

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bavencio 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg avelumab.
En injektionsflaska à 10 ml innehåller 200 mg avelumab.

Avelumab är en human monoklonal IgG1-antikropp riktad mot det immunmodulerande ligandproteinet PD-L1 som uttrycks på cellytan och framställs i äggstocksceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös till svagt gul lösning. Lösningen har ett pH-värde på 5,0-5,6 och en osmolalitet på 270-330 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bavencio är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos av Bavencio är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka.

Behandling med Bavencio ska fortgå enligt rekommenderat doseringsschema fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträder. Patienter med radiologisk sjukdomsprogress utan åtföljande signifikant klinisk försämring, definierad som inga nya eller förvärrade symtom, ingen förändring i sjukdomsstatus under mer än två veckor och inget behov av salvage-terapi, kan fortsätta med behandlingen.

Premedicinering

Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de första fyra infusionerna med Bavencio. Om den fjärde infusionen fullbordats utan någon infusionsrelaterad reaktion administreras fortsatt premedicinering för efterföljande doser enligt läkarens bedömning.

Behandlingsmodifieringar

Upptrappning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Behandlingen kan behöva senareläggas eller sättas ut med utgångspunkt från den enskilda patientens säkerhet och tolerabilitet, se tabell 1.

Utförliga riktlinjer för behandling av immunrelaterade biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

Tabell 1: Riktlinjer för senareläggning eller utsättning av Bavencio

Behandlingsrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Behandlingsmodifiering
Infusionsrelaterade reaktioner	Infusionsrelaterad reaktion av grad 1	Sänk infusionshastigheten med 50 %
	Infusionsrelaterad reaktion av grad 2	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1; starta om infusionen med 50 % lägre infusionshastighet
	Infusionsrelaterad reaktion av grad 3 eller grad 4	Sätt ut permanent
Pneumonit	Pneumonit av grad 2	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Pneumonit av grad 3 eller grad 4 eller återkommande pneumonit av grad 2	Sätt ut permanent
Hepatit	Aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) mer än 3 och upp till 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) eller totalbilirubin mer än 1,5 och upp till 3 gånger ULN	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	ASAT eller ALAT mer än 5 gånger ULN eller totalbilirubin mer än 3 gånger ULN	Sätt ut permanent
Kolit	Kolit eller diarré av grad 2 eller grad 3	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Kolit eller diarré av grad 4 eller återkommande kolit av grad 3	Sätt ut permanent
Endokrinopatier (hypotyreoos, hypertyreoos, binjurebarksvikt, hyperglykemi)	Endokrinopatier av grad 3 eller grad 4	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
Nefrit och nedsatt njurfunktion	Serumkreatinin mer än 1,5 och upp till 6 gånger ULN	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Serumkreatinin mer än 6 gånger ULN	Sätt ut permanent

Behandlingsrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Behandlingsmodifiering
Andra immunrelaterade biverkningar (inklusive myokardit, myosit, hypopituitarism, uveit, Guillain-Barrés syndrom)	Vid något av följande: Kliniska tecken eller symtom av grad 2 eller grad 3 på en immunrelaterad biverkning som inte beskrivs ovan	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Vid något av följande: Livshotande biverkning av grad 4 (undantaget endokrinopater kontrollerade med hormonersättnings-behandling) Återkommande immunrelaterad biverkning av grad 3 Behov av 10 mg eller mer prednison per dag eller motsvarande i mer än 12 veckor Ihållande immunmedierade biverkningar av grad 2 eller grad 3 som varar i 12 veckor eller mer	Sätt ut permanent

* Toxiciteten graderas enligt *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.0 (NKI-CTCAE v4.03)

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Bavencio för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Inga behandlingsrekommendationer kan lämnas för patienter med gravt nedsatt njurfunktion då tillräckliga data saknas.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Inga behandlingsrekommendationer kan lämnas för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion då tillräckliga data saknas.

Administreringssätt

Bavencio är endast avsett för intravenös infusion. Det får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Bavencio ska spädas med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning. Det administreras under 60 minuter som en intravenös infusion via ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2 mikrometers in-line eller monterat filter.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, som kan vara allvarliga, har rapporterats hos patienter som fått avelumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta och urtikaria.

Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller grad 4 ska infusionen avbrytas och avelumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 ska infusionshastigheten för den aktuella infusionen sänkas med 50 %. För patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 2 ska infusionen avbrytas till dess att förbättring till grad 1 eller remission uppnås, varvid infusionen återupptas med 50 % lägre infusionshastighet (se avsnitt 4.2).

I händelse av en återkommande infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller grad 2 kan behandling med avelumab fortsätta under noggrann övervakning efter lämplig justering av infusionshastighet och premedicinering med paracetamol och antihistamin (se avsnitt 4.2).

I kliniska prövningar hade 98,6 % (433/439) av patienter med infusionsrelaterade reaktioner en första infusionsrelaterad reaktion under de första 4 infusionerna av vilka 2,7 % (12/439) var av grad ≥ 3 . Hos de återstående 1,4 % (6/439) av patienterna förekom infusionsrelaterade reaktioner efter de första 4 infusionerna och samtliga var av grad 1 eller grad 2.

Immunrelaterade biverkningar

De flesta immunrelaterade biverkningarna av avelumab var reversibla och hanterades med tillfällig eller permanent utsättning av avelumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödande behandling.

Vid biverkningar som misstänks vara immunrelaterade ska lämplig utvärdering göras för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska behandling med avelumab senareläggas och kortikosteroider sättas in. Om kortikosteroider används för att behandla en biverkning, ska nedtrappning under minst en månad påbörjas vid förbättring.

Hos patienter vars immunrelaterade biverkningar inte kan kontrolleras med kortikosteroider kan behandling med andra systemiska immunsuppressiva läkemedel övervägas.

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit har förekommit hos patienter som behandlats med avelumab. Ett fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fick avelumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunrelaterad pneumonit och andra orsaker än immunrelaterad pneumonit ska uteslutas. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med radiologisk bilddiagnostik.

Kortikosteroider ska sättas in vid händelser av grad ≥ 2 (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning).

Behandlingen med avelumab ska senareläggas vid pneumonit av grad 2 tills remission uppnås, och sättas ut permanent vid grad 3 och grad 4 samt återkommande pneumonit av grad 2 (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit har förekommit hos patienter som fått behandling med avelumab. Två fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fick avelumab (se avsnitt 4.8).

Leverfunktionen ska följas och patienter ska övervakas med avseende på immunrelaterad hepatit och andra orsaker än immunrelaterad hepatit ska uteslutas.

Kortikosteroider ska sättas in vid händelser av grad ≥ 2 (initial dos 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning).

Behandling med avelumab ska senareläggas vid immunrelaterad hepatit av grad 2 tills remission uppnås, och sättas ut permanent vid immunrelaterad hepatit av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad kolit har rapporterats hos patienter som behandlats med avelumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunrelaterad kolit och andra orsaker än immunrelaterad kolit ska uteslutas. Kortikosteroider ska sättas in vid händelser av grad ≥ 2 (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning).

Behandling med avelumab ska senareläggas vid immunrelaterad kolit av grad 2 eller grad 3 tills remission uppnås, och sättas ut permanent vid immunrelaterad kolit av grad 4 eller återkommande immunrelaterad kolit av grad 3 (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade endokrinopatier

Immunrelaterade sköldkörtelrubbingar, immunrelaterad binjurebarksvikt och typ 1-diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som behandlats med avelumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas med avseende på kliniska tecken och symtom på endokrinopatier. Avelumab ska sättas ut vid endokrinopatier av grad 3 eller grad 4 tills remission uppnås (se avsnitt 4.2).

Sköldkörtelrubbingar (hypotyreos/hypertyreos)

Sköldkörtelrubbingar kan uppträda när som helst under behandling (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på förändrad sköldkörtelfunktion (i början av behandlingen, regelbundet under behandling och då det är kliniskt indicerat) och med avseende på kliniska tecken och symtom på sköldkörtelrubbingar. Hypotyreos ska behandlas med hormonersättningsbehandling och hypertyreos med antityreoida läkemedel enligt behov.

Avelumab ska sättas ut vid sköldkörtelrubbingar av grad 3 eller grad 4 (se avsnitt 4.2).

Binjurebarksvikt

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på binjurebarksvikt under och efter behandling. Kortikosteroider ska sättas in vid binjurebarksvikt av grad ≥ 3 (1 till 2 mg/kg/dag prednison intravenöst eller peroral motsvarighet) följt av nedtrappning tills en dos av ≤ 10 mg/dag uppnås.

Avelumab ska sättas ut vid symtomatisk binjurebarksvikt av grad 3 eller grad 4 (se avsnitt 4.2).

Typ 1-diabetes mellitus

Avelumab kan orsaka typ 1-diabetes mellitus, inklusive diabetisk ketoacidosis (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på hyperglykemi eller andra tecken och symtom på diabetes. Behandling med insulin ska sättas in vid typ 1-diabetes mellitus. Behandling med avelumab ska senareläggas och blodsockersänkande behandling ges till patienter med hyperglykemi av grad ≥ 3 . Behandling med avelumab ska återinsättas när metabol kontroll uppnås med insulinersättningsbehandling.

Immunrelaterad nefrit och njurdysfunktion

Avelumab kan orsaka immunrelaterad nefrit (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på förhöjt serumkreatinin före behandling och regelbundet under behandling. Kortikosteroider ska sättas in vid nefrit av grad ≥ 2 (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning). Behandling med avelumab ska senareläggas vid nefrit av grad 2 eller grad 3 tills förbättring till \leq grad 1 uppnås och sättas ut permanent vid nefrit av grad 4.

Andra immunrelaterade biverkningar

Andra kliniskt betydelsefulla immunrelaterade biverkningar rapporterades hos mindre än 1 % av patienterna: myokardit, inklusive fall med dödlig utgång, myosit, hypopituitarism, uveit och Guillain-Barrés syndrom (se avsnitt 4.8).

Säkerställ lämplig utredning vid biverkningar som misstänks vara immunrelaterade för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad ska behandling med avelumab senareläggas och kortikosteroider sättas in. Behandling med avelumab ska återupptas när den immunrelaterade biverkningen återgår till grad 1 eller lägre efter nedtrappning av kortikosteroider. Behandling med avelumab ska sättas ut permanent vid alla återkommande immunrelaterade biverkningar av grad 3 och för immunrelaterade biverkningar av grad 4 (se avsnitt 4.2).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska prövningar: aktiv metastas i centrala nervsystemet (CNS), aktiv eller tidigare autoimmun sjukdom, annan malignitet inom de senaste fem åren i anamnesen, organtransplantation, tillstånd som kräver immunsuppressiv behandling eller aktiv hiv-, hepatit B- eller hepatit C-infektion.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med avelumab har utförts.

Eftersom avelumab huvudsakligen metaboliseras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod

Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med avelumab och ska använda effektiv preventivmetod under behandling med avelumab och minst en månad efter den sista dosen avelumab.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av avelumab i gravida kvinnor.

Inga djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med avelumab. I modeller med dräktiga möss har dock blockering av PD-L1-signalering visats störa toleransen mot fostret och resultera i ökad fosterförlust (se avsnitt 5.3). Med tanke på avelumabs verkningsmekanism tyder dessa resultat på en risk för att administrering av avelumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inklusive ökad frekvens av missfall eller dödfödsel.

Det är känt att humana IgG1-immunoglobuliner passerar placentarriären. Avelumab kan därmed överföras från modern till det växande fostret. Användning av avelumab under graviditet rekommenderas endast då tillståndet hos kvinnan kräver att det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om avelumab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det är känt att antikroppar kan utsöndras i bröstmjolk kan en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas.

Kvinnor som ammar ska rådats att inte amma under behandling och under minst 1 månad efter den sista dosen på grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn.

Fertilitet

Effekten av avelumab på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

Även om inga studier för att utvärdera effekten av avelumab på fertilitet har utförts, sågs inga märkbara effekter på reproduktionsorganen hos honapor baserat på 1 månads och 3 månaders toxicitetsstudier med upprepad dosering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Avelumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats efter administrering av avelumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådats att iaktta försiktighet då de framför fordon eller använder maskiner tills de är säkra på att avelumab inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Avelumab associeras oftast med immunrelaterade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga biverkningar, gick tillbaka efter att lämplig medicinsk behandling satts in eller avelumab satts ut (se ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan).

Säkerhet för avelumab har utvärderats hos 1 738 patienter med solida tumörer, inklusive metastaserad MCC, som fick avelumab 10 mg/kg varannan vecka i kliniska studier. I denna patientpopulation var den vanligaste biverkningen med avelumab trötthet (32,4 %), illamående (25,1 %), diarré (18,9 %), minskad aptit (18,4%), förstoppning (18,4 %), infusionsrelaterade reaktioner (17,1 %), viktminskning (16,6 %) och kräkning (16,2 %).

De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 var anemi (6,0 %), dyspné (3,9 %) och buksmärta (3,0 %). Allvarliga biverkningar var immunrelaterade reaktioner och infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade från 88 patienter med metastaserad MCC som behandlats med avelumab 10 mg/kg och biverkningar rapporterade från 1 650 patienter i en fas I-studie av andra solida tumörer redovisas i tabell 2.

Dessa biverkningar listas efter organsystemklass och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter behandlade med avelumab i klinisk studie EMR100070-003 och biverkningar från en fas I-studie (EMR100070-001) av andra solida tumörer

Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Anemi
Vanliga	Lymfopeni
Mindre vanliga	Trombocytopeni, eosinofili [§]

Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk överkänslighetsreaktion, överkänslighet av typ 1
Endokrina systemet	
Vanliga	Hypotyreos*
Mindre vanliga	Binjurebarksvikt*, hypertyreos*, tyroidit*, autoimmun tyroidit*, akut binjurebarksvikt*, autoimmun hypotyreos*, hypopituitarism*
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit
Mindre vanliga	Diabetes mellitus*, typ 1-diabetes mellitus*
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
Mindre vanliga	Guillain-Barrés syndrom*
Ögon	
Mindre vanliga	Uveit*
Hjärtat	
Sällsynta	Myokardit*
Blodkärl	
Vanliga	Hypertoni, hypotoni
Mindre vanliga	Blodvallning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta, dyspné
Vanliga	Pneumonit*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, diarré, förstoppning, kräkning, buksmärta
Vanliga	Muntorrhet
Mindre vanliga	Kolit*, autoimmun kolit*, enterokolit*, ileus
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Autoimmun hepatit*, akut leversvikt*, leversvikt*, hepatit*
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag*, klåda*, makulopapulöst utslag*, torr hud
Mindre vanliga	Kliande utslag*, erytem*, generaliserat utslag*, psoriasis*, erytematösa utslag*, makulöst utslag*, papulöst utslag*, exfoliativ dermatit*, erythema multiforme*, pemfigoid*, generaliserad klåda*, eksem, dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Ryggvärk, artralgi
Vanliga	Myalgi
Mindre vanliga	Myosit*
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Tubulointerstitiell nefrit*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet, feber, perifert ödem
Vanliga	Asteni, frossa, influensaliknande symtom
Mindre vanliga	Systemiskt inflammationsresponssyndrom*
Undersökningar	
Mycket vanliga	Viktminskning
Vanliga	Förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt amylas, förhöjt lipas, förhöjt kreatinin i blodet
Mindre vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)*, förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)*, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*, förhöjda transaminaser*

Frekvens	Biverkning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mycket vanliga	Infusionsrelaterad reaktion

* Immunrelaterad biverkning baserat på medicinsk granskning

§ Reaktion endast observerad i studie EMR100070-003 (del B) efter tidpunkten då datainsamling för den poolade analysen upphörde, härav är frekvensen uppskattad

Beskrivning av valda biverkningar

Data för följande immunrelaterade biverkningar är baserade på 1 650 patienter i fas I-studien EMR100070-001 av andra solida tumörer och 88 patienter i studie EMR100070-003 som fick avelumab (se avsnitt 5.1).

Behandlingsriktlinjerna för dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

Immunrelaterad pneumonit

I kliniska studier utvecklade 1,2 % (21/1 738) av patienterna immunrelaterad pneumonit. Dessa fall omfattade 1 patient (0,1 %) med dödlig utgång, 1 patient (0,1 %) med immunrelaterad pneumonit av grad 4 och 5 patienter (0,3 %) med immunrelaterad pneumonit av grad 3.

Mediantid till debut av immunrelaterad pneumonit var 2,5 månader (intervall: 3 dagar till 11 månader). Medianduration var 7 veckor (intervall: 4 dagar till mer än 4 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,3 % (6/1 738) av patienterna på grund av immunrelaterad pneumonit. Samtliga 21 patienter med immunrelaterad pneumonit behandlades med kortikosteroider och 17 (81 %) av de 21 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 8 dagar (intervall: 1 dag till 2,3 månader). Immunrelaterad pneumonit hade läkt ut hos 12 (57 %) av de 21 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Immunrelaterad hepatit

I de kliniska studierna utvecklade 0,9 % (16/1 738) av patienterna immunrelaterad hepatit. Dessa fall omfattade 2 patienter (0,1 %) med dödlig utgång och 11 patienter (0,6 %) med immunrelaterad hepatit av grad 3.

Mediantid till debut av immunrelaterad hepatit var 3,2 månader (intervall: 1 vecka till 15 månader). Medianduration var 2,5 månader (intervall: 1 dag till mer än 7,4 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,5 % (9/1 738) av patienterna på grund av immunrelaterad hepatit. Samtliga 16 patienter med immunrelaterad hepatit behandlades med kortikosteroider och 15 (94 %) av de 16 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 14 dagar (intervall: 1 dag till 2,5 månader). Immunrelaterad hepatit hade läkt ut hos 9 (56 %) av de 16 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Immunrelaterad kolit

I kliniska studier utvecklade 1,5 % (26/1 738) av patienterna immunrelaterad kolit. Dessa fall omfattade 7 (0,4 %) patienter med immunrelaterad kolit av grad 3.

Mediantid till debut av immunrelaterad kolit var 2,1 månader (intervall: 2 dagar till 11 månader). Medianduration var 6 veckor (intervall: 1 dag till mer än 14 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,5 % (9/1 738) av patienterna på grund av immunrelaterad kolit. Samtliga 26 patienter med immunrelaterad kolit behandlades med kortikosteroider och 15 (58 %) av de 26 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 19 dagar (intervall: 1 dag till 2,3 månader). Immunrelaterad kolit hade läkt ut hos 18 (70 %) av de 26 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Immunrelaterade endokrinopatier

Sköldkörtelrubbningar

I de kliniska studierna utvecklade 6 % (98/1 738) av patienterna immunrelaterade sköldkörtelrubbningar, av vilka 90 patienter (5 %) hade hypotyreos, 7 (0,4 %) hypertyreos och 4 (0,2 %) tyroidit. Av dessa hade 3 patienter (0,2 %) immunrelaterade sköldkörtelrubbningar av grad 3.

Mediantid till debut av sköldkörtelrubbningar var 2,8 månader (intervall: 2 veckor till 13 månader). Medianduration kunde inte beräknas (intervall: 1 dag till mer än 26 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,1 % (2/1 738) av patienterna på grund av immunrelaterade sköldkörtelrubbningar. Sköldkörtelrubbningar hade läkt ut hos 7 (7 %) av de 98 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Binjurebarksvikt

I de kliniska studierna utvecklade 0,5 % (8/1 738) av patienterna immunrelaterad binjurebarksvikt. Av dessa patienter hade 1 patient (0,1 %) binjurebarksvikt av grad 3.

Mediantid till debut av immunrelaterad binjurebarksvikt var 2,5 månader (intervall: 1 dag till 8 månader). Medianduration kunde inte beräknas (intervall: 2 dagar till mer än 6 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,1 % (2/1 738) av patienterna på grund av immunrelaterad binjurebarksvikt. Samtliga 8 patienter med immunrelaterad binjurebarksvikt behandlades med kortikosteroider, 4 (50 %) av de 8 patienterna fick systemisk högdosbehandling med kortikosteroider (≥ 40 mg prednison eller motsvarande) följt av nedtrappning under en mediantid på 1 dag (intervall: 1 dag till 24 dagar). Binjurebarksvikt hade läkt ut hos 1 patient som fick kortikosteroidbehandling vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Typ 1-diabetes mellitus

Typ 1-diabetes mellitus utan alternativ etiologi förekom hos 0,1 % (2/1 738) av patienterna, varav två reaktioner av grad 3 ledde till permanent utsättning av avelumab.

Immunrelaterad nefrit och njurdysfunktion

Immunrelaterad nefrit förekom hos 0,1 % (1/1 738) av patienterna som fick avelumab vilket ledde till permanent utsättning av avelumab.

Immunogenicitet

Av de 1 738 patienter som behandlades med 10 mg/kg avelumab som intravenös infusion varannan vecka kunde 1 627 utvärderas för behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedel och 96 (5,9 %) hade positivt testresultat. Hos patienter med positivt testresultat för behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedel kan en ökad risk för infusionsrelaterade reaktioner (cirka 40 % och 25 % hos patienter som någonsin respektive aldrig haft ett positivt testresultat för infusionsrelaterade reaktioner) förekomma. Baserat på tillgängliga data, inkluderande den låga incidensen immunogenicitet, är effekten av behandlingsinducerade antikroppar på farmakokinetik, effekt och säkerhet osäker, medan effekten av neutraliserande antikroppar (nAB) inte är känd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser med doser 5-10 % högre än den rekommenderade dosen avelumab har rapporterats hos tre patienter. Patienterna hade inga symtom, behövde ingen behandling för överdoseringen och fortsatte behandlingen med avelumab.

Vid överdosering ska patienter följas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och symtomatisk behandling sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC31.

Verkningsmekanism

Avelumab är en human immunoglobulin G1-(IgG1)-monoklonal antikropp specifikt riktad mot ligand 1 för programmerad celledöd (*Programmed Death Ligand 1*, PD-L1). Avelumab binder till PD-L1 och blockerar interaktionen mellan PD-L1 och programmerad celledöd receptor-1 (*Programmed Death 1*, PD-1) och B7.1-receptorer. Detta upphäver PD-L1:s hämmande effekter på cytotoxiska CD8-positiva T-celler, vilket resulterar i att det antitumoral T-cellssvaret återställs.

Avelumab har också visats inducera *Natural Killer* (NK)-cellmedierad direkt tumörlöslig via antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Klinisk effekt och säkerhet

Merkelcellskarcinom (studie EMR100070-003)

Effekt och säkerhet för avelumab undersöktes i studie EMR100070-003 bestående av två delar. Del A var en enarmad multicenterstudie på patienter med histologiskt bekräftad metastaserad MCC vars sjukdom hade progredierat under eller efter behandling med kemoterapi mot metastaserande sjukdom och med en förväntad livslängd på mer än 3 månader. Del B inkluderade patienter med histologiskt bekräftad metastaserad MCC som inte fått tidigare systemisk behandling för metastaserad sjukdom.

Patienter med aktiv eller tidigare CNS-metastas, aktiv eller tidigare autoimmun sjukdom, annan malignitet inom de senaste 5 åren i anamnesen, organtransplantation, tillstånd som kräver immunsuppressiv behandling eller aktiv hiv-, hepatit B- eller hepatit C-infektion exkluderades. Patienterna fick avelumab i dosen 10 mg/kg varannan vecka fram till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade. Patienter med radiologisk sjukdomsprogress utan signifikant klinisk försämring, definierad som inga nya eller förvärrade symtom, ingen förändring i *performance status* under mer än två veckor och inget behov av salvage-behandling, fick fortsätta med behandlingen.

Bedömning av tumörrespons, utförd av en oberoende granskningskommitté (*Independent Endpoint Review Committee*, IERC) enligt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) version 1.1, utfördes var 6:e vecka.

För del A det primära effektmåttet var bekräftad bästa tumörrespons (*best overall response*, BOR), sekundära effektmått varaktighet av respons (*duration of response*, DOR) och progressionsfri överlevnad (*progression free survival*, PFS).

För del A utfördes en uppdaterad effektanalys hos samtliga 88 patienter efter en uppföljningstid på minst 24 månader. Patienterna fick i median 7 doser avelumab (intervall: 1 dos till 72 doser) och behandlingens medianduration var 17 veckor (intervall: 2 veckor till 158 veckor).

Av de 88 patienterna var 65 (74 %) män, medianåldern var 73 år (intervall 33 år till 88 år), 81 patienter (92 %) var vita och 49 (56 %) respektive 39 patienter (44 %) hade ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status 0 respektive 1.

Totalt rapporterades 52 av patienterna (59 %) ha fått 1 tidigare cancerbehandling mot MCC, 26 (30 %) hade fått 2 tidigare behandlingar och 10 (11 %) hade fått 3 eller fler tidigare behandlingar. Fyrtiosju av patienterna (53 %) hade haft visceral metastaser.

I tabell 3 sammanfattas effektmåten hos patienter som fått avelumab i rekommenderad dos för studie EMR100070-003, del A, uppdaterad med minst 24 månaders uppföljning.

Tabell 3: Respons på avelumab 10 mg/kg varannan vecka hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del A)*

Effektmått (del A) (enligt RECIST v1.1, IERC)	Resultat (N=88)
Objektiv responsfrekvens (ORR)	
Responsfrekvens, CR+PR** n (%) (95 % KI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Bekräftad bästa tumörrespons (BOR)	
Komplett respons (CR)** n (%)	10 (11,4 %)
Partiell respons (PR)** n (%)	19 (21,6 %)
Varaktighet av respons (DOR)^a	
Median, månader (95 % KI)	NR (18, går ej att beräkna)
Minimum, maximum (månader)	2,8; 31,8+
≥ 6 månader med K–M, (95 % KI)	93 % (75; 98)
≥ 12 månader med K–M, (95 % KI)	71 % (51; 85)
≥ 24 månader med K–M, (95 % KI)	67 % (46; 81)
Progressionsfri överlevnad (PFS)	
Median PFS, månader (95 % KI)	2,7 (1,4; 6,9)
PFS-frekvens efter 6 månader enligt K–M, (95 % KI)	40 % (29; 50)
PFS-frekvens efter 12 månader enligt K–M, (95 % KI)	29 % (19; 39)
PFS-frekvens efter 24 månader med K–M, (95 % KI)	26 % (16; 36)

KI: konfidensintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: *Independent Endpoint Review Committee*; K–M: Kaplan-Meier; NR: ej uppnådd; +anger ett censurerat värde

* Effektdata uppdaterade med minst 24 månaders uppföljning (brytdatum 26 september 2017)

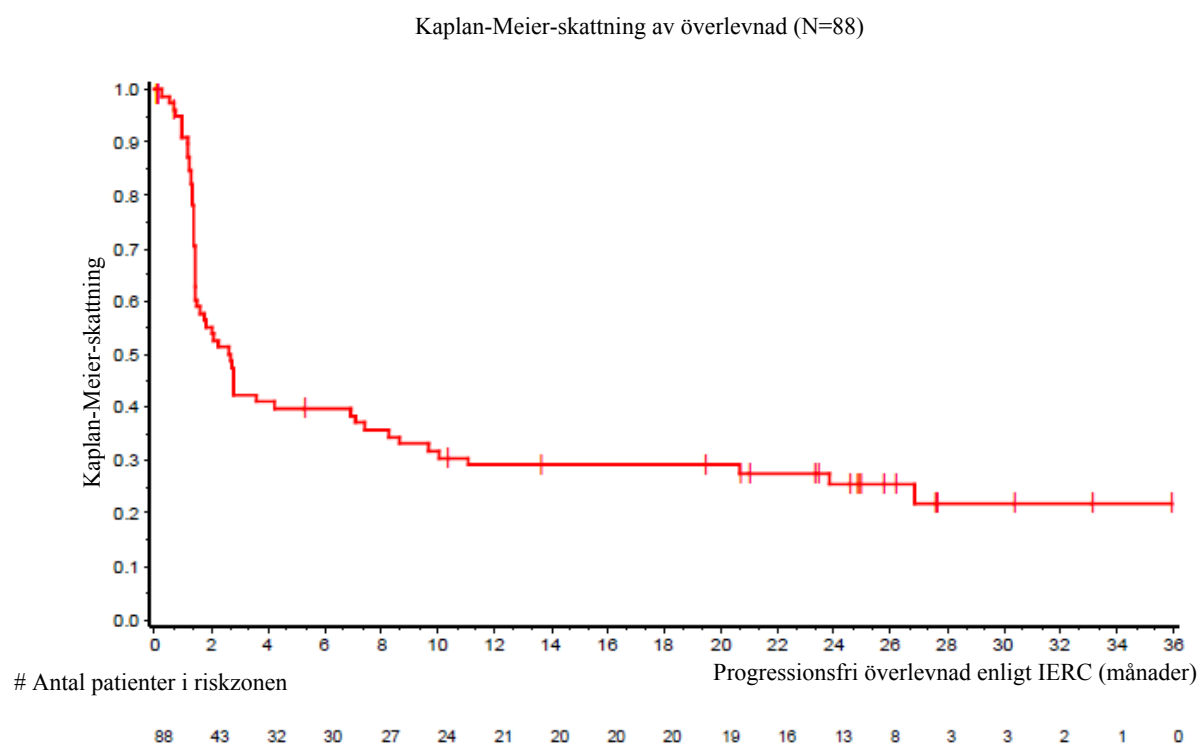
** CR eller PR bekräftades vid en senare tumörbedömning

^a Baserat på antalet patienter med bekräftad respons (CR eller PR)

Mediantid till respons var 6 veckor (intervall: 6 veckor till 36 veckor) efter den första dosen avelumab. Av 29 patienter med respons uppvisade 22 (76 %) patienter respons inom 7 veckor efter den första dosen avelumab.

Den uppdaterade Kaplan-Meier-kurvan för PFS hos de 88 patienter (del A) med metastaserad MCC presenteras i figur 1.

Figur 1: Uppdaterad Kaplan-Meier-kurva av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1, IERC (del A, minst 24 månaders uppföljning)



Tumörprover utvärderades för PD-L1-uttryck i tumörceller och för Merkelcellspolyomavirus (MCV) med hjälp av en experimentell immunhistokemisk analys. I tabell 4 sammanfattas PD-L1-uttryck och MCV-status hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del A).

Tabell 4: Objektiva responsfrekvenser enligt PD-L1-uttryck och MCV-tumörstatus hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del A)

	Avelumab ORR (95 % KI)
PD-L1-uttryck med cut-off värden på 1 %	N=74 ^a
Positivt (n=58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negativt (n=16)	18,8 % (4,0; 45,6)
PD-L1-uttryck med cut-off värden på 5 %	N=74 ^a
Positivt (n=19)	57,9 % (33,5; 79,7)
Negativt (n=55)	23,6 % (13,2; 37,0)
IHC-MCV-tumörstatus	N=77 ^b
Positiv (n=46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negativ (n=31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: immunhistokemi; MCV: Merkelcellspolyomavirus; ORR: objektiv responsfrekvens

^a Baserat på data från patienter utvärderbara för PD-L1

^b Baserat på data från patienter utvärderbara för MCV genom immunhistokemi (IHC)

Den kliniska nyttan av PD-L1 som en prediktiv biomarkör vid MCC har inte fastställts.

För del B var det viktigaste effektmåttet varaktig respons, definierad som objektiv respons (komplett respons (*complete response*, CR) eller partiell respons (*partial response*, PR)) med en varaktighet på minst 6 månader. Sekundära effektmått omfattade BOR, DOR, PFS och OS.

Den förspecifierade interimanalysen för del B inkluderade 39 patienter som fick minst en dos av avelumab och 29 patienter som hade minst 13 veckors uppföljning vid tidpunkten då datainsamling upphörde (brytdatum 24 mars 2017).

Av de 39 patienterna var 30 (77 %) män, medianåldern var 75 år (intervall: 47 till 88 år), 33 (85 %) var vita, och 31 (79 %) och 8 (21 %) hade ECOG performance status 0 respektive 1. Effektmått var baserade på 29 patienter med 13 veckors uppföljning. Den objektiva responsfrekvensen var 62,1 % (95 % KI: 42,3, 79,3) varav 4 (14 %) patienter rapporterades ha komplett respons och 14 (48 %) rapporterades ha partiell respons. Mediandurationen för respons gick inte att beräkna (95 % KI: 4 månader, går ej att beräkna) med minst 1,2 månader till högst 8,3 månaders duration. Analysen av progressionsfri överlevnad (PFS) var baserad på 39 patienter som fick minst en dos avelumab, med en median-PFS på 9,1 månader (95 % KI: 1,9, går ej att beräkna) och en Kaplan-Meier-skattad 3-månaders PFS-frekvens på 67 % (95 % KI: 48, 80).

En senare interimanalys för del B genomfördes med 74 patienter som fick minst en dos avelumab och 39 patienter med minst 6 månaders uppföljning vid tidpunkten då datainsamling upphörde (brytdatum 26 september 2017). Av de 74 patienterna var 51 (69 %) män, medianåldern var 74 år (intervall: 47 till 89 år), 49 (66 %) var vita, och 51 (69 %) och 23 (31 %) hade ECOG performance status 0 respektive 1.

I tabell 5 sammanfattas den senare interimanalysen av effektmått inklusive Kaplan-Meier-skattade 6-månadersfrekvenser för DOR och PFS, hos patienter som fick avelumab i rekommenderad dos i studie EMR100070-003, del B.

Tabell 5: Senare interimanalys av respons på avelumab 10 mg/kg varannan vecka hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del B)*

Effektmått (del B) (enligt RECIST v1.1, IERC)	Resultat
Objektiv responsfrekvens (ORR)	(N=39)
Responsfrekvens, CR+PR** n (%)	20 (51,3 %)
(95 % KI)	(34,8; 67,6)
Bekräftad bästa tumörrespons (BOR)	(N=39)
Komplett respons (CR)** n (%)	7 (17,9 %)
Partiell respons (PR)** n (%)	13 (33,3 %)
Varaktighet av respons (DOR)^a	(N=39)
Median, månader	11,3
(95 % KI)	(5,6, går ej att beräkna)
Minimum, maximum (månader)	1,2; 13,8
≥ 3 månader med K-M, (95 % KI)	84 % (59; 95)
≥ 6 månader med K-M, (95 % KI)	73 % (46; 88)
Progressionsfri överlevnad (PFS)	(N=74)
Median PFS, månader	4,2
(95 % KI)	(2,9; 12,7)
3-månaders PFS-frekvens med K-M, (95 % KI)	61 % (48; 73)
6-månaders PFS-frekvens med K-M, (95 % KI)	46 % (32; 59)

KI: konfidensintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: *Independent Endpoint Review Committee*; K-M: Kaplan-Meier

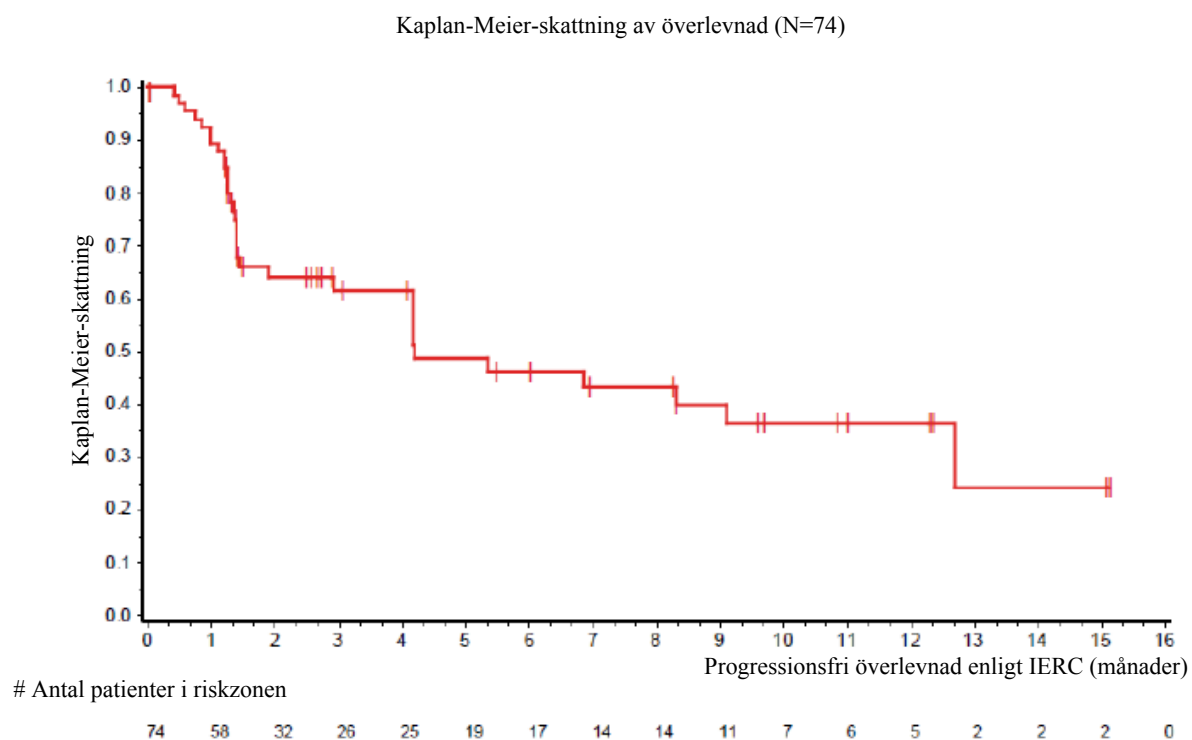
* Effektdata (brytdatum 26 september 2017) inkluderade 39 patienter med minst 6 månaders uppföljning för ORR-, BOR- och DOR-analyser, och 74 patienter ingick i PFS-analysen.

** CR eller PR bekräftades vid en senare tumörbedömning

^a Baserat på antalet patienter med bekräftad respons (CR eller PR)

Kaplan-Meier-kurvan för PFS hos från den senare interimanalysen med de 74 patienter som deltog i del B som fick minst en dos av avelumab innan tidpunkten då datainsamling upphörde presenteras i figur 2.

Figur 2: Uppdaterad Kaplan-Meier-skattning av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1, IERC (del B, N=74)*



* Uppdaterade data över progressionsfri överlevnad inkluderande 74 patienter som deltog i del B som fick minst en dos avelumab.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Bavencio för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Merkelcellskarcinom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Avelumab förväntas distribueras i den systemiska cirkulationen och, i mindre utsträckning, i det extracellulära rummet. Distributionsvolymen vid steady state var 4,72 l.

I överensstämmelse med begränsad extravaskulär distribution är distributionsvolymen vid steady state liten. I enlighet med vad som förväntas för en antikropp binder avelumab inte specifikt till plasmaproteiner.

Eliminering

Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys av data från 1 629 patienter är värdet för totalt systemiskt clearance (CL) 0,59 l/dag. I tilläggsanalysen visades att clearance för avelumab minskar med tiden: den största genomsnittliga maximala minskningen (% variationskoefficient [CV %]) från utgångsvärdet (*baseline*) för olika tumörtyper var cirka 32,1 % (CV 36,2 %).

Steady state-koncentrationer av avelumab uppnåddes efter cirka 4 till 6 veckor (2 till 3 behandlingscykler) vid upprepad dosering av 10 mg/kg varannan vecka, och systemisk ackumulering var cirka 1,25-faldig.

Halveringstiden ($t_{1/2}$) vid rekommenderad dos är 6,1 dagar baserat på den farmakokinetiska populationsanalysen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen av avelumab ökade dosproportionellt inom dosintervallet 10 mg/kg till 20 mg/kg varannan vecka.

Särskilda populationer

En farmakokinetisk populationsanalys tyder inte på några skillnader i totalt systemiskt clearance av avelumab baserat på ålder, kön, etnisk tillhörighet, PD-L1-status, tumörbörda, njurfunktionsnedsättning eller lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning.

Totalt systemiskt clearance ökar med kroppsvikt. Normalisering av dosen för kroppsvikt gav en i huvudsak enhetlig steady state-koncentration för kroppsvikter i ett brett intervall (30 till 204 kg).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av avelumab sågs mellan patienter med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GRF] 60 till 89 ml/min, Cockcroft–Gault kreatininclearance [CrCL], n=623), patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 till 59 ml/min, n=320) och patienter med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min, n=671).

Avelumab har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av avelumab sågs mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin \leq ULN och ASAT $>$ ULN eller bilirubin mellan 1 och 1,5 gånger ULN, n=217) och patienter med normal leverfunktion (bilirubin och ASAT \leq ULN, n=1 388) i en farmakokinetisk populationsanalys. Nedsatt leverfunktion definierades enligt amerikanska NCI:s (*National Cancer Institute*) kriterier för leverdysfunktion.

Avelumab har inte studerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin mellan 1,5 och 3 gånger ULN) eller gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin $>$ 3 gånger ULN).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende allmäntoxicitet utförda på cynomolgusapor som i 1-månadsstudien och 3-månadersstudierna givits intravenösa doser på 20, 60 eller 140 mg/kg en gång i veckan, följt av en 2 månaders återhämningsperiod efter behandlingsperioden på 3 månader. Perivaskulär ansamling av mononukleära celler observerades i hjärna och ryggmärg hos apor behandlade med avelumab \geq 20 mg/kg i 3 månader. Även om inget klart dos-responsförhållande kan konstateras går det inte att utesluta ett samband mellan detta fynd och behandling med avelumab.

Inga djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med avelumab. PD-1/PD-L1-signalvägen antas vara involverad i upprätthållandet av fostrets immuntolerans under graviditeten. I modeller med dräktiga möss har blockering av PD-L1-signalering visats störa fostrets tolerans och orsaka ökad fosterförlust. Dessa resultat tyder på en risk för att administrering av avelumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inkluderande en ökad frekvens av missfall eller dödfödsel.

Inga studier har utförts för att bedöma karcinogenicitet eller gentoxicitet.

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med avelumab. I 1- och 3-månaders allmäntoxicitetsstudier på apor noterades ingen påverkan på reproduktionsorganen hos hanar och honor. Många av hanaporna som användes i dessa studier var inte könsmogna och därmed kan inga klara slutsatser dras beträffande effekter på könsorganen hos hanar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Ättiksyra
Polysorbat 20
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
2 år

Efter öppnande

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet spädas och infunderas omedelbart efter öppnande.

Efter beredning av infusionsvätska

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats under 24 timmar vid 20 °C till 25 °C och i rumsbelysning. Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda lösningen infunderas omedelbart, såvida inte spädningmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp av halobutylgummi och en aluminiumförsegling med ett avtagbart plastlock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bavencio är kompatibel med infusionspåsar av polyeten, polypropen och etenvinylacetat, glasflaskor, infusionsaggregat av polyvinylklorid och in line-filter med polyetersulfonmembran med en porstorlek på 0,2 mikrometer.

Hanteringsanvisningar

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik.

- Inspektera injektionsflaskan visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Bavencio är en klar, färglös till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

- Använd en infusionspåse av lämplig storlek (företrädevis 250 ml) innehållande antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning. Dra upp erforderlig volym Bavencio från injektionsflaskan (injektionsflaskorna) och överför till infusionspåsen. Kassera delvis använda eller tomma injektionsflaskor.
- Undvik skumbildning eller stark skjuvning av lösningen genom att varsamt vända påsen så att den utspädda lösningen blandas.
- Inspektera lösningen för att försäkra dig om att den är klar, färglös och fri från synliga partiklar. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart efter beredning.
- Administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa infart. Vid administrering av infusionslösningen ska ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande 0,2 mikrometers in line- eller monterat filter användas enligt beskrivningen i avsnitt 4.2.

Efter administrering av Bavencio ska infarten spolas med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), injektionsvätska, lösning.

Den utspädda lösningen får inte frysas eller skakas. Vid förvaring i kylskåp ska den utspädda lösningen i infusionspåsarerna få anta rumstemperatur före användning.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1214/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Bavencio i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehåll i och format för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och övriga aspekter i programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är att öka medvetenhet och tillhandahålla information om tecken och symtom på särskilda viktiga identifierade risker med avelumab, inkluderande immunrelaterad pneumonit, hepatit, kolit, sköldkörtelsjukdomar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, nefrit och njurdysfunktion, myokardit, myosit, hypopituitarism, uveit, Guillain-Barrés syndrom och infusionsrelaterade reaktioner samt hur dessa ska behandlas.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att, i varje medlemsstat där Bavencio marknadsförs, all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva och använda Bavencio har tillgång till/får följande utbildningspaket:

- Hälso- och sjukvårdspersonal/Broschyr med vanliga frågor (FAQ)
- Patientbroschyr
- Patientkort

Utbildningsmaterial till läkare ska innehålla:

- Produktresumé
- Broschyr för hälso- och sjukvårdspersonal

Hälso- och sjukvårdspersonal / Broschyr med vanliga frågor (FAQ) ska innehålla följande nyckelelement:

- Relevant information (t.ex. allvarlighet, svårighetsgrad, frekvens, tid till debut, reversibilitet i förekommande fall) om följande säkerhetsrisker associerade med användning av Bavencio:
 - o Immunrelaterad pneumonit
 - o Immunrelaterad hepatit
 - o Immunrelaterad kolit
 - o Immunrelaterade endokrinopatier (diabetes mellitus, sköldkörtelsjukdomar, binjurebarksvikt)
 - o Immunrelaterad nefrit och njurdysfunktion
 - o Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myokardit, myosit, hypopituitarism, uveit och Guillain-Barrés syndrom
 - o Infusionsrelaterade reaktioner
- Beskrivning av tecken och symtom på immunrelaterade biverkningar
- Detaljerade information om minimering av säkerhetsriskerna genom lämplig övervakning och behandling.
- Påminnelse att distribuera patientbroschyren med patientkortet till alla patienter som får behandling med Bavencio och att instruera dem att alltid ha patientkortet med sig och visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar dem.
- Påminnelse att utbilda patienter/vårdgivare om symtom på immunrelaterade biverkningar och behovet att omedelbart rapportera dem till läkaren.

Informationsmaterialet för patienter ska innehålla

- Bipacksedel
- Patientbroschyr
- Patientkort

Patientbroschyren ska innehålla följande nyckelmeddelande:

- Kort introduktion till verktyget och dess syfte
- Kort introduktion till Bavenciobehandling
- Rekommendation att läsa bipacksedeln

- Information att avelumab kan orsaka allvarliga biverkningar, under eller efter behandling, som måste behandlas omedelbart och varningsmeddelande om vikten av att vara medveten om tecken och symtom under behandling med avelumab.
- Påminnelse om vikten av att rådfråga läkaren före eventuella ändringar i behandlingen eller i händelse av biverkningar.

Patientkortet ska innehåll följande nyckelelement:

- Kort introduktion till avelumab (indikation och syfte med detta verktyg)
- Beskrivning av de huvudsakliga tecken och symtom på följand säkerhetsrisker och påminnelse om vikten av att meddela den behandlande läkaren omedelbart om symtom uppträder, kvarstår eller förvärras:
 - o Immunrelaterad pneumonit
 - o Immunrelaterad hepatit
 - o Immunrelaterad kolit
 - o Immunrelaterade endokrinopatier (diabetes mellitus, sköldkörtelsjukdomar, binjurebarksvikt)
 - o Immunrelaterad nefrit och njurdysfunktion
 - o Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myokardit, myosit, hypopituitarism, uveit och Guillain-Barrés syndrom
 - o Infusionsrelaterade reaktioner
- Varningsmeddelande till patienter om vikten av att rådfråga läkaren om de utvecklar något av de listade tecknen och symtomen och om vikten av att inte försöka behandla sig själv.
- Påminnelse att ha alltid kortet med sig och att visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar dem.
- Kortet ska även uppmana att ange läkarens kontaktuppgifter och att inkludera ett varningsmeddelande för hälso- och sjukvårdspersonal som vid något tillfälle behandlar patienten, omfattande akuta situationer, att patienten använder Bavencio.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta effekten hos patienter ej tidigare behandlade med kemoterapi ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in de slutliga resultaten för studie EMR100070-003 - del B.	30 januari 2020

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bavencio 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
avelumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 20 mg avelumab.
En injektionsflaska à 10 ml innehåller 200 mg avelumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, ättiksyra, polysorbat 20, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

200 mg/10 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1214/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bavencio 20 mg/ml sterilt koncentrat
avelumab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

200 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Bavencio 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning avelumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Bavencio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bavencio
3. Hur du använder Bavencio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bavencio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Bavencio är och vad det används för

Bavencio innehåller den aktiva substansen avelumab, en monoklonal antikropp (ett slags protein) som fäster vid ett särskilt mål i kroppen som kallas PD-L1.

Bavencio används för vuxna för att behandla metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC), **en ovanlig form av hudcancer**, när den är metastaserad (har spridit sig till andra delar av kroppen).

PD-L1 finns på ytan av MCC-celler och skyddar tumörceller från immunsystemet (kroppens naturliga försvar). Bavencio binder till PD-L1 och blockerar denna skyddande effekt vilket gör att immunsystemet kan attackera tumörcellerna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Bavencio

Använd inte Bavencio

om du är allergisk mot avelumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Blodprover och viktkontroller:

Läkaren kommer att kontrollera din allmänna hälsa före och under behandlingen med Bavencio. Du får lämna blodprov under behandlingen och läkaren kommer att följa din vikt före och under behandlingen.

Tala med läkare innan du får Bavencio:

Läkemedlet kan orsaka biverkningar (se avsnitt 4). Notera att i vissa fall kan symtom vara fördröjda och kan uppträda efter din sista dos. **Uppsök omedelbart läkarvård** om du får något av dessa:

- infusionsrelaterade reaktioner
- problem på grund av lunginflammation (pneumonit)

- inflammation i levern (hepatit)
- inflammation i tarmarna (kolit), diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), tätare tarmtömningar än vanligt
- problem med hormonproducerande körtlar (sköldkörteln, binjurarna och hypofysen) som kan påverka hur dessa körtlar fungerar
- typ 1-diabetes, inklusive ökad surhet i blodet på grund av diabetes (diabetisk ketoacidosis)
- problem med njurarna
- inflammation i musklerna (myosit)
- inflammation i hjärtmuskeln (myokardit).

Om du får något av dessa symtom när du tar Bavencio ska du **inte** försöka att behandla dem med andra läkemedel på egen hand. Läkaren kan

- ge dig andra läkemedel för att förebygga komplikationer och lindra symtomen
- senarelägga nästa dos Bavencio
- eller avbryta behandlingen med Bavencio helt och hållet.

Kontrollera med läkare eller sjuksköterska innan du får Bavencio om:

- du har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd då kroppen angriper sina egna celler)
- du har humant immunbristvirus-(hiv)-infektion eller förvärvat immunbristsyndrom (AIDS)
- du har eller någonsin har haft en kronisk virusinfektion i levern, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)
- du får läkemedel för att hämma immunsystemet
- du har genomgått en organtransplantation.

Barn och ungdomar

Bavencio har inte studerats hos barn och ungdomar i åldern under 18 år.

Andra läkemedel och Bavencio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet

Bavencio kan orsaka skada på ditt ofödda barn. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du får inte använda Bavencio om du är gravid om inte din läkare uttryckligen rekommenderar det.

Om du är en fertil kvinna måste du använda en effektiv preventivmetod under tiden du behandlas med Bavencio och i minst 1 månad efter den sista dosen.

Amning

Tala om för läkare om du ammar.

Amma **inte** under behandling med Bavencio och under minst 1 månad efter den sista dosen.

Det är inte känt om Bavencio passerar över i bröstmjolk. En risk för det ofödda barnet kan inte uteslutas.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör **inte** bil eller använd maskiner efter att du har fått Bavencio om du inte du mår tillräckligt bra. Trötthet är en mycket vanligt förekommande biverkning av Bavencio och kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Bavencio har ett lågt natriuminnehåll

Bavencio innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Bavencio

Du kommer att få Bavencio på sjukhus eller läkarmottagning under övervakning av en erfaren läkare.

Hur stor mängd Bavencio du kommer att få

Mängden Bavencio som du får baseras på din kroppsvikt. Rekommenderad dos är 10 mg avelumab per kilogram kroppsvikt.

Beroende på din dos tillsätts lämplig mängd Bavencio till en infusionspåse innehållande natriumkloridlösning före användning. Mer än en injektionsflaska med Bavencio kan behövas för att uppnå den dos som behövs.

Hur du får Bavencio

Du får Bavencio som en infusion (dropp) i en ven (intravenöst) under en period på 1 timme, varannan vecka. Läkaren avgör hur många behandlingar du behöver.

Innan du får Bavencio

För att minska risken för biverkningar i samband med infusionen kommer du att vid åtminstone de första fyra behandlingstillfällena få paracetamol och ett antihistamin innan du får Bavencio. Beroende på hur din kropp svarar på behandlingen kan läkaren besluta att fortsätta ge dig dessa läkemedel före alla efterföljande behandlingar med Bavencio.

Om du har missat en dos Bavencio

Det är mycket viktigt för dig att du kommer till dina inbokade besök för att få Bavencio. Om du missar ett besök ska du fråga läkaren när nästa besök ska bokas in.

Om du slutar att få Bavencio

Avbryt **inte** behandling med Bavencio utan att först ha diskuterat detta med din läkare. Om du avbryter behandlingen kan läkemedlets effekt upphöra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan inträffa veckor eller månader efter din sista dos.

Bavencio verkar på ditt immunsystem och kan orsaka inflammation i delar av kroppen (se avsnitt 2). Inflammation kan orsaka allvarlig skada på kroppen och vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande och kräva behandling eller att behandling med Bavencio avbryts.

Uppsök omedelbart läkarvård om du upplever inflammation i någon del av kroppen, eller om du får något av följande tecken eller symtom eller om de blir värre.

- Tecken på infusionsrelaterade reaktioner som t.ex. **andfåddhet eller väsande andning, frossa eller skakningar, upphöjda utslag eller nässelfeber, blodvallning, lågt blodtryck** (yrsel, trötthet, illamående), **feber, ryggsmärta** och **buksmärta**. Detta är mycket vanligt.
- Tecken på lunginflammation (pneumonit) kan vara **andningssvårigheter** eller **hosta**. Detta är vanligt.
- Tecken på inflammation i levern (hepatit) kan omfatta **gulfärgad hud** (gulst) eller **gulfärgade ögonvitor, kraftigt illamående eller kräkning, smärta på höger sida av magen** (buken), sömnhet, **mörk urin** (tefärgad), **större benägenhet att blöda eller få blåmärken än**

normalt, minskad aptit, trötthet eller **onormala leverfunktionsprover**. Detta är mindre vanligt.

- Tecken på inflammation i tarmarna (kolit) kan omfatta **diarré** (lös avföring) eller **tätare tarmtömningar än normalt, blodig avföring eller svart, tjärliknande, klibbig avföring**, eller **kraftig smärta** eller **ömhet i magen (buken)**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation i hormonproducerande körtlar (sköldkörteln, binjurarna och hypofysen) kan omfatta **extrem trötthet, snabba hjärtslag, ökad svettning, humör- eller beteendeförändringar** t.ex. irritabilitet eller glömska, **köldkänsla, mycket lågt blodtryck** (svimning, yrsel, illamående), **viktförändring** eller **huvudvärk**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på typ 1-diabetes kan omfatta **ökad hunger** eller **ökad törst, behov av att kissa oftare, viktninskning** och **trötthetskänsla**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation i njurarna kan omfatta **onormala njurfunktionsvärden, minskad urinmängd, blod i urinen** eller **svullna fotleder**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation i musklerna (myosit) kan omfatta **muskelvärk** eller **svaghet**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation i hjärtmuskeln (myokardit) kan omfatta **andningssvårigheter, yrsel** eller **svimning, feber, bröstsmärta** och **tryck över bröstet** eller **influenسالiknande symtom**. Detta är sällsynt.

Försök inte behandla dig själv med andra läkemedel på egen hand.

Andra biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med avelumab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Minskat antal röda blodkroppar
- Illamående, lös avföring, förstoppning, kräkning
- Magsmärta, ryggvärk, ledvärk
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Feber
- Svullnad i armar, fötter eller ben
- Viktninskning, minskad aptit

Vissa biverkningar ger eventuellt inga symtom utan kan endast påvisas med blodprov.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Minskat antal vita blodkroppar
- Underaktiv sköldkörtel
- Högt eller lågt blodtryck
- Köldkänsla
- Muntorrhet
- Hudutslag, klåda

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Minskat antal blodplättar
- Överaktiv sköldkörtel
- Blodvallning
- Buksmärta
- Röda, kliande, fjällande fläckar i huden
- Blodförgiftning (sepsis)

- Minskad utsöndring av hormoner som bildas i binjurarna
- Underaktiv hypofys
- Inflammation i ögat
- Förhöjda leverenzymerna i blodet
- Typ 1 diabetes
- Guillain-Barrés syndrom (en immunsjukdom som orsakar inflammation i nerverna vilket kan resultera i smärta, domningar, muskelsvaghet och gångsvårigheter)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Bavencio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter Utg.dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Spara inte överbliven mängd koncentrat eller utspädd infusionsvätska för senare användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är avelumab.

En injektionsflaska à 10 ml innehåller 200 mg avelumab. Varje ml koncentrat innehåller 20 mg avelumab.

Övriga innehållsämnen är mannitol, ättiksyra, polysorbat 20, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Bavencio har ett lågt natriuminnehåll").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bavencio är en klar, färglös till svagt gult koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska i glas per kartong.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

HanteringsanvisningarBeredning och administration

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik.

- Inspektera injektionsflaskan visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Bavencio är en klar, färglös till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.
- Använd en infusionspåse av lämplig storlek (företrädesvis 250 ml) innehållande antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning. Dra upp erforderlig volym Bavencio från injektionsflaskan (injektionsflaskorna) och överför till infusionspåsen. Kassera delvis använda eller tomma injektionsflaskor.
- Undvik skumbildning eller stark skjuvning av lösningen genom att varsamt vända påsen så att den utspädda lösningen blandas.
- Inspektera lösningen för att försäkra dig om att den är klar, färglös och fri från synliga partiklar. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart efter beredning.
- Administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa infart. Vid administrering av infusionslösningen ska ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande 0,2 mikrometers in line- eller monterat filter användas.

Efter administrering av Bavencio ska infarten spolas med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), injektionsvätska, lösning.

Den utspädda lösningen får inte frysas eller skakas. Vid förvaring i kylskåp ska den utspädda lösningen i infusionspåsarerna få anta rumstemperatur före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.