. Acesta nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau injecție în bolus.

Bavencio trebuie diluat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Se administrează în decurs de 60 de minute sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat.

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Reacții asociate perfuziei

La pacienții cărora li s-a administrat avelumab s-au raportat reacții asociate perfuziei, care pot fi severe (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de reacții asociate perfuziei, care includ febră cu valori mari, frisoane, eritem tegumentar, hipotensiune arterială, dispnee, stridor, dorsalgie, durere abdominală și urticarie.

În cazul reacțiilor de gradul 3 sau de gradul 4 asociate perfuziei, perfuzia trebuie oprită, iar administrarea avelumabului trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Pentru reacțiile de gradul 1 asociate perfuziei, viteza perfuziei trebuie redusă cu 50% pentru perfuzia curentă. Pentru pacienții cu reacții de gradul 2 asociate perfuziei, perfuzia trebuie întreruptă temporar, până ce reacția ajunge la gradul 1 sau se remite, iar apoi perfuzia va fi reluată cu o viteză a perfuziei cu 50% mai redusă (vezi pct. 4.2).

În cazul recurenței unei reacții de gradul 1 sau de gradul 2 asociate perfuziei, pacientului i se poate administra în continuare avelumab, în timp ce este atent monitorizat, după modificarea adecvată a vitezei perfuziei și administrarea de premedicație cu paracetamol și un antihistaminic (vezi pct. 4.2).

În cadrul studiilor clinice, 98,6% (433/439) dintre pacienții care au manifestat reacții asociate perfuziei au prezentat o primă reacție asociată perfuziei în timpul primelor 4 perfuzii, din care 2,7% (12/439) au fost de grad  $\geq 3$ . La ceilalți 1,4% (6/439) pacienți, reacțiile asociate perfuziei au apărut după primele 4 perfuzii și toate au fost de gradul 1 sau de gradul 2.

#### Reacții adverse mediate imun

Cele mai multe dintre reacțiile adverse mediate imun apărute la avelumab au fost reversibile și au putut fi abordate prin întreruperea temporară sau definitivă a administrării avelumabului, administrare de corticosteroizi și/sau tratament de susținere.

Pentru reacțiile adverse mediate imun suspectate trebuie efectuată o evaluare adecvată, pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de severitatea reacției adverse, trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrați corticosteroizi. Dacă se utilizează corticosteroizi pentru tratarea unei reacții adverse, trebuie inițiată o reducere treptată a dozei, pe o perioadă de cel puțin 1 lună, după ameliorare.

La pacienții la care reacțiile adverse mediate imun nu pot fi ținute sub control prin utilizarea de corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

#### Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab a apărut pneumonită mediată imun. S-a raportat un caz letal la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât pneumonita mediată imun. Pneumonita suspectată trebuie confirmată imagistic.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad  $\geq 2$  (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției pneumonitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul pneumonitei mediate imun de gradul 3, gradul 4 sau al pneumonitei mediate imun de gradul 2 recurente (vezi pct. 4.2).

#### Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab a apărut hepatită mediată imun. S-au raportat două cazuri letale la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât hepatita mediată imun.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad  $\geq 2$  (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției hepatitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul hepatitei mediate imun de gradul 3 sau gradul 4 (vezi pct. 4.2).

#### Colită mediată imun

S-a raportat colită mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât colita mediată imun. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad  $\geq 2$  (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției colitei mediate imun de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul colitei mediate imun de gradul 4 sau al colitei mediate imun de gradul 3 recurente (vezi pct. 4.2).

#### Patologii endocrine mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat avelumab s-au raportat tulburări tiroidiene mediate imun, insuficiență suprarenaliană mediată imun și diabet zaharat de tip 1 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor clinice și a simptomelor de patologii endocrine. Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției patologiilor endocrine de gradul 3 sau de gradul 4, până la remisiune (vezi pct. 4.2).

#### *Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)*

Pot apărea tulburări tiroidiene în orice moment în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic în timpul tratamentului și după cum este indicat, în funcție de evaluarea clinică), precum și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidia trebuie tratată cu terapie de substituție, iar hipertiroidia cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar.

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției tulburărilor tiroidiene de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență suprarenaliană*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenaliană în timpul tratamentului și după acesta. Trebuie administrați corticosteroizi (1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison administrat intravenos sau un echivalent oral) pentru insuficiența suprarenaliană de grad  $\geq 3$ , urmați de o reducere treptată a dozei până la atingerea unei doze  $\leq 10$  mg/zi.

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției insuficienței suprarenaliene simptomatice de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

#### *Diabet zaharat de tip 1*

Avelumabul poate provoca diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru diabetul zaharat de tip 1 trebuie inițiat tratamentul cu insulină. La pacienții cu hiperglicemie de grad  $\geq 3$  trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrate medicamente hipoglicemiante. Tratamentul cu avelumab trebuie reluat atunci când se obține controlul metabolic prin intermediul terapiei de substituție a insulinei.

#### Nefrită și disfuncție renală mediate imun

Avelumabul poate provoca nefrită mediată imun (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea unor valori serice crescute ale creatininei înaintea tratamentului și periodic în timpul acestuia. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid) pentru nefrită de grad  $\geq 2$ . Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției nefritei de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiunea la un grad  $\leq 1$  și trebuie oprită definitiv în cazul nefritei de gradul 4.

#### Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienți s-au raportat alte reacții adverse mediate imun importante din punct de vedere clinic: miocardită care a inclus cazuri letale, miozită, hipopituitarism, uveită și sindrom Guillain-Barré (vezi pct. 4.8).

Pentru reacțiile adverse mediate imun trebuie efectuată evaluarea adecvată pentru a se confirma etiologia sau a se exclude alte cauze. În funcție de severitatea reacției adverse, trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrați corticosteroizi. Administrarea avelumabului trebuie reluată atunci când reacția adversă mediată imun revine la gradul 1 sau mai mic în urma reducerii treptate a dozei de corticosteroid. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 3 care reapare și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC); boală autoimună activă sau în antecedente; antecedente de alte patologii maligne în intervalul anterior de 5 ani; transplant de organ; afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică sau infecție activă cu HIV sau cu hepatită B sau C.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu  $< 1$  mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu avelumab.

Avelumabul este metabolizat în principal pe căi catabolice, prin urmare nu se preconizează ca avelumabul să prezinte interacțiuni medicamentoase farmacocinetice cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

## Sarcina

Datele provenite din utilizarea avelumabului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale. Cu toate acestea, s-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 la modelele murine de gestație perturbă toleranța pentru fetus și duce la o creștere a pierderii fetale (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului său de acțiune, ca administrarea avelumabului în timpul sarcinii să aibă efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând prezența unor rate crescute de avort sau copil născut mort.

Se cunoaște faptul că imunoglobulinele umane IgG1 traversează bariera placentară. Prin urmare, avelumabul are potențialul de a fi transmis de la mamă la fetusul în curs de dezvoltare. Utilizarea avelumabului în timpul sarcinii nu este recomandată, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu avelumab.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se excretă în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

## Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Cu toate că nu s-au efectuat studii de evaluare a efectului avelumabului asupra fertilității, în cadrul studiilor de toxicitate după administrarea de doze repetate, cu durata de 1 lună și de 3 luni, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere ale femelelor de maimuță (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Avelumabul are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-a raportat fatigabilitate în urma administrării de avelumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să manifeste prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, până când sunt siguri că avelumabul nu are efecte adverse în cazul acestor activități.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Avelumabul este cel mai frecvent asociat cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile severe, s-au remis în urma inițierii de tratament medical adecvat sau a opririi administrării avelumabului (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos).

Siguranța avelumabului a fost evaluată la 1738 pacienți cu tumori solide, incluzând CCM metastatic, cărora li s-a administrat doza de 10 mg/kg de avelumab, o dată la 2 săptămâni, în cadrul studiilor clinice. La această grupă de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse la avelumab au fost fatigabilitatea (32,4%), greața (25,1%), diareea (18,9%), scăderea apetitului alimentar (18,4%), constipația (18,4%), reacțiile asociate perfuziei (17,1%), scăderea ponderală (16,6%) și vărsăturile (16,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad  $\geq 3$  au fost anemia (6,0%), dispneea (3,9%) și durerea abdominală (3,0%). Reacțiile adverse grave au fost reprezentate de reacții adverse mediate imun și reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4).



### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate pentru 88 pacienți cu CCM metastatic tratați cu avelumab 10 mg/kg și reacțiile adverse raportate pentru 1650 pacienți dintr-un studiu de fază I pentru alte tumori solide sunt prezentate în Tabelul 2.

Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2: Reacțiile adverse la pacienții tratați cu avelumab în studiul clinic EMR100070-003 și reacțiile adverse dintr-un studiu de fază I (EMR100070-001) pentru alte tumori solide**

<b>Frecvența</b>	<b>Reacțiile adverse la medicament</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Foarte frecvente	Anemie
Frecvente	Limfopenie
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, eozinofilie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate la medicament, reacție anafilactică de hipersensibilitate, hipersensibilitate de tip I
<b>Tulburări endocrine</b>	
Frecvente	Hipotiroidie*
Mai puțin frecvente	Insuficiență suprarenaliană*, hipertiroidie*, tiroidită*, tiroidită autoimună*, insuficiență corticosuprarenaliană acută*, hipotiroidie autoimună*, hipopituitarism*
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Diabet zaharat*, diabet zaharat de tip 1*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Cefalee, amețeală, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	Sindrom Guillain-Barré*
<b>Tulburări oculare</b>	
Mai puțin frecvente	Uveită*
<b>Tulburări cardiace</b>	
Rare	Miocardită*
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Mai puțin frecvente	Eritem tegumentar
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	Tuse, dispnee
Frecvente	Pneumonită*
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Greață, diaree, constipație, vărsături, durere abdominală
Frecvente	Xerostomie
Mai puțin frecvente	Colită*, colită autoimună*, enterocolită*, ileus
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente	Hepatită autoimună*, insuficiență hepatică acută*, insuficiență hepatică*, hepatită*

<b>Frecvența</b>	<b>Reacțiile adverse la medicament</b>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie*, prurit*, erupție cutanată maculo-papuloasă*, xerodermie
Mai puțin frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie pruriginoasă*, eritem*, erupție cutanată tranzitorie generalizată*, psoriazis*, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă*, erupție cutanată tranzitorie maculară*, erupție cutanată tranzitorie papuloasă*, dermatită exfoliativă*, eritem polimorf*, pemfigoid*, prurit generalizat*, eczemă, dermatită
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente	Dorsalgie, artralgie
Frecvente	Mialgie
Mai puțin frecvente	Miozită*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	Nefrită tubulo-interstițială*
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră cu valori mari, edem periferic
Frecvente	Astenie, frisoane, boală pseudogripală
Mai puțin frecvente	Sindrom de răspuns inflamator sistemic*
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Creștere a valorii gama-glutamyltransferazei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorii amilazei, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii serice a creatininei
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei (ALT)*, creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei (AST)*, creștere a valorii serice a creatin-fosfokinazei*, creștere a valorii serice a transaminazelor*
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
Foarte frecvente	Reacții asociate perfuziei

\* Reacție adversă mediată imun pe baza evaluării medicale

§ Reacție observată numai în studiul EMR100070-003 (partea B) după data limită de colectare a datelor pentru analiza cumulată, prin urmare frecvența este estimată

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun provin de la 1650 pacienți din studiul de fază I EMR100070-001 conceput pentru indicația de alte tumori solide și de la 88 pacienți din studiul EMR100070-003, cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 5.1).

Recomandările de abordare terapeutică a acestor reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

#### Pneumonită mediată imun

În cadrul studiilor clinice, la 1,2% (21/1738) dintre pacienți a apărut pneumonită mediată imun. Între acești pacienți a existat 1 pacient (0,1%) cu rezultat letal, 1 pacient (0,1%) cu pneumonită mediată imun de gradul 4 și 5 pacienți (0,3%) cu pneumonită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul pneumonitei mediate imun a fost de 2,5 luni (interval: 3 zile până la 11 luni). Durata mediană a fost de 7 săptămâni (interval: 4 zile până la mai mult de 4 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,3% (6/1738) pacienți din cauza pneumonitei mediate imun. Toți cei 21 pacienți cu pneumonită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 17 pacienți (81%) din cei 21 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 8 zile (interval: 1 zi până la 2,3 luni). Pneumonita mediată imun s-a remis la 12 pacienți (57%) din cei 21 la momentul închiderii bazei de date.

### Hepatită mediată imun

În cadrul studiilor clinice, la 0,9% (16/1738) dintre pacienți a apărut hepatită mediată imun. Între acești pacienți au existat 2 pacienți (0,1%) cu rezultat letal și 11 pacienți (0,6%) cu hepatită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul hepatitei mediate imun a fost de 3,2 luni (interval: 1 săptămână până la 15 luni). Durata mediană a fost de 2,5 luni (interval: 1 zi până la mai mult de 7,4 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,5% (9/1738) pacienți din cauza hepatitei mediate imun. Toți cei 16 pacienți cu hepatită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 15 pacienți (94%) din cei 16 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 14 zile (interval: 1 zi până la 2,5 luni). Hepatita mediată imun s-a remis la 9 pacienți (56%) din cei 16 la momentul închiderii bazei de date.

### Colită mediată imun

În cadrul studiilor clinice, la 1,5% (26/1738) dintre pacienți a apărut colită mediată imun. Între acești pacienți au existat 7 pacienți (0,4%) cu colită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul colitei mediate imun a fost de 2,1 luni (interval: 2 zile până la 11 luni). Durata mediană a fost de 6 săptămâni (interval: 1 zi până la mai mult de 14 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,5% (9/1738) pacienți din cauza colitei mediate imun. Toți cei 26 pacienți cu colită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 15 pacienți (58%) din cei 26 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 19 zile (interval: 1 zi până la 2,3 luni). Colita mediată imun s-a remis la 18 pacienți (70%) din cei 26 la momentul închiderii bazei de date.

### Patologii endocrine mediate imun

#### Tulburări tiroidiene

În cadrul studiilor clinice, la 6% (98/1738) dintre pacienți au apărut tulburări tiroidiene mediate imun, din care 90 pacienți (5%) au prezentat hipotiroidie, 7 pacienți (0,4%) au prezentat hipertiroidie, iar 4 pacienți (0,2%) au prezentat tiroidită. Între acești pacienți au existat 3 pacienți (0,2%) cu tulburări tiroidiene mediate imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul tulburărilor tiroidiene a fost de 2,8 luni (interval: 2 săptămâni până la 13 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 1 zi până la mai mult de 26 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,1% (2/1738) dintre pacienți din cauza tulburărilor tiroidiene mediate imun. Tulburările tiroidiene s-au remis la 7 pacienți (7%) din cei 98 la momentul închiderii bazei de date.

#### Insuficiență suprarenaliană

În cadrul studiilor clinice, la 0,5% (8/1738) dintre pacienți a apărut insuficiență suprarenaliană mediată imun. Între acești pacienți a existat 1 pacient (0,1%) cu insuficiență suprarenaliană de gradul 3.

Timpul median până la debutul insuficienței suprarenaliene mediate imun a fost de 2,5 luni (interval: 1 zi până la 8 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 2 zile până la mai mult de 6 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,1% (2/1738) dintre pacienți din cauza insuficienței suprarenaliene mediate imun. Toți cei 8 pacienți cu insuficiență suprarenaliană mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, la 4 pacienți (50%) din cei 8 s-a administrat o doză crescută de corticosteroizi sistemici ( $\geq 40$  mg prednison sau echivalent) urmată de o reducere treptată a dozei pe o perioadă mediană de 1 zi (interval: 1 zi până la 24 zile). Insuficiența suprarenaliană s-a remis la 1 pacient, în urma administrării corticoidului, la momentul închiderii bazei de date.

### Diabet zaharat de tip 1

La 0,1% (2/1738) dintre pacienți a apărut diabet zaharat de tip 1 fără altă etiologie, incluzând două reacții de gradul 3 care au dus la oprirea definitivă a administrării avelumabului.

### Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La 0,1% (1/1738) dintre pacienții cărora li s-a administrat avelumab a apărut nefrita mediată imun care a dus la oprirea definitivă a administrării avelumabului.

### Imunogenitate

Dintre cei 1738 pacienți tratați cu avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni, 1627 pacienți au fost evaluabili din punct de vedere al apariției anticorpilor antimedament în urma tratamentului (ADA), iar la 96 pacienți (5,9%) rezultatul a fost pozitiv. La pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru ADA, poate exista un risc crescut de reacții asociate perfuziei (aproximativ 40% la pacienții la care a existat vreodată un rezultat pozitiv la testul pentru ADA și aproximativ 25% la pacienții la care nu a existat niciodată un rezultat pozitiv la testul pentru ADA). Pe baza datelor disponibile, incluzând incidența scăzută a imunogenității, impactul ADA asupra farmacocineticii, eficacității și siguranței este incert, iar impactul anticorpilor de neutralizare (nAb) nu este cunoscut.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La trei pacienți s-a raportat supradozaj cu 5% până la 10% peste doza de avelumab recomandată. Pacienții nu au prezentat simptome, nu au necesitat tratament pentru supradozaj și au continuat tratamentul cu avelumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse. Tratamentul este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC31.

#### Mecanism de acțiune

Avelumabul este un anticorp monoclonal imunoglobulină umană G1 (IgG1) care țintește ligandul 1 al distrugerii programate (PD-L1). Avelumabul se leagă de PD-L1 și blochează interacțiunea dintre PD-L1 și receptorii pentru distrugerea programată 1 (PD-1) și B7.1. Acest lucru elimină efectele supresoare ale PD-L1 asupra celulelor T citotoxice CD8<sup>+</sup>, ducând la restaurarea răspunsurilor antitumorale ale celulelor T.

De asemenea, s-a demonstrat că avelumabul induce liza directă a celulelor tumorale mediată de celulele tip *natural killer* (NK) prin intermediul citotoxicității mediate celular, dependentă de anticorp (ADCC).

## Eficacitate și siguranță clinică

### *Carcinomul cu celule Merkel (studiul EMR100070-003)*

Eficacitatea și siguranța avelumabului au fost investigate în studiul EMR100070-003 care a inclus două părți. Partea A a fost un studiu cu braț unic, multicentric, efectuat la pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, a căror boală a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei administrate pentru boala cu metastaze la distanță, cu o speranță de viață de mai mult de 3 luni. Partea B a inclus pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, netratați anterior cu terapie sistemică în context metastatic.

Au fost excluși pacienții cu metastază activă sau în antecedente la nivelul sistemului nervos central (SNC); cu boală autoimună activă sau în antecedente; cu antecedente de alte patologii maligne în intervalul anterior de 5 ani; cu transplant de organ; cu afecțiuni care necesitau supresie imunitară terapeutică sau cu infecție activă cu HIV sau cu hepatită B sau C.

Pacienților li s-a administrat avelumab în doză de 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul putea fi continuat la pacienții cu progresie a bolii constatată radiologic, care nu era asociată cu o deteriorare clinică semnificativă, definită ca absența unor simptome noi sau agravate, absența unei modificări a statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni și absența necesității terapiei de urgență.

S-au efectuat evaluări ale răspunsului tumoral o dată la 6 săptămâni, conform evaluării efectuate de către o Comisie Independentă de Evaluare a Obiectivelor (CIEO) pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide (RECIST) v1.1.

Pentru Partea A, stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de cel mai bun răspuns global (BRG) confirmat; stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a inclus durata răspunsului (DR) și supraviețuirea fără progresie (SFP).

Pentru Partea A, o analiză actualizată de eficacitate a fost efectuată la toți cei 88 pacienți, după o urmărire minimă de 24 luni. Pacienților li s-a administrat un număr median de 7 doze de avelumab (interval: între 1 doză și 72 doze), iar durata mediană a tratamentului a fost de 17 săptămâni (interval: între 2 săptămâni și 158 săptămâni).

Dintre cei 88 pacienți, 65 pacienți (74%) erau bărbați, vârsta mediană era de 73 ani (interval cuprins între 33 ani și 88 ani), 81 pacienți (92%) erau de rasă caucaziană, iar 49 pacienți (56%), respectiv 39 pacienți (44%) aveau un status de performanță conform clasificării Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) de 0 și respectiv 1.

În mod cumulativ, s-a raportat că la 52 pacienți (59%) se administrase o terapie anticancer anterioară pentru CCM, la 26 pacienți (30%) se administraseră 2 terapii anterioare, iar la 10 pacienți (11%) se administraseră trei sau mai multe terapii anterioare. Patruzeci și șapte de pacienți (53%) prezentau metastaze viscerale.

Tabelul 3 rezumă criteriile de evaluare a eficacității la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea A, actualizate cu o urmărire minimă de 24 luni.

**Tabelul 3: Răspunsul la avelumab 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A)\***

<b>Criteriile de evaluare a eficacității (Partea A) (conform RECIST v1.1, CIEO)</b>	<b>Rezultate (N = 88)</b>
<b>Rata de răspuns obiectiv (RRO)</b> Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (Î 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
<b>Cel mai bun răspuns global (BRG) confirmat</b> Răspuns complet (RC)** n (%) Răspuns parțial (RP)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
<b>Durata răspunsului (DR)<sup>a</sup></b> Mediana, luni (Î 95%) Minimul, maximul (luni) ≥ 6 luni, pe baza K-M, (Î 95%) ≥ 12 luni, pe baza K-M, (Î 95%) ≥ 24 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	NO (18, neestimabil) 2,8; 31,8+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (46; 81)
<b>Supraviețuirea fără progresie (SFP)</b> SFP mediană, luni (Î 95%) Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (Î 95%) Rata SFP la 12 luni, pe baza K-M, (Î 95%) Rata SFP la 24 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (16; 36)

Î: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide; CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier; NO: neobținut; + denotă o valoare cenzurată

\* Date privind eficacitatea, actualizate cu o urmărire minimă de 24 luni (data limită a colectării 26 septembrie 2017)

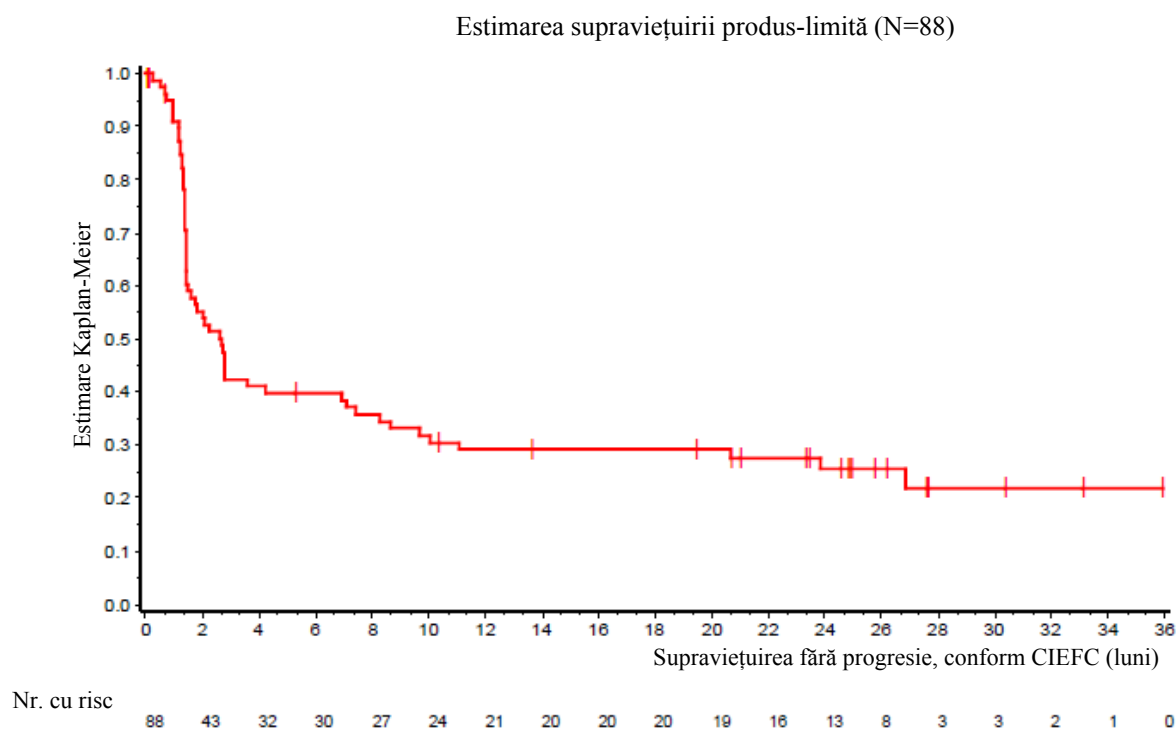
\*\* RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

<sup>a</sup> Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)

Timpul median până la răspuns a fost de 6 săptămâni (interval: între 6 săptămâni și 36 săptămâni) după administrarea primei doze de avelumab. La 22 pacienți din 29 (76%) care au prezentat răspuns, răspunsul a fost obținut în decurs de 7 săptămâni după administrarea primei doze de avelumab.

Curba Kaplan-Meier actualizată a SFP la 88 pacienți (Partea A) cu CCM metastatic este prezentată în Figura 1.

**Figura 1: Estimările Kaplan-Meier actualizate ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea A, urmărire minimă de 24 luni)**



Probele tumorale au fost evaluate din punct de vedere al expresiei celulare tumorale a PD-L1 și al prezenței poliomavirusului celulelor Merkel (VCM) utilizându-se un test de imunohistochimie (IHC) investigativ. Tabelul 4 rezumă expresia PD-L1 și statusul din punct de vedere al VCM al pacienților cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A).

**Tabelul 4: Ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul tumoral VCM la pacienții cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A)**

	<b>Avelumab RRO (ÎÎ 95%)</b>
<b>Expresia PD-L1 la valoarea limită de 1%</b>	N=74 <sup>a</sup>
Pozitiv (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negativ (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
<b>Expresia PD-L1 la valoarea limită de 5%</b>	N=74 <sup>a</sup>
Pozitiv (n=19)	57,9% (33,5; 79,7)
Negativ (n=55)	23,6% (13,2; 37,0)
<b>Statusul IHC-VCM al tumorii</b>	N=77 <sup>b</sup>
Pozitiv (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negativ (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: imunohistochimie; VCM: poliomavirus cu celule Merkel; RRO: rata de răspuns obiectiv

<sup>a</sup> Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru PD-L1

<sup>b</sup> Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru VCM prin imunohistochimie (IHC)

Pentru Partea B, stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de răspunsul durabil, definit ca răspuns obiectiv (răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP)), cu o durată de cel puțin 6 luni; determinările secundare ale răspunsului au inclus BRG, DR, SFP și SG.

Analiza intermediară prespecificată pentru Partea B a inclus 39 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab și 29 pacienți cu minim 13 săptămâni de urmărire la momentul datei limită a colectării datelor (data limită a colectării 24 martie 2017).

Dintre cei 39 pacienți, 30 (77%) erau de sex masculin, vârsta mediană era de 75 ani (interval: 47 până la 88 ani), 33 (85%) erau de rasă albă, iar 31 (79%) și 8 (21%) prezentau un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1. Criteriile finale de evaluare a eficacității s-au bazat pe 29 pacienți cu 13 săptămâni de urmărire. Rata de răspuns obiectiv (RRO) a fost de 62,1% (ÎI 95%: 42,3, 79,3), raportându-se că 4 (14%) pacienți au prezentat răspuns complet, iar 14 (48%) au prezentat un răspuns parțial. Durata mediană a răspunsului nu a putut fi estimată (ÎI 95%: 4 luni, neestimabilă) cu o durată minimă de 1,2 luni până la maxim 8,3 luni. Analiza supraviețuirii fără progresie (SFP) s-a bazat pe 39 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab, cu SFP mediană de 9,1 luni (ÎI 95%: 1,9, neestimabilă) și o rată SFP estimată la 3 luni, prin metoda Kaplan-Meier, de 67% (ÎI 95%: 48, 80).

S-a efectuat o analiză intermediară ulterioară pentru Partea B la 74 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab și 39 pacienți cu urmărire de cel puțin 6 luni la momentul datei limită a colectării datelor (data limită a colectării 26 septembrie 2017). Dintre cei 74 pacienți, 51 (69%) erau de sex masculin, vârsta mediană era de 74 ani (interval: 47 până la 89 ani), 49 (66%) erau de rasă albă, iar 51 (69%) și 23 (31%) pacienți aveau un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1.

Tabelul 5 rezumă analiza intermediară ulterioară a criteriilor de evaluare a eficacității, incluzând o estimare a ratelor la 6 luni, prin metoda Kaplan-Meier pentru DR și SFP, la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea B.

**Tabelul 5: Analiza intermediară ulterioară a răspunsului la avelumab 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B)\***

<b>Criteriile de evaluare a eficacității (Partea B) (conform RECIST v1.1, CIEO)</b>	<b>Rezultate</b>
<b>Rata de răspuns obiectiv (RRO)</b> Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (ÎI 95%)	(N=39) 20 (51,3%) (34,8; 67,6)
<b>Cel mai bun răspuns global (BRG) confirmat</b> Răspuns complet (RC)** n (%) Răspuns parțial (RP)** n (%)	(N=39) 7 (17,9%) 13 (33,3%)
<b>Durata răspunsului (DR)<sup>a</sup></b> Mediana, luni (ÎI 95%) Minimul, maximul (luni) ≥ 3 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	(N=39) 11,3 (5,6, neestimabil) 1,2; 13,8 84% (59; 95) 73% (46; 88)
<b>Supraviețuirea fără progresie (SFP)</b> SFP mediană, luni (ÎI 95%) Rata SFP la 3 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	(N=74) 4,2 (2,9; 12,7) 61% (48; 73) 46% (32; 59)

ÎI: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide; CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier

\* Datele privind eficacitatea (data limită a colectării 26 septembrie 2017) au inclus 39 pacienți cu o urmărire minimă de 6 luni pentru analizele RRO, BRG, DR și 74 pacienți incluși în analiza SFP.

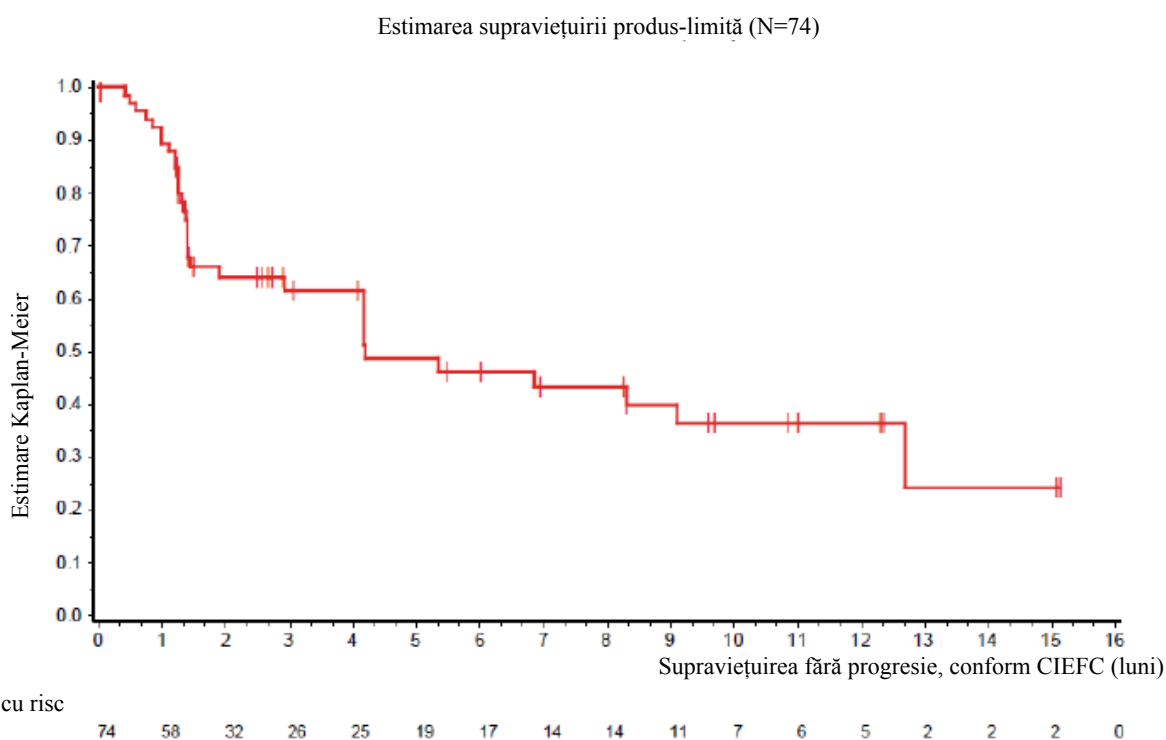
\*\* RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

<sup>a</sup> Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)

În Figura 2 este prezentată curba Kaplan-Meier a SFP din analiza intermediară ulterioară la 74 pacienți înrolați în Partea B cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab înainte de momentul limită pentru colectarea datelor.



**Figura 2: Estimările Kaplan-Meier actualizate ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea B, N=74)\***



\* Datele actualizate privind supraviețuirea fără progresie au inclus 74 pacienți înrolați în Partea B, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bavencio la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul carcinomului cu celule Merkel (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Se preconizează că avelumabul este distribuit în circulația sistemică și într-o mai mică măsură în spațiul extracelular. Volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 4,72 l.

În concordanță cu distribuția extravasculară limitată, volumul de distribuție al avelumabului la starea de echilibru este redus. După cum este de așteptat pentru un anticorp, avelumabul nu se leagă de proteinele plasmatică într-o manieră specifică.

### Eliminare

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională efectuată la 1629 pacienți, valoarea clearance-ului sistemic total (Cl) este de 0,59 l/zi. În cadrul analizei suplimentare, s-a constatat că Cl avelumabului scade în timp: cea mai mare reducere maximă medie (coeficient procentual de variație [CV%]) față de valoarea inițială, pentru diferite tipuri de tumori, a fost de aproximativ 32,1% (CV 36,2%).

Concentrațiile de avelumab la starea de echilibru au fost atinse după aproximativ 4 săptămâni până la 6 săptămâni (2 până la 3 cicluri) de administrare de doze repetate de 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni, iar acumularea sistemică a fost de aproximativ 1,25 ori.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) la doza recomandată este de 6,1 zile pe baza analizei de FC populațională.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la avelumab a crescut proporțional cu doza în intervalul de doze cuprinse între 10 mg/kg și 20 mg/kg cu administrare o dată la 2 săptămâni.

#### Grupe speciale de pacienți

O analiză de farmacocinetică populațională nu a sugerat nicio diferență privind clearance-ul sistemic total al avelumabului pe baza vârstei, sexului, rasei, statusului PD-L1, încărcării tumorale, insuficienței renale și insuficienței hepatice ușoare sau moderate.

Clearance-ul sistemic total crește proporțional cu greutatea corporală. Expunerea la starea de echilibru a fost aproximativ uniformă pe parcursul unui interval larg de greutate corporală (30 kg până la 204 kg) pentru doze normalizate cu greutatea corporală.

#### Insuficiență renală

Nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere clinic privind clearance-ul avelumabului între pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata filtrării glomerulare (RFG) cuprinsă între 60 ml/min și 80 ml/min, clearance-ul creatininei ( $Cl_{Cr}$ ) pe baza formulei Cockcroft-Gault; n = 623), insuficiență renală moderată (RFG cuprinsă între 30 ml/min și 59 ml/min, n = 320) și pacienții cu funcție renală normală (RFG  $\geq$  90 ml/min, n = 671).

Avelumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG cuprinsă între 15 ml/min și 29 ml/min).

#### Insuficiență hepatică

Nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere clinic privind clearance-ul avelumabului între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valoarea bilirubinei  $\leq$  LSVN și valoarea AST  $>$  LSVN, sau valoarea bilirubinei cuprinsă între LSVN și 1,5 ori LSVN, n = 217) și pacienții cu funcție hepatică normală (valoarea bilirubinei și valoarea AST  $\leq$  LSVN, n = 1388) la o analiză de FC populațională. Insuficiența hepatică a fost definită pe baza criteriilor Institutului Național pentru Cancer din Statele Unite ale Americii (NCI) privind disfuncția hepatică.

Avelumabul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (valoarea bilirubinei cuprinsă între 1,5 ori LSVN și 3 ori LSVN) sau insuficiență hepatică severă (valoarea bilirubinei  $>$  3 ori LSVN).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după administrarea de doze repetate la maimuțe *Cynomolgus* cărora li s-au administrat intravenos doze de 20, 60 sau 140 mg/kg, o dată pe săptămână, timp de 1 lună și 3 luni, urmate de o perioadă de recuperare cu durata de 2 luni, după perioada de administrare a dozelor cu durata de 3 luni. S-a observat acumularea perivasculară de celule mononucleare la nivelul creierului și al măduvei spinării la maimuțele tratate cu avelumab în doză  $\geq$  20 mg/kg timp de 3 luni. Cu toate că nu a existat o relație doză-răspuns clară, nu se poate exclude asocierea acestei observații cu tratamentul cu avelumab.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale. Se consideră că în menținerea toleranței pentru fetus pe parcursul sarcinii este implicată calea PD-1/PD-L1. S-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 la modelele murine de gestație perturbă toleranța pentru fetus și duce la o creștere a pierderii fetale. Aceste rezultate indică riscul potențial ca

administrarea avelumabului în timpul sarcinii să aibă efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând prezența unor rate crescute de avort sau copil născut mort.

Nu s-au efectuat studii de evaluare a potențialului de carcinogenitate sau genotoxicitate al avelumabului.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra fertilității. În cadrul studiilor de toxicologie după administrarea de doze repetate, cu durata de 1 lună și de 3 luni, efectuate la maimuțe, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere ale femelelor. Multe dintre exemplarele masculine de maimuțe incluse în acest studiu erau imature din punct de vedere sexual și, prin urmare, nu se pot trage concluzii explicite cu privire la efectele asupra organelor reproductive ale masculilor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Acid acetic glacial  
Polisorbat 20  
Hidroxid de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis  
2 ani

După deschidere  
Din punct de vedere microbiologic, după deschidere medicamentul trebuie diluat și administrat imediat prin perfuzie.

După prepararea perfuziei  
Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a soluției diluate a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi cuprinse între 20°C și 25°C și la lumina camerei. Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie administrată imediat prin perfuzie, cu excepția cazului în care metoda de diluare previne riscul contaminării microbiene. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în condiții de utilizare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10 ml de concentrat într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc halobutitic și sigiliu din aluminiu montat pe un capac fără filet, din plastic, detașabil.

Mărime de ambalaj de 1 flacon.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Bavencio este compatibil cu pungi de perfuzie din polietilenă, polipropilenă și acetat de etilen vinil, flacoane din sticlă, seturi de perfuzie din policlorură de vinil și filtre în linie cu membrane din polietersulfonă, cu dimensiuni ale porilor de 0,2 micrometri.

### Instrucțiuni privind manipularea

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizată o tehnică aseptică.

- Flaconul trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Bavencio este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, flaconul trebuie aruncat.
- Trebuie utilizată o pungă de perfuzie de dimensiune adecvată (de preferat 250 ml), conținând fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Volumul necesar de Bavencio trebuie extras din flacon (flacoane) și transferat în punga de perfuzie. Orice flacoane parțial utilizate sau goale trebuie aruncate.
- Soluția diluată trebuie amestecată răsturnând ușor punga pentru a evita formarea de spumă sau agitarea excesivă a soluției.
- Soluția trebuie examinată pentru a exista siguranța că este limpede, incoloră și nu conține particule vizibile. Soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.
- Nu trebuie administrate concomitent alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase. Soluția perfuzabilă trebuie administrată utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat, după cum se descrie la pct. 4.2.

După administrarea Bavencio, linia trebuie spălată fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%).

Soluția diluată nu trebuie congelată sau agitată. În cazul păstrării la frigider, soluția diluată din pungile pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1214/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 septembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Bavencio în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să fie convins cu privire la conținutul și formatul programului educațional, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional are scopul de a crește conștientizarea și de a furniza informații cu privire la semnele și simptomele anumitor riscuri identificate importante ale avelumabului, incluzând afecțiunile mediate imun cum sunt pneumonita, hepatita, colita, tulburările tiroidiene, insuficiența suprarenaliană, diabetul zaharat de tip 1, nefrita și disfuncția renală, miocardita, miozita, hipopituitarismul, uveita, sindromul Guillain Barre și reacțiile asociate perfuziei, precum și modul de abordare a acestora.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Bavencio, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care asigură îngrijirea, legat de care se preconizează că vor prescrie și utiliza Bavencio au acces/li se furnizează următorul pachet educațional:

- Broșura pentru profesionistul din domeniul sănătății / întrebări frecvente
- Broșura cu informații pentru pacient
- Cardul de avertizare al pacientului

**Materialul educațional pentru medic** trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Broșura pentru profesionistul din domeniul sănătății

**Broșura pentru profesionistul din domeniul sănătății / întrebări frecvente** va conține următoarele elemente importante:

- Informații relevante (de exemplu gravitatea, severitatea, frecvența, timpul până la debut, reversibilitatea, după caz) cu privire la următoarele preocupări legate de siguranță asociate cu utilizarea Bavencio:
  - Pneumonită mediată imun
  - Hepatită mediată imun
  - Colită mediată imun
  - Patologii endocrine mediate imun (diabet zaharat, tulburări tiroidiene, insuficiență suprarenaliană)
  - Nefrită și disfuncție renală mediate imun
  - Alte reacții adverse mediate imun, inclusiv miocardită, miozită, hipopituitarism, uveită și sindrom Guillain-Barré
  - Reacții asociate perfuziei
- Descrierea semnelor și simptomelor reacțiilor adverse mediate imun.
- Detalii legate de modul de reducere la minimum a preocupărilor legate de siguranță prin monitorizare adecvată și management.
- Reamintirea cu privire la distribuirea broșurii pentru pacient, împreună cu cardul de avertizare al pacientului, tuturor pacienților cărora li se administrează tratament cu Bavencio și cu privire la instruirea acestora să poarte în permanență cardul de avertizare al pacientului și să îl arate oricărui profesionist din domeniul sănătății care i-ar putea trata.
- Reamintirea de a educa pacienții/persoanele care asigură îngrijirea cu privire la simptomele reacțiilor adverse mediate imun și cu privire la necesitatea de a le raporta imediat medicului.

**Materialul educațional pentru pacient** trebuie să conțină

- Prospectul
- Broșura cu informații pentru pacient
- Cardul de avertizare al pacientului

**Broșura cu informații pentru pacient** va conține următoarele mesaje importante:

- Scurtă introducere cu privire la document și scopul acestuia
- Scurtă introducere cu privire la tratamentul cu Bavencio



- Recomandarea de a citi prospectul
- Informații cu privire la faptul că avelumabul poate provoca reacții adverse grave în timpul tratamentului sau după acesta, care trebuie tratate imediat, precum și mesajul de atenționare cu privire la importanța conștientizării semnelor și simptomelor în timpul administrării tratamentului cu avelumab
- Reamintirea importanței necesității de se adresa medicului curant înainte de a modifica tratamentul sau în cazul apariției unei reacții adverse

**Cardul de avertizare al pacientului** va conține următoarele mesaje importante:

- Scurtă introducere cu privire la avelumab (indicația și scopul acestui document)
- Descrierea semnelor și simptomelor principale ale următoarelor preocupări legate de siguranță și reamintirea importanței înștiințării imediate a medicului lor curant în cazul în care apar simptome, acestea persistă sau se agravează:
  - Pneumonită mediată imun
  - Hepatită mediată imun
  - Colită mediată imun
  - Patologii endocrine mediate imun (diabet zaharat, tulburări tiroidiene, insuficiență suprarenaliană)
  - Nefrită și disfuncție renală mediate imun
  - Alte reacții adverse mediate imun, inclusiv miocardită, miozită, hipopituitarism, uveită și sindrom Guillain-Barré
  - Reacții asociate perfuziei
- Mesaj de atenționare pentru pacienții cu privire la importanța de se adresa imediat medicului curant în cazul în care apare vreunul dintre semnele și simptomele menționate și cu privire la faptul că este important să nu încerce să se trateze singuri
- Reamintirea de a purta în permanență Cardul de avertizare al pacientului și de a-l arăta oricărui profesionist din domeniul sănătății care i-ar putea trata
- De asemenea, cardul trebuie să conțină o rubrică pentru introducerea datelor de contact ale medicului și să includă un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în situații de urgență, cu privire la faptul că pacientul utilizează Bavencio.

#### **E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Pentru a confirma eficacitatea pentru pacienții netratați anterior cu chimioterapie, DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale studiului EMR10007-003 – Partea B	30 ianuarie 2020

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
avelumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg.  
Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Manitol, acid acetic glacial, polisorbitat 20, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

200 mg/10 ml

1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după diluare  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Numai pentru utilizare unică.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1214/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Bavencio 20 mg/ml concentrat steril  
avelumab  
i.v. după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

200 mg/10 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă avelumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Bavencio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bavencio
3. Cum se utilizează Bavencio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bavencio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Bavencio și pentru ce se utilizează

Bavencio conține substanța activă avelumab, un anticorp monoclonal (un tip de proteină) care se atașează de o țintă specifică din organism, numită PD-L1.

Bavencio este utilizat pentru tratarea adulților cu carcinom cu celule Merkel (CCM), **un tip rar de cancer de piele**, atunci când a devenit metastatic (s-a extins la alte părți ale organismului).

PD-L1 se găsește pe suprafața celulelor CCM și ajută la protejarea celulelor tumorale de sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului). Bavencio se leagă de PD-L1 și blochează efectul de protecție al acestuia, permițând sistemului imunitar să atace celulele tumorale.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bavencio

##### Nu utilizați Bavencio

dacă sunteți alergic la avelumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

##### Analize de sânge și verificări ale greutății:

Medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate înaintea și în timpul tratamentului cu Bavencio.

Vi se vor efectua analize de sânge în timpul tratamentului, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza greutatea înaintea și în timpul tratamentului.



Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Bavencio:

Acesta poate provoca reacții adverse (vezi pct. 4). Vă rugăm să rețineți că, în unele cazuri, simptomele pot fi întârziate, și pot apărea după ultima doză care v-a fost administrată. Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome, trebuie să **solicitați asistență medicală de urgență**:

- reacții asociate perfuziei;
- probleme din cauza inflamației plămânilor (pneumonită);
- inflamație a ficatului (hepatită);
- inflamație a intestinelor (colită), diaree (scaune apoase, nelegate sau moi) sau un număr mai crescut de scaune decât de obicei;
- probleme la nivelul glandelor care secretă hormoni (glanda tiroidă, glanda suprarenală și glanda hipofiză) care pot afecta funcționarea acestor glande;
- diabet de tip 1, inclusiv prezența de acid în sânge produs de diabet (cetoacidoză diabetică);
- probleme la nivelul rinichilor;
- inflamație a mușchilor (miozită);
- inflamația inimii (miocardită).

Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome în timp ce luați Bavencio **nu încercați să le tratați** singur cu alte medicamente. Medicul dumneavoastră vă poate

- recomanda alte medicamente pentru a preveni complicațiile și a vă reduce simptomele,
- opri administrarea următoarei doze de Bavencio
- sau opri definitiv tratamentul cu Bavencio.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Bavencio dacă:

- aveți o boală autoimună (o afecțiune în care organismul își atacă propriile celule);
- aveți o infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA);
- aveți sau ați avut vreodată o infecție virală cronică a ficatului, incluzând hepatita B (VHB) sau hepatita C (VHC);
- vi se administrează medicamente pentru suprimarea sistemului imunitar;
- vi s-a efectuat un transplant de organ.

### **Copii și adolescenți**

Bavencio nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Bavencio împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina**

Bavencio poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Bavencio dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul recomandă în mod specific acest lucru.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timp ce vi se administrează Bavencio și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze.

### **Alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

**Nu alăptați** în timp ce vi se administrează Bavencio și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze.

Nu se cunoaște dacă Bavencio trece în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugar.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

**Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat Bavencio dacă nu vă simțiți suficient de bine.** Oboseala este o reacție adversă foarte frecventă la Bavencio și vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Bavencio are un conținut redus de sodiu**

Bavencio conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Bavencio**

Bavencio vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

### **Cât Bavencio vi se va administra**

Cantitatea de Bavencio care vă va fi administrată va fi stabilită în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată este de 10 mg de avelumab per kilogram de greutate corporală.

În funcție de doza dumneavoastră, cantitatea adecvată de Bavencio va fi adăugată într-o pungă de perfuzie care conține o soluție de clorură de sodiu, înainte de utilizare. Poate fi necesar mai mult de un flacon de Bavencio pentru a se obține doza necesară.

### **Cum vi se va administra Bavencio**

Bavencio vă va fi administrat sub formă de perfuzie (picurare) în venă (intravenos) în decursul unei perioade de 1 oră, o dată la 2 săptămâni. Medicul dumneavoastră va stabili de câte administrări ale tratamentului aveți nevoie.

### **Înainte de a vi se administra Bavencio**

Cel puțin în primele 4 administrări ale tratamentului, vi se va administra paracetamol și un antihistaminic înainte de a vi se administra Bavencio, pentru a preveni reacțiile adverse posibile asociate perfuziei. În funcție de modul în care organismul dumneavoastră răspunde la tratament, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze în continuare aceste medicamente înainte de toate administrările tratamentului cu Bavencio.

### **Dacă omiteți o doză de Bavencio**

Este foarte important să respectați toate programările pentru administrarea Bavencio. Dacă omiteți o programare, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când trebuie să programați administrarea următoarei doze.

### **Dacă încetați să vi se administreze Bavencio**

**Nu opriți tratamentul cu Bavencio dacă nu ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.** Oprirea tratamentului poate duce la încetarea efectului medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre reacțiile adverse pot apărea după mai multe săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze.

Bavencio acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate provoca inflamație la nivelul unor părți ale organismului (vezi pct. 2). Inflamația poate provoca efecte dăunătoare grave asupra

organismului dumneavoastră, iar unele afecțiuni inflamatorii pot duce la deces și pot necesita tratament sau oprirea administrării Bavencio.

**Solicitați asistență medicală de urgență dacă prezentați inflamație în oricare parte a corpului dumneavoastră sau dacă aveți vreunul dintre următoarele semne sau simptome sau dacă acestea se înrăutățesc.**

- Semne de reacții asociate perfuziei, cum sunt **lipsa de aer sau respirația șuierătoare, frisoanele sau tremurăturile, erupția în relief pe piele sau pustulele pe piele, înroșirea feței, scăderea tensiunii arteriale** (amețeală, oboseală, greață), **febra, durerea de spate și durerea abdominală**. Acestea sunt foarte frecvente.
- Semnele de inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită) pot fi reprezentate de **difficultățile de respirație sau tuse**. Acestea sunt frecvente.
- Semnele de inflamație a ficatului (hepatită) pot include **îngălbenirea pielii (icter) sau a albului ochilor, greață sau vărsături severe, durere în partea dreaptă a zonei stomacului** (abdomen), **moleșeală, urină închisă la culoare** (de culoarea ceaiului), **sângerare sau învinețire mai rapidă decât de obicei, senzație mai redusă de foame decât de obicei, oboseală sau rezultate anormale ale analizelor funcției ficatului**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele de inflamație a intestinelor (colită) pot include **diaree** (scaune moi) sau **mai multe scaune decât de obicei, prezența de sânge în scaun sau scaune de culoare închisă sau negre ca smoala, lipicioase sau durere severă sau sensibilitate la nivelul stomacului**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele de inflamație a glandelor care secretă hormoni (glanda tiroidă, glandele suprarenale și glanda hipofiză) pot include **oboseală extremă, bătăi rapide ale inimii, transpirație în exces, modificări ale dispoziției sau ale comportamentului**, cum sunt iritabilitatea sau uitarea, **senzație de frig, tensiune arterială foarte mică** (leșin, amețeală, oboseală, greață), **modificări ale greutății sau durere de cap**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele diabetului de tip 1 pot include **senzație de foame sau de sete mai intense decât de obicei, nevoia de a urina mai frecvent, scădere în greutate și senzație de oboseală**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele de inflamație a rinichilor pot include **rezultate anormale ale analizelor funcției rinichilor, urinare mai puțin frecventă decât în mod obișnuit, prezența de sânge în urină sau umflarea gleznelor**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele de inflamație a mușchilor (miozită) pot include **durere sau slăbiciune musculară**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele de inflamație a inimii (miocardită) pot include **difficultăți de respirație, amețeală sau leșin, febră, dureri în piept și senzație de apăsare la nivelul pieptului sau simptome similare gripei**. Acestea sunt rare.

**Nu încercați să vă tratați singur cu alte medicamente.**

### **Alte reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate cu avelumab:

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Scădere a numărului globulelor roșii din sânge
- Greață, scaune moi, constipație, vărsături
- Durere de burtă, durere de spate, durere articulară
- Senzație de oboseală sau slăbiciune
- Febră
- Umflare la nivelul brațelor, labelor picioarelor sau picioarelor
- Scădere în greutate, senzație mai redusă de foame

Unele reacții adverse pot să nu prezinte simptome și este posibil să fie descoperite numai prin analize de sânge.

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Scădere a numărului de globule albe în sânge
- Glandă tiroidă mai puțin activă
- Creșteri sau scăderi ale tensiunii arteriale
- Senzație de frig
- Uscăciune la nivelul gurii
- Erupții trecătoare pe piele, mâncărimi

#### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Scădere a numărului de trombocite în sânge
- Glandă tiroidă hiperactivă
- Înroșire a pielii
- Durere abdominală
- Zone înroșite, cu mâncărimi, cu descuamare la nivelul pielii
- Sepsis
- Scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale
- Glandă hipofiză mai puțin activă
- Inflamație a ochilor
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- Diabet zaharat de tip 1
- Sindrom Guillain-Barré (o tulburare a sistemului imunitar care provoacă inflamație a nervilor și poate duce la durere, amorțeală, slăbiciune musculară și dificultăți de mers)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Bavencio**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu păstrați nicio parte neutilizată a concentratului sau a soluției perfuzabile diluate în scop de reutilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Bavencio**

Substanța activă este avelumab.

Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg. Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg.

Celelalte componente sunt manitol, acid acetic glacial, polisorbit 20, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Bavencio are un conținut redus de sodiu”).

### **Cum arată Bavencio și conținutul ambalajului**

Bavencio este un concentrat pentru soluție perfuzabilă limpede, incolor până la ușor gălbui (concentrat steril).

Mărimea ambalajului este de 1 flacon din sticlă per cutie.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

## **Instrucțiuni privind manipularea**

### Preparare și administrare

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizată o tehnică aseptică.

- Flaconul trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Bavencio este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, flaconul trebuie aruncat.
- Trebuie utilizată o pungă de perfuzie de dimensiune adecvată (de preferat 250 ml), conținând fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Volumul necesar de Bavencio trebuie extras din flacon (flacoane) și transferat în punga de perfuzie. Orice flacoane parțial utilizate sau goale trebuie aruncate.
- Soluția diluată trebuie amestecată răsturnând ușor punga pentru a evita formarea de spumă sau agitarea excesivă a soluției.
- Soluția trebuie examinată pentru a exista siguranța că este limpede, incoloră și nu conține particule vizibile. Soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.
- Nu trebuie administrate concomitent alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase. Perfuzia trebuie administrată utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat.

După administrarea Bavencio, linia trebuie spălată fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%).

Soluția diluată nu trebuie congelată sau agitată. În cazul păstrării la frigider, soluția diluată din pungile pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.