

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg avelumab.  
Et hætteglas på 10 ml indeholder 200 mg avelumab.

Avelumab er et humant, monoklonalt IgG1-antistof rettet mod det immunmodulerende ligandprotein på celleoverfladen, PD-L1. Det fremstilles i ovariecellerne fra kinesiske hamstere ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Klar, farveløs til let gullig opløsning. Opløsningens pH er i intervallet fra 5,0 til 5,6, og osmolaliteten er fra 270 til 330 mOsm/kg.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Bavencio er indiceret som monoterapi ved behandling af voksne patienter med metastatisk Merkelcelle karcinom (MCC).

Bavencio er indiceret som monoterapi ved førstelinje vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom (UC), som er progressionsfrie efter platinbaseret kemoterapi.

Bavencio i kombination med axitinib er indiceret som førstevalgsbehandling af voksne patienter med fremskredent renalcellekarcinom (RCC) (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af cancer.

#### Dosering

Den anbefalede dosis af Bavencio som monoterapi er 800 mg, administreret intravenøst over 60 minutter hver 2. uge.

Administration af Bavencio skal fortsætte i henhold til den anbefalede dosering, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den anbefalede dosis af Bavencio i kombination med axitinib er 800 mg, administreret intravenøst over 60 minutter hver 2. uge, og axitinib 5 mg der tages oralt to gange dagligt (med 12 timers mellemrum) sammen med eller uden mad indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

For oplysninger om doseringen af axitinib henvises til produktinformationen for axitinib.

#### Præmedicin

Patienterne skal præmedicineres med et antihistamin, og med paracetamol før de første 4 infusioner af Bavencio. Hvis den 4. infusion gennemføres uden en infusionsrelateret reaktion, skal præmedicin for efterfølgende doser administreres efter lægens skøn.

#### Behandlingsmodifikationer

Dosisoptræning eller -reduktion anbefales ikke. Det kan være nødvendigt at udsætte eller afbryde behandlingen, baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet. Se tabel 1.

Detaljerede retningslinjer for behandling af immunrelaterede bivirkninger beskrives i pkt. 4.4.

**Tabel 1: Retningslinjer for at afbryde eller seponere Bavencio**

Behandlingsrelateret bivirkning	Sværhedsgrad*	Behandlingsmodifikation
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1 infusionsrelateret reaktion	Reducer infusionshastigheden med 50 %
	Grad 2 infusionsrelateret reaktion	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1, genoptag infusionen med 50 % langsommere hastighed
	Grad 3 eller grad 4 infusionsrelateret reaktion	Seponer permanent
Pneumonitis	Grad 2 pneumonitis	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1
	Grad 3 eller grad 4 pneumonitis eller tilbagevendende grad 2 pneumonitis	Seponer permanent
Hepatitis For Bavencio i kombination med axitinib, se nedenfor	Aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) over 3 og op til 5 gange den øvre normalgrænse ( <i>upper limit of normal</i> , ULN) eller totalt bilirubin over 1,5 og op til 3 gange ULN	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1
	ASAT eller ALAT over 5 gange ULN eller totalt bilirubin over 3 gange ULN	Seponer permanent
Colitis	Grad 2 eller grad 3 colitis eller diarré	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1
	Grad 4 colitis eller diarré eller tilbagevendende grad 3 colitis	Seponer permanent
Pankreatitis	Formodet pankreatitis	Afbryd
	Bekræftet pankreatitis	Seponer permanent
Myokarditis	Formodet myokarditis	Afbryd
	Bekræftet myokarditis	Seponer permanent

Behandlingsrelateret bivirkning	Sværhedsgrad*	Behandlingsmodifikation
Endokrinopatier (hypothyroidisme, hypertyroidisme, adrenal insufficiens, hyperglykæmi)	Grad 3 eller grad 4 endokrinopatier	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1
Nefritis og renaldysfunktion	Serumkreatinin over 1,5 og op til 6 gange ULN	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1
	Serumkreatinin på over 6 gange ULN	Seponer permanent
Hudreaktioner	Grad 3 udslæt	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1
	Grad 4 eller tilbagevendende grad 3 udslæt eller bekræftet Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Seponer permanent
Andre immunrelaterede bivirkninger (herunder myositis, hypopituitarisme, uveitis, myasthenia gravis, myastent syndrom, Guillain-Barrés syndrom)	Ved enhver af følgende: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 2 eller grad 3 kliniske tegn eller symptomer på en immunrelateret bivirkning, der ikke er beskrevet ovenfor</li> </ul>	Afbryd, indtil bivirkningerne bedres til grad 0-1
	Ved enhver af følgende: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livstruende eller grad 4 bivirkning (undtagen endokrinopatier, kontrolleret med hormonbehandling)</li> <li>• Tilbagevendende grad 3 immunrelateret bivirkning</li> <li>• Behov for 10 mg dagligt eller derover af prednison eller tilsvarende i over 12 uger</li> <li>• Vedvarende grad 2 eller grad 3 immunmedierede bivirkninger, der varer 12 uger eller længere</li> </ul>	Seponer permanent

\* Toksiciteten var klassificeret i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)*

#### *Behandlingsmodifikationer, når Bavencio anvendes i kombination med axitinib*

Hvis ALAT eller ASAT  $\geq 3$  gange ULN men  $< 5$  gange ULN eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  gange ULN men  $< 3$  gange ULN, skal både Bavencio og axitinib afbrydes, indtil disse bivirkninger bedres til grad 0-1. Hvis vedvarende (længere end 5 dage), skal kortikosteroidbehandling med prednison eller lignende overvejes, efterfulgt af en nedtrapning. Ved bedring bør det overvejes at genoptage behandlingen med Bavencio eller axitinib eller at genoptage kombinationsbehandlingen sekventielt med både Bavencio og axitinib. En dosisreduktion i henhold til produktinformation for axitinib bør overvejes, hvis axitinib genoptages.

Hvis ALAT eller ASAT  $\geq 5$  gange ULN eller  $> 3$  gange ULN med samtidigt totalt bilirubin  $\geq 2$  gange ULN eller totalt bilirubin  $\geq 3$  gange ULN, skal både Bavencio og axitinib seponeres permanent, og der bør overvejes kortikosteroidbehandling.

#### *Anbefaling om dosisjustering for axitinib, når det anvendes sammen med Bavencio*

Når Bavencio administreres i kombination med axitinib henvises til produktinformationen for axitinib for anbefalinger om dosisjusteringer for axitinib.

## Særlige populationer

### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter ( $\geq 65$  år) (se pkt. 5.1 og 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Bavencios sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der er ikke tilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion til doseringsanbefalinger.

### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der er ikke tilstrækkelige data for patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion til doseringsanbefalinger.

## Administration

Bavencio er kun til intravenøs infusion. Det må ikke administreres som intravenøs støddosis eller bolus injektion.

Bavencio skal fortyndes med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, eller med 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning. Det skal administreres i løbet af 60 minutter som en intravenøs infusion med et sterilt, ikke-pyrogent, lavproteinbindende 0,2 mikrometer in-line- eller add-on-filter.

For instruktioner om forberedelse og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

### Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner, som kan være svære, er blevet rapporteret hos patienter, der fik avelumab (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, herunder pyreksi, kulderystelser, rødme, hypotension, dyspnø, hvæsende vejrtrækning, rygmerter, abdominalsmerter og urticaria.

Ved infusionsrelaterede reaktioner af grad 3 eller grad 4 skal infusionen stoppes, og avelumab skal seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Ved infusionsrelaterede reaktioner af grad 1 skal infusionshastigheden nedsættes med 50 % for den aktuelle infusion. Hos patienter med infusionsrelaterede reaktioner af grad 2 skal infusionen midlertidigt afbrydes, indtil reaktionen er af grad 1 eller er forsvundet, og så kan infusionen påbegyndes igen med en 50 % langsommere infusionshastighed (se pkt. 4.2).

I tilfælde af tilbagevendende grad 1 eller grad 2 infusionsrelateret reaktion, kan patienten fortsætte med at få avelumab under nøje overvågning, efter passende modifikation af infusionshastigheden og præmedicinering med paracetamol og antihistamin (se pkt. 4.2).

I kliniske studier havde 98,6 % (433/439) af patienterne med infusionsrelaterede reaktioner en første infusionsrelateret reaktion i løbet af de første 4 infusioner, hvoraf 2,7 % (12/439) var grad  $\geq 3$ . Hos de resterende 1,4 % (6/439) af patienterne opstod infusionsrelaterede reaktioner efter de første 4 infusioner, og alle var grad 1 eller grad 2.

#### Immunrelaterede bivirkninger

De fleste immunrelaterede bivirkninger med avelumab var reversible, og blev behandlet med en midlertidig eller permanent seponering af avelumab, administration af kortikosteroider og/eller støttende behandling.

Der skal udføres en tilstrækkelig evaluering af formodede, immunrelaterede bivirkninger for at bekræfte ætiologien eller udelukke andre årsager. Baseret på bivirkningens sværhedsgrad, skal avelumab afbrydes, og der skal administreres kortikosteroider. Hvis kortikosteroiderne anvendes til at behandle en bivirkning, skal behandlingen med kortikosteroider nedtrappes over mindst 1 måned, efter forbedring er observeret.

Hos patienter, hvor de immunrelaterede bivirkninger ikke kan kontrolleres med kortikosteroider, kan det overvejes at administrere andre systemiske immunsuppressive midler.

#### Immunrelateret pneumonitis

Der opstod immunrelateret pneumonitis hos patienter, der blev behandlet med avelumab. Et tilfælde med dødelig udgang er blevet rapporteret hos patienter, der fik avelumab (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunrelateret pneumonitis, og andre årsager end immunrelateret pneumonitis skal udelukkes. Formodet pneumonitis skal bekræftes radiografisk billeddannelse.

Der bør administreres kortikosteroider ved grad  $\geq 2$  hændelser (indledende dosis på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, efterfulgt af en nedtrapning af kortikosteroid).

Avelumab bør tilbageholdes ved grad 2 immunrelateret pneumonitis, indtil reaktionen går væk, og skal seponeres permanent for grad 3, grad 4 eller tilbagevendende grad 2 immunrelateret pneumonitis (se pkt. 4.2).

#### Immunrelateret hepatitis

Der opstod immunrelateret hepatitis hos patienter, der blev behandlet med avelumab. To tilfælde med dødelig udgang er blevet rapporteret hos patienter, der fik avelumab (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for ændring af leverfunktionen og symptomer på immunrelateret hepatitis, og andre årsager end immunrelateret hepatitis skal udelukkes.

Der bør administreres kortikosteroider ved grad  $\geq 2$  hændelser (indledende dosis på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, efterfulgt af en nedtrapning af kortikosteroid).

Avelumab bør afbrydes ved grad 2 immunrelateret hepatitis, indtil reaktionen går væk, og skal seponeres permanent for grad 3 eller grad 4 immunrelateret hepatitis (se pkt. 4.2).

#### Immunrelateret colitis

Der er blevet rapporteret immunrelateret colitis hos patienter, der fik avelumab (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunrelateret colitis, og andre årsager end immunrelateret colitis skal udelukkes. Der bør administreres kortikosteroider ved grad  $\geq 2$  hændelser (indledende dosis på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, efterfulgt af en nedtrapning af kortikosteroid).

Avelumab bør tilbageholdes ved grad 2 eller grad 3 immunrelateret colitis, indtil reaktionen går væk, og skal seponeres permanent for grad 4 eller tilbagevendende grad 3 immunrelateret colitis (se pkt. 4.2).

#### Immunrelateret pankreatitis

Der er blevet rapporteret immunrelateret pankreatitis hos patienter, der fik avelumab. To tilfælde med dødelig udgang er blevet rapporteret hos patienter, der fik avelumab i kombination med axitinib (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunrelateret pankreatitis. Hos symptomatiske patienter skal der udføres en gastroenterologikonsultation og laboratorieundersøgelser (herunder billeddannelse) for at sikre, at de relevante behandlinger pågyndes på et tidligt stadie. Der bør administreres kortikosteroider for immunrelateret pankreatitis (indledende dosis på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, efterfulgt af en nedtrapning af kortikosteroid).

Avelumab bør tilbageholdes i tilfælde af formodet immunrelateret pankreatitis. Avelumab skal seponeres permanent, hvis der bekræftes immunrelateret pankreatitis (se pkt. 4.2).

#### Immunrelateret myokarditis

Der er blevet rapporteret immunrelateret myokarditis hos patienter, der fik avelumab. To tilfælde med dødelig udgang er blevet rapporteret hos patienter, der fik avelumab i kombination med axitinib (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunrelateret myokarditis. Hos symptomatiske patienter skal der udføres en kardiologisk konsultation og laboratorieundersøgelser for at sikre, at de relevante behandlinger påbegyndes på et tidligt stadie. Der bør administreres kortikosteroider for immunrelateret myokarditis (indledende dosis på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, efterfulgt af en nedtrapning af kortikosteroid). Hvis der ikke ses nogen forbedring i løbet af 24 timer med kortikosteroider, skal yderligere immunsuppression (f.eks. mycophenolat, infliximab, anti-thymocytglobulin) overvejes.

Avelumab bør tilbageholdes i tilfælde af formodet immunrelateret myokarditis. Avelumab skal seponeres permanent, hvis der bekræftes immunrelateret myokarditis (se pkt. 4.2).

#### Immunrelaterede endokrinopier

Immunrelaterede tyreoidesygdomme, immunrelateret binyreinsufficiens og type 1 diabetes mellitus er blevet rapporteret hos patienter, der fik avelumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på endokrinopier. Avelumab bør afbrydes ved grad 3 eller grad 4 endokrinopier, indtil reaktionerne forsvinder (se pkt. 4.2).

#### *Tyreoidesygdomme (hypothyroidisme/hyperthyroidisme)*

Tyreoidesygdomme kan opstå på alle tidspunkter under behandlingen (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for ændringer af tyreoidefunktionen (ved behandlingsstart, periodisk i løbet af behandlingen og som indiceret baseret på klinisk evaluering), og for kliniske tegn og symptomer på tyreoidesygdomme. Hypothyroidisme skal behandles med erstatningsbehandling med et antityreoid lægemiddel, efter behov.

Avelumab bør afbrydes ved grad 3 eller grad 4 tyreoidesygdomme (se pkt. 4.2).

#### *Binyreinsufficiens*

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på binyreinsufficiens under og efter behandlingen. Der skal administreres kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag prednison, givet intravenøst eller som tilsvarende oral mængde) ved grad  $\geq 3$  binyreinsufficiens, efterfulgt af nedtrapning til dosisniveau på  $\leq 10$  mg/dag er nået.

Avelumab bør afbrydes ved grad 3 eller grad 4 symptomatisk binyreinsufficiens (se pkt. 4.2).

### *Type 1 diabetes mellitus*

Avelumab kan forårsage type 1 diabetes mellitus, herunder diabetisk ketoacidose (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for hyperglykæmi eller andre tegn og symptomer på diabetes. Behandling med insulin påbegyndes ved type 1 diabetes mellitus. Avelumab bør afbrydes, og der bør administreres anti-hyperglykæmika til patienter med grad  $\geq 3$  hyperglykæmi. Behandlingen med avelumab bør genoptages, når der er opnået metabolisk kontrol med insulinbehandling.

### Immunrelateret nefritis og nyredysfunktion

Avelumab kan forårsage immunrelateret nefritis (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for øget serumkreatinin før behandlingen, og periodisk under behandlingen. Der bør administreres kortikosteroider (indledende dosis på 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, efterfulgt af en nedtrapning af kortikosteroider) til nefritis grad  $\geq 2$ . Avelumab bør afbrydes ved grad 2 eller grad 3 nefritis, indtil reaktionen er reduceret til  $\leq$  grad 1, og permanent seponeres for grad 4 nefritis.

### Andre immunrelaterede bivirkninger

Andre klinisk vigtige immunrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos under 1 % af patienterne: myositis, hypopituitarisme, uveitis, myasthenia gravis, myastent syndrom og Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.8).

Vurder formodede immunrelaterede bivirkninger grundigt, for at bekræfte ætiologien eller for at udelukke andre årsager. Baseret på bivirkningens sværhedsgrad, skal avelumab afbrydes, og der skal administreres kortikosteroider. Avelumab bør genoptages, når den immunrelaterede bivirkning falder til grad 1 eller derunder, efter en nedtrapning af kortikosteroider. Avelumab skal seponeres permanent ved alle grad 3 immunrelaterede bivirkninger, der vender tilbage, og ved grad 4 immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.2).

### Hepatotoksicitet (i kombination med axitinib)

Der opstod hepatotoksicitet hos patienter i behandling med avelumab i kombination med axitinib med højere end forventede hyppigheder af grad 3 og grad 4 ALAT- og ASAT-forhøjelser, sammenlignet med avelumab alene (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges hyppigere for ændringer af leverfunktionen og symptomer, sammenlignet med når avelumab anvendes som monoterapi.

Avelumab bør tilbageholdes ved grad 2 hepatotoksicitet, indtil reaktionen går væk, og det skal seponeres permanent for grad 3 eller grad 4 hepatotoksicitet. Kortikosteroider bør overvejes for grad  $\geq 2$  hændelser (se pkt. 4.2).

### Patienter, der blev ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med de følgende sygdomme blev ekskluderet fra kliniske studier: aktive metastaser i centralnervesystemet (CNS), aktiv eller tidligere autoimmunsygdom, andre maligniteter inden for de seneste 5 år, organtransplantation, sygdomme, der kræver terapeutisk immunsuppression eller aktiv HIV-infektion eller hepatitis B eller C.

### Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med avelumab.



Avelumab metaboliseres primært katabolisk, derfor forventes det ikke, at avelumab vil have farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner med andre lægemidler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå graviditet, mens de får avelumab, og de bør anvende sikker kontraception under behandlingen med avelumab og i mindst 1 måned efter den sidste dosis avelumab.

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af avelumab til gravide kvinder.

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med avelumab. I murine(mus) drægtighedsmodeller har blokeringen af PD-L1-signalering vist forstyrrelse i tolerancen over for fosteret, og medført et øget fostertab (se pkt. 5.3). Disse resultater indikerer en mulig risiko, baseret på virkningsmekanismen, for at administration af avelumab under graviditet kan medføre fosterskade, herunder en øget hyppighed af aborter eller dødfødsler.

Humane IgG1-immunoglobuliner vides at krydse placentabarrieren. Der er derfor risiko for, at avelumab kan transmitteres fra moderen til det udviklende foster. Avelumab bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med avelumab.

##### Amning

Det er ukendt, om avelumab udskilles i human mælk. Da det er kendt, at antistoffer kan udskilles i human mælk, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes.

Ammende kvinder bør rådes til ikke at amme under behandlingen, og i mindst 1 måned efter den sidste dosis, på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn.

##### Fertilitet

Virkningen af avelumab på fertiliteten hos mænd og kvinder er ukendt.

Selvom der ikke er udført studier for at evaluere virkningen på fertilitet, var der ingen bemærkelsesværdig virkning i kønsorganerne hos hunaber, baseret på 1-månedes og 3-måneders toksicitetsstudier med gentagne doser (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Avelumab påvirker i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret træthed efter administration af avelumab (se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil de er sikre på, at avelumab ikke påvirker dem negativt.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Avelumab er forbundet med immunrelaterede bivirkninger. De fleste af disse, herunder svære reaktioner, ophørte, efter at der blev påbegyndt passende medicinsk behandling, eller efter at avelumab blev seponeret (se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

De mest almindelige bivirkninger med avelumab var træthed (30,0 %), kvalme (23,6 %), diarré (18,5 %), obstipation (18,1 %), nedsat appetit (17,6 %), infusionsrelaterede reaktioner (15,9 %), opkastning (15,6 %) og vægtreduktion (14,5 %).

De mest almindelige grad  $\geq 3$  bivirkninger var anæmi (5,6 %), hypertension (3,9 %), hyponatriæmi (3,6 %), dyspnø (3,5 %) og abdominalsmerter (2,6 %). Alvorlige bivirkninger var immunrelaterede bivirkninger og infusionsrelateret reaktion (se pkt. 4.4).

### Skema over bivirkninger

Avelumabs sikkerhed som monoterapi er blevet evalueret hos 2.082 patienter med solide tumorer, herunder metastatisk MCC eller lokalt fremskredent eller metastatisk UC, der fik 10 mg/kg avelumab hver 2. uge i kliniske studier (se tabel 2).

Disse reaktioner vises pr. systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

**Tabel 2: Bivirkninger hos patienter i behandling med avelumab som monoterapi**

Hyppighed	Bivirkninger
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Meget almindelig	Anæmi
Almindelig	Lymfopeni, trombocytopeni
Ikke almindelig	Eosinofili <sup>§</sup>
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed, lægemiddeloverfølsomhed
Sjælden	Anafylaktiske reaktioner, type I overfølsomhed
<b>Det endokrine system</b>	
Almindelig	Hypothyroidisme*, hypertyroidisme*
Ikke almindelig	Binyreinsufficiens*, autoimmun tyroiditis*, tyroiditis*, autoimmun hypothyroidisme*
Sjælden	Akut binyrebarkinsufficiens*, hypopituitarisme*
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Nedsat appetit
Almindelig	Hyponatriæmi
Ikke almindelig	Hyperglykæmi*
Sjælden	Diabetes mellitus*, type 1 diabetes mellitus*
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati
Ikke almindelig	Myasthenia gravis <sup>†</sup> , myastent syndrom <sup>†</sup>
Sjælden	Guillain-Barrés syndrom*, Miller Fishers syndrom*
<b>Øjne</b>	
Sjælden	Uveitis*
<b>Hjerte</b>	
Sjælden	Myocarditis*
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Hypertension
Ikke almindelig	Hypotension, rødme
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	Hoste, dyspnø
Almindelig	Pneumonitis*
Sjælden	Interstitiel lungesygdom*
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme, diarré, forstoppelse, opkastning, abdominalsmerter
Almindelig	Mundtørhed
Ikke almindelig	Ileus, colitis*
Sjælden	Pankreatitis*, autoimmun colitis*, enterocolitis*, autoimmun pankreatitis*, enteritis*, proktitis*

Hyppighed	Bivirkninger
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke almindelig	Autoimmun hepatitis*
Sjælden	Akut leversvigt*, leversvigt*, hepatitis*, hepatotoksicitet*
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Pruritus*, udslæt, tør hud, makulopapuløst udslæt*
Ikke almindelig	Eksem, dermatitis, kløende udslæt*, psoriasis*, erytem*, erytematøst udslæt*, generaliseret udslæt*, makulært udslæt*, papulært udslæt*
Sjælden	Erythema multiforme*, purpura*, vitiligo*, generaliseret pruritus*, eksfoliativ dermatitis*, pemfigoid*, dermatitis psoriasiform*, lægemiddeleruption*, lichen planus*
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig	Rygsmertter, artralgi
Almindelig	Myalgi
Ikke almindelig	Myositis*, reumatoid arthritis*
Sjælden	Arthritis*, polyarthritis*, oligoarthritis*
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Nyresvigt*, nefritis*
Sjælden	Tubulointerstitiel nefritis*
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Træthed, pyreksi, perifert ødem
Almindelig	Asteni, kulderystelser, influenzalignende sygdom
Sjælden	Systemisk inflammatorisk responsyndrom*
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig	Vægtreduktion
Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet basisk phosphatase i blodet, forhøjet lipase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet amylase
Ikke almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)*, forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)*, forhøjet kreatinphosphokinase i blodet*
Sjælden	Forhøjede transaminaser*, nedsat frit thyroxin*, forhøjet tyreoidestimulerende hormon i blodet*
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Meget almindelig	Infusionsrelateret reaktion

\* Immunrelateret bivirkning baseret på medicinsk gennemgang.

† Bivirkninger forekom hos estimeret 4.000 patienter eksponeret for avelumab som monoterapi i længere tid end for den samlede analyse.

§ Reaktion kun observeret i studie EMR100070-003 (del B) efter dataafskæringen i den samlede analyse, derfor er hyppigheden estimeret

### Renalcellekarcinom

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Avelumabs sikkerhed i kombination med axitinib er blevet evalueret hos 489 patienter med fremskredent RCC, der fik 10 mg/kg avelumab hver 2. uge, og axitinib 5 mg oralt to gange dagligt i 2 kliniske studier.

Hos denne patientpopulation var de mest almindelige bivirkninger diarré (62,8 %), hypertension (49,3 %), træthed (42,9 %), kvalme (33,5 %), dysfoni (32,7 %), nedsat appetit (26,0 %), hypothyroidisme (25,2 %), hoste (23,7 %), hovedpine (21,3 %), dyspnø (20,9 %) og artralgi (20,9 %).

#### Skema over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret for 489 patienter med fremskredent RCC behandlet i 2 kliniske studier med avelumab i kombination med axitinib vises i tabel 3.

Disse reaktioner vises pr. systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden

( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

**Tabel 3: Bivirkninger hos patienter i behandling med avelumab i kombination med axitinib i klinisk studie B9991002 og B9991003**

Hypighed	Bivirkninger
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Pustuløst udslæt
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	Anæmi, trombocytopeni
Ikke almindelig	Lymfopeni, eosinofili
<b>Immunsystemet</b>	
Almindelig	Overfølsomhed
<b>Det endokrine system</b>	
Meget almindelig	Hypothyroidisme
Almindelig	Hypertyroidisme, binyreinsufficiens, tyroiditis
Ikke almindelig	Autoimmun tyroiditis, hypofysitis
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Nedsat appetit
Almindelig	Hyperglykæmi
Ikke almindelig	Diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig	Perifer neuropati
Ikke almindelig	Myasthenia gravis, myastent syndrom
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Myocarditis
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Hypertension
Almindelig	Hypotension, rødme
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	Dysfoni, hoste, dyspnø
Almindelig	Pneumonitis
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Diarré, kvalme, forstoppelse, opkastning, abdominalsmerter
Almindelig	Mundtørhed, colitis
Ikke almindelig	Autoimmun colitis, autoimmun pankreatitis, enterocolitis, ileus, nekrotiserende pankreatitis
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	Unormal leverfunktion
Ikke almindelig	Hepatitis, hepatotoksicitet, immunmedieret hepatitis, leversygdom
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt, pruritus
Almindelig	Kløende udslæt, makulopapuløst udslæt, generaliseret pruritus, dermatitis acneiform, erytem, makuløst udslæt, papulært udslæt, erytematøst udslæt, dermatitis, eksem, generaliseret udslæt
Ikke almindelig	Lægemedeludslæt, erythema multiforme, psoriasis
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Meget almindelig	Artralgi, rygsmerter, myalgi
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Akut nyreskade
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Træthed, kulderystelser, asteni, pyreksi
Almindelig	Perifert ødem, influenzalignende sygdom

Hyppighed	Bivirkninger
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig	Vægttab, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)
Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet amylase, forhøjet lipase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet basisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatinphosphokinase i blodet, nedsat thyroideastimulerende hormon i blodet, forhøjede transaminaser
Ikke almindelig	Forhøjede leverfunktionsprøver
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Meget almindelig	Infusionsrelateret reaktion

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data for immunrelaterede bivirkninger for avelumab som monoterapi er baseret på 2.082 patienter, herunder 1.650 patienter i fase I-studiet EMR100070-001 af solide tumorer, 88 patienter i studie EMR100070-003 af MCC, og 344 patienter i studie B9991001 af UC, og for avelumab i kombination med axitinib er baseret på 489 patienter i studie B9991002 og B9991003 af RCC (se pkt. 5.1).

Retningslinjerne for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

#### Immunrelateret pneumonitis

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi udviklede 1,3 % (28/2.082) af patienterne immunrelateret pneumonitis. Ud af disse patienter var der 1 (mindre end 0,1 %) patient med et dødeligt udfald, 1 (mindre end 0,1 %) patient med grad 4 og 6 (0,3 %) patienter med grad 3 immunrelateret pneumonitis.

Mediantiden til immunrelateret pneumonitis opstod, var 2,5 måneder (interval: 3 dage til 13,8 måneder). Medianvarigheden var 8,1 uger (interval: 4 dage til over 4,9 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,4 % (9/2.082) af patienterne, på grund af immunrelateret pneumonitis. Alle 28 patienter med immunrelateret pneumonitis blev behandlet med kortikosteroider, og 21 (75 %) af de 28 patienter blev behandlet med højdosis kortikosteroider i en mediantid på 9 dage (interval: 1 dag til 2,3 måneder). Immunrelateret pneumonitis ophørte hos 18 (64,3 %) af de 28 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib udviklede 0,6 % (3/489) af patienterne immunrelateret pneumonitis. Ud af disse patienter oplevede ingen immunrelateret pneumonitis grad  $\geq 3$ .

Mediantiden til immunrelateret pneumonitis opstod var 3,7 måneder (interval: 2,7 måneder til 8,6 måneder). Medianvarigheden var 2,6 måneder (interval: 3,3 uger til over 7,9 måneder).

Immunrelateret pneumonitis førte ikke til seponering af avelumab hos nogen patienter. Alle 3 patienter med immunrelateret pneumonitis blev behandlet med højdosis kortikosteroider i en median periode på 3,3 måneder (interval: 3 uger til 22,3 måneder). Immunrelateret pneumonitis ophørte hos 2 (66,7 %) af de 3 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

#### Immunrelateret hepatitis

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi udviklede 1,0 % (21/2.082) af patienterne immunrelateret hepatitis. Ud af disse patienter var der 2 (0,1 %) patienter med et dødeligt udfald og 16 (0,8 %) patienter med grad 3 immunrelateret hepatitis.

Mediantiden til immunrelateret hepatitis opstod var 3,3 måneder (interval: 9 dage til 14,8 måneder). Medianvarigheden var 2,5 måneder (interval: 1 dag til over 7,4 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,6 % (13/2.082) af patienterne, på grund af immunrelateret hepatitis. Alle 21 patienter med immunrelateret hepatitis blev behandlet med kortikosteroider og 20 (95,2 %) af de 21 patienter fik højdosis kortikosteroider i en mediantid på 17 dage (interval: 1 dag til 4,1 måneder). Immunrelateret hepatitis ophørte hos 12 (57,1 %) af de 21 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib udviklede 6,3 % (31/489) af patienterne immunrelateret hepatitis. Ud af disse patienter var der 18 (3,7 %) patienter med grad 3 og 3 (0,6 %) patienter med grad 4 immunrelateret hepatitis.

Mediantiden til immunrelateret pneumonitis opstod var 2,3 måneder (interval: 2,1 uger til 14,5 måneder). Medianvarigheden var 2,1 uger (interval: 2 dage til 8,9 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 4,7 % (23/489) af patienterne, på grund af immunrelateret hepatitis. Alle 31 patienter med immunrelateret hepatitis blev behandlet for hepatitis, herunder 30 (96,8 %) patienter behandlet med kortikosteroider, og 1 patient med et non-steroidt immunosuppressivum. 28 (90,3 %) ud af 31 patienter fik højdosis kortikosteroider i en median periode på 2,4 uger (interval: 1 dag til 10,2 måneder). Immunrelateret hepatitis ophørte hos 27 (87,1 %) af de 31 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

#### Immunrelateret colitis

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi udviklede 1,5 % (31/2.082) af patienterne immunrelateret colitis. Ud af disse patienter var der 10 (0,5 %) patienter med grad 3 immunrelateret colitis.

Mediantiden til immunrelateret colitis opstod var 2,0 måneder (interval: 2 dage til 11,5 måneder). Medianvarigheden var 5,9 uger (interval: 1 dag til over 14 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,5 % (11/2.082) af patienterne, på grund af immunrelateret colitis. Alle 31 patienter med immunrelateret colitis blev behandlet med kortikosteroider og 19 (61,3 %) af de 31 patienter fik højdosis kortikosteroider i en mediantid på 19 dage (interval: 1 dag til 2,3 måneder). Immunrelateret colitis ophørte hos 22 (71 %) af de 31 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib udviklede 2,7 % (13/489) af patienterne immunrelateret colitis. Ud af disse patienter var der 9 (1,8 %) patienter med grad 3 immunrelateret colitis.

Mediantiden til immunrelateret colitis opstod var 5,1 måneder (interval: 2,3 uger til 14 måneder). Medianvarigheden var 1,6 uger (interval: 1 dag til over 9 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,4% (2/489) af patienterne, på grund af immunrelateret colitis. Alle 13 patienter med immunrelateret colitis blev behandlet med kortikosteroider og 12 (92,3 %) ud af 13 patienter fik højdosis kortikosteroider i en median periode på 2,3 uger (interval: 5 dage til 4,6 måneder). Immunrelatet colitis gik over hos 10 (76,9 %) af de 13 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

#### Immunrelateret pankreatitis

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi opstod der immunrelateret pankreatitis hos mindre end 1 % (1/4.000) af patienterne i alle kliniske studier af flere tumortyper, og hos 0,6 % (3/489) af patienterne, der fik avelumab i kombination med axitinib, herunder hos 2 (0,4 %) af patienterne med dødelig udgang.

### Immunrelateret myokarditis

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi opstod der immunrelateret myokarditis hos mindre end 1 % (5/4.000) af patienterne i alle kliniske studier af flere tumortyper, og hos 0,6 % (3/489) af patienterne, der fik avelumab i kombination med axitinib, herunder hos 2 (0,4 %) af patienterne med dødelig udgang.

### Immunrelaterede endokrinopater

#### Tyreoideasygdomme

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi udviklede 6,7 % (140/2.082) af patienterne immunrelaterede tyreoideasygdomme, herunder 127 (6,1 %) af patienterne med hypothyroidisme, 23 (1,1 %) med hyperthyroidisme og 7 (0,3 %) med tyroiditis. Ud af disse patienter var der 4 (0,2 %) patienter med grad 3 immunrelaterede tyreoideasygdomme.

Mediantiden til tyreoideasygdomme opstod var 2,8 måneder (interval: 2 uger til 12,8 måneder). Medianvarigheden kunne ikke estimeres (interval: 3 dage til over 27,6 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,2 % (4/2.082) af patienterne, på grund af immunrelaterede tyreoideasygdomme. Tyreoideasygdommene ophørte hos 14 (10 %) af de 140 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib udviklede 24,7 % (121/489) af patienterne immunrelaterede tyreoideasygdomme, herunder 111 (22,7 %) patienter med hypothyroidisme, 17 (3,5 %) med hyperthyroidisme og 7 (1,4 %) med tyroiditis. Ud af disse patienter var der 2 (0,4 %) patienter med grad 3 immunrelaterede tyreoideasygdomme.

Mediantiden til tyreoideasygdomme opstod var 2,8 måneder (interval: 3,6 uger til 19,3 måneder). Medianvarigheden kunne ikke estimeres (interval: 8 dage til over 23,9 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,2% (1/489) af patienterne, på grund af immunrelaterede tyreoideasygdomme. Tyreoideasygdommene ophørte hos 15 (12,4 %) af de 121 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

#### Binyreinsufficiens

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi udviklede 0,5 % (11/2.082) af patienterne immunrelateret binyreinsufficiens. Ud af disse patienter var der 1 (mindre end 0,1 %) patient med grad 3 immunrelateret binyreinsufficiens.

Mediantiden til immunrelateret binyreinsufficiens opstod var 3,3 måneder (interval: 1 dag til 7,6 måneder). Medianvarigheden kunne ikke estimeres (interval: 2 dage til over 10,4 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,1 % (2/2.082) af patienterne, på grund af immunrelateret binyreinsufficiens. Alle 11 patienter med immunrelateret binyreinsufficiens blev behandlet med kortikosteroider og 5 (45,5 %) af de 11 patienter fik højdosis systemiske kortikosteroider ( $\geq 40$  mg prednison eller tilsvarende) i en mediantid på 2 dage (interval: 1 dag til 24 dage). Binyreinsufficiens ophørte hos 3 (27,3 %) af patienterne på tidspunktet for *data cut-off*.

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib udviklede 1,8 % (9/489) af patienterne immunrelateret binyreinsufficiens. Ud af disse patienter var der 2 (0,4 %) patienter med grad 3 immunrelateret binyreinsufficiens.

Mediantiden til immunrelateret binyreinsufficiens opstod var 5,5 måneder (interval: 3,6 uger til 8,7 måneder). Medianvarigheden var 2,8 måneder (interval: 3 dage til over 15,5 måneder).

Immunrelateret binyreinsufficiens førte ikke til seponering af avelumab hos nogen patienter. 8 (88,9%) patienter med immunrelateret binyreinsufficiens blev behandlet med kortikosteroider og 2 (25 %) af de 8 patienter fik højdosis kortikosteroider ( $\geq 40$  mg prednison eller tilsvarende) i en

mediantid på 8 dage (interval: 5 dage til 11 dage). Binyreinsufficiens gik over hos 4 (44,4 %) af de 9 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

#### *Type 1 diabetes mellitus*

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi opstod der type 1 diabetes mellitus uden en alternativ ætiologi hos 0,2 % (5/2.082) af patienterne. Alle 5 patienter oplevede grad 3 type 1 diabetes mellitus.

Mediantiden til type 1 diabetes mellitus opstod var 3,3 måneder (interval: 1 dag til 18,7 måneder). Medianvarigheden kunne ikke estimeres (interval: 14 dage til over 4,8 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,1 % (2/2.082) af patienterne, på grund af type 1 diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus ophørte hos 2 (40 %) af patienterne på tidspunktet for *data cut-off*.

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib opstod der type 1 diabetes mellitus uden en alternativ ætiologi hos 1,0% (5/489) af patienterne. Ud af disse patienter var der 1 (0,2 %) patient med grad 3 type 1 diabetes mellitus.

Mediantiden til type 1 diabetes mellitus opstod var 1,9 måneder (interval: 1,1 måneder til 7,3 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,2 % (1/489) af patienterne, på grund af type 1 diabetes mellitus. Alle 5 patienter med type 1 diabetes mellitus blev behandlet med insulin. Type 1 diabetes mellitus gik ikke væk hos nogen af patienterne på tidspunktet for *data cut-off*.

#### Immunrelateret nefritis og nyredysfunktion

Hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi opstod immunrelateret nefritis hos 0,3 % (7/2.082) af patienterne. Der var 1 (mindre end 0,1 %) patient med grad 3 immunrelateret nefritis.

Mediantiden til immunrelateret nefritis opstod var 2,4 måneder (interval: 7,1 uger til 21,9 måneder). Medianvarigheden var 6,1 måneder (interval: 9 dage til 6,1 måneder).

Avelumab blev seponeret hos 0,2 % (4/2.082) af patienterne, på grund af immunrelateret nefritis. Alle 7 patienter med immunrelateret nefritis blev behandlet med kortikosteroider. 6 (85,7 %) af disse 7 patienter med immunrelateret nefritis blev behandlet med højdosis kortikosteroider i en mediantid på 2,5 uger (interval: 6 dage til 2,8 måneder). Immunrelateret nefritis ophørte hos 4 (57,1 %) patienter på tidspunktet på *data cut-off*.

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib opstod der immunrelateret nefritis hos 0,4 % (2/489) af patienterne. Ud af disse patienter var der 2 (0,4 %) patienter med grad 3 immunrelateret nefritis.

Mediantiden til immunrelateret nefritis opstod var 1,2 måneder (interval: 2,9 uger til 1,8 måneder). Medianvarigheden var 1,3 uger (interval: over 4 dage til 1,3 uger).

Immunrelateret nefritis førte ikke til seponering af avelumab hos nogen patienter. Begge patienter med immunrelateret nefritis blev behandlet med højdosis kortikosteroider i en mediantid på 1,1 måneder (interval: 3 dage til 1,9 uger). Immunrelateret nefritis ophørte hos 1 (50 %) af de 2 patienter på tidspunktet for *data cut-off*.

#### Hepatotoksicitet (i kombination med axitinib)

Hos patienter behandlet med avelumab i kombination med axitinib blev der rapporteret grad 3 og grad 4 forhøjet ALAT og forhøjet ASAT hos hhv. 9 % og 7 % af patienterne.

Hos patienter med ALAT  $\geq$  3 gange ULN (grad 2-4, n = 82) bedredes ALAT til grad 0-1 hos 92 %.



Blandt de 73 patienter, hvor enten avelumab (59 %) eller axitinib (85 %) blev genstartet som monoterapi eller med begge (55 %) oplevede 66 % ingen tilbagevending til ALT  $\geq$  3 gange ULN.

#### Immunogenicitet

Ud af de 1.738 patienter, der blev behandlet med avelumab 10 mg/kg som en intravenøs infusion hver 2. uge, kunne 1.627 evalueres for, om der opstod antidrug-antistoffer (*anti-drug antibodies*, ADA) under behandlingen, og 96 (5,9 %) blev testet positiv. Hos ADA-positive patienter kan der være en øget risiko for infusionsrelaterede reaktioner (ca. 40 % og 25 % hos hhv. ADA-altid-positive og ADA-aldrig-positive patienter).

Der blev anvendt en mere følsom ADA-analyse til at evaluere ADA, som opstod under behandlingen, hos patienter behandlet med avelumab som monoterapi i studie B9991001 i UC-populationen. Ud af de 344 patienter behandlet med avelumab 10 mg/kg som en intravenøs infusion hver 2. uge plus BSC, kunne 325 evalueres for ADA, som opstod under behandlingen, og 62 (19,1 %) testede positivt.

Den mere følsomme ADA-analyse blev også anvendt til studie B9991002 og studie B9991003 i RCC-populationen. Ud af de 480 patienter med mindst et gyldigt ADA-resultat på et vilkårligt tidspunkt, behandlet med avelumab 10 mg/kg som en intravenøs infusion hver 2. uge i kombination med axitinib 5 mg to gange dagligt, kunne 453 evalueres for ADA, som opstod under behandlingen, og 66 (14,6 %) testede positivt.

Samlet var der ikke evidens for en ændret farmakokinetisk profil, en øget forekomst af infusionsreaktioner eller påvirkning af virkningen med anti-avelumab-antistofudvikling. Påvirkningen af neutraliserende antistoffer (nAb) er ukendt.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Tre patienter blev overdoseret med 5 % til 10 % over den anbefalede dosis avelumab. Patienterne havde ingen symptomer, havde ikke behov for behandling for overdoseringen, og fortsatte behandlingen med avelumab.

I tilfælde af en overdosering, skal patienterne overvåges nøje for tegn og symptomer på bivirkninger. Behandlingen rettes mod håndtering af symptomerne.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC31.

#### Virkningsmekanisme

Avelumab er et humant immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof rettet mod liganden for programmeret celledød 1 (PD-L1). Avelumab binder sig til PD-L1 og blokerer påvirkningen mellem PD-L1 og receptorer for programmeret celledød 1 (PD-1) og B7.1. Dette fjerner de undertrykkende virkninger af PD-L1 på cytotoxiske CD8<sup>+</sup> T-celler, hvilket fører til genetablering af T-celle antitumorrespons. Avelumab har også vist sig at inducere naturel killer celler (NK) direkte tumorcellelyse via antistofafhængig celledødsmediert cytotoxicitet (*antibody-dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC).

## Klinisk virkning og sikkerhed

### Merkelcellekarcinom (studie EMR100070-003)

Avelumabs virkning og sikkerhed blev undersøgt i et enkelarmet multicenterstudie EMR100070-003 med to dele. Del A blev udført hos patienter med histologisk bekræftet metastatisk MCC og sygdomsprogression under eller efter kemoterapi mod metastatisk sygdom, hvor den forventede levetid var over 3 måneder. Del B inkluderede patienter med histologisk bekræftet metastatisk MCC, som var behandlingsnaive med hensyn til systemisk behandling af metastatisk sygdom.

Patienter med aktiv eller tidligere metastase i centralnervesystemet (CNS), aktiv eller tidligere autoimmunsygdom, andre tidligere maligniteter inden for de seneste 5 år, organtransplantation, sygdomme, der kræver terapeutisk immunsuppression eller aktiv infektion med HIV eller hepatitis B eller C, blev ekskluderet.

Patienterne fik avelumab med en dosis på 10 mg/kg hver 2. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med radiologisk sygdomsprogression, som ikke er forbundet med en signifikant klinisk forværring, defineret som ingen nye eller forværrede symptomer, ingen ændring i præstationsstatus i over 2 uger, og intet behov for salvage behandling, kunne fortsætte behandlingen.

Vurderingen af tumorrespons blev udført hver 6. uge af en uafhængig komité, der gennemgik endepunkterne (*Independent Endpoint Review Committee*, IERC) ved hjælp af evalueringskriterier for respons i solide tumorer (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1.

### *Studie 003 del A – tidligere behandlede patienter*

Det primære endepunkt for effekt var det bekræftede bedste samlede respons (*best overall response*, BOR); sekundære endepunkter for effekt omfattede varigheden af responsen (*duration of response*, DOR), progressionsfri overlevelse (*progression free survival*, PFS) og samlet overlevelse (*overall survival*, OS).

En analyse af effekten blev udført hos alle 88 patienter efter en minimumsopfølgning på 36 måneder. Patienterne fik en median på 7 doser avelumab (interval: 1 dosis til 95 doser), og den mediane behandlingsvarighed var 17 uger (interval: 2 uger til 208 uger).

Ud af de 88 patienter var 65 (74 %) mænd, medianalderen var 73 år (interval 33 år til 88 år), 81 (92 %) af patienterne var kaukasere, og 49 (56 %) patienter og 39 (44 %) patienter havde en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus på hhv. 0 og 1.

Samlet blev det rapporteret, at 52 (59 %) af patienterne havde fået 1 tidligere behandling mod MCC, 26 (30 %) havde fået 2 tidligere behandlinger, og 10 (11 %) havde fået 3 eller flere tidligere behandlinger. 47 (53 %) af patienterne havde viscerale metastaser.

Tabel 4 opsummerer endepunkter for virkning hos patienter, der fik avelumab ved den anbefalede dosis for studie EMR100070-003, del A, med en minimumsopfølgning på 36 måneder. Samlet overlevelse blev evalueret i en analyse med en minimumsopfølgning på 44 måneder. Median OS var 12,6 måneder (95 % CI 7,5; 17,1).

**Tabel 4: Respons på avelumab 10 mg/kg hver 2. uge hos patienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del A)\***

<b>Endepunkter for effekt (del A) (pr. RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Resultater (N = 88)</b>
<b>Objektiv responsrate (ORR)</b> Responsrate, CR+PR** n (%) (95 % CI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
<b>Bekræftet bedste samlede respons (BOR)</b> Komplet respons ( <i>complete response</i> , CR)** n (%) Partielt respons ( <i>partial response</i> , PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
<b>Varighed af respons (DOR)<sup>a</sup></b> Median, måneder (95 % CI) Minimum, maksimum (måneder) ≥ 6 måneder ved K-M, (95 % CI) ≥ 12 måneder ved K-M, (95 % CI) ≥ 24 måneder ved K-M, (95 % CI) ≥ 36 måneder ved K-M, (95 % CI)	40,5 (18, kan ikke estimeres) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51, 85) 67 % (47, 82) 52 % (26, 73)
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b> Median PFS, måneder (95 % CI) 6 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI) 12 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI) 24 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI) 36 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32)

CI: Konfidensinterval, RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, IERC: *Independent Endpoint Review Committee*; K-M: Kaplan-Meier; + angiver en censureret værdi

\* Data for virkning med en minimumsopfølgning på 36 måneder (*cut-off*-dato 14. september 2018)

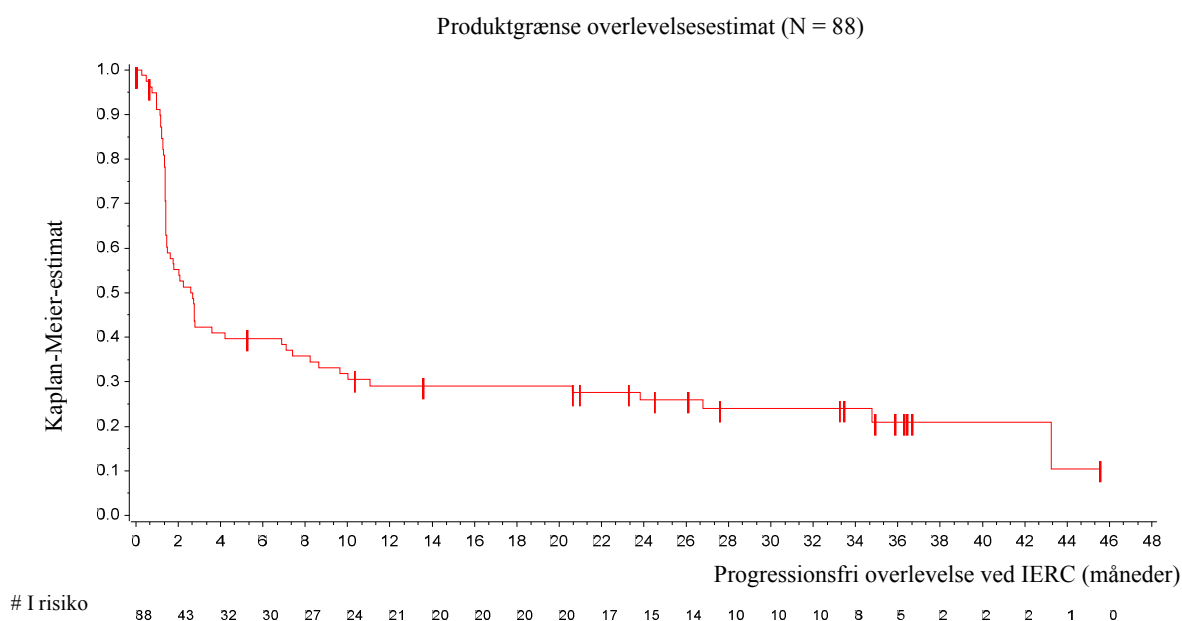
\*\* CR eller PR blev bekræftet ved en efterfølgende tumorvurdering

<sup>a</sup> Baseret på antallet af patienter med et bekræftet respons (CR eller PR)

Mediantiden til respons var 6 uger (interval: 6 uger til 36 uger) efter den første dosis avelumab. Toogtyve ud af 29 (76 %) responderende patienter havde respons inden for 7 uger efter den første dosis avelumab.

Kaplan-Meier-estimerne af PFS for de 88 patienter (del A) med metastatisk MCC er angivet i figur 1.

**Figur 1: Kaplan-Meier-estimer af progressionsfri overlevelse (PFS) pr. RECIST v1.1, IERC (del A, minimumsopfølgning på 36 måneder)**



Tumorprøver blev undersøgt for PD-L1-ekspression på tumorceller og for Merkelcelle-polyomavirus (MCV) med en eksperimentel immunhistokemisk test (IHC). Tabel 5 opsummerer de objektive responsrater ved PD-L1-ekspression og MCV-status for patienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del A).

**Tabel 5: Objektive responsrater efter PD-L1-ekspression og MCV-tumorstatus hos patienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del A)**

	<b>Avelumab ORR (95 % CI)*</b>
<b>PD-L-ekspression ved <i>cut-off</i> på <math>\geq 1</math> %</b>	N = 74 <sup>a</sup>
Positiv (n = 58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negativ (n = 16)	18,8 % (4,0; 45,6)
<b>IHC-MCV tumorstatus</b>	N = 77 <sup>b</sup>
Positiv (n = 46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negativ (n = 31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: Immunhistokemi; MCV: Merkelcelle-polyomavirus; ORR: objektiv responsrate

\* ORR (*cut-off*-dato 14. september 2018)

<sup>a</sup> Baseret på data fra patienter, som kunne evalueres for PD-L1

<sup>b</sup> Baseret på data fra patienter, som kunne evalueres for MCV med immunhistokemi (IHC)

*Studie 003 del B – patienter, som ikke fik systemisk behandling i metastatisk regi*

Det primære endepunkt for effekt var respons varighed, defineret som objektivt respons (komplet respons (CR) eller partielt respons (PR)) med en varighed på mindst 6 måneder; sekundære effekt endepunkter omfattede BOR, DOR, PFS og OS.

Den primære analyse for del B omfattede 116 patienter, som fik mindst én dosis af avelumab med en minimumsopfølgning på 15 måneder på tidspunktet for dataafskæringen (*cut-off*-dato 2. maj 2019).

Ud af de 116 patienter var 81 (70 %) mænd med en medianalder på 74 år (interval: 41 til 93 år), 75 (65 %) var hvide og 72 (62 %) og 44 (38 %) havde en ECOG performancestatus på hhv. 0 og 1.

Tabel 6 opsummerer den primære analyse af effektendepunkter, herunder et estimat af hyppighederne for DOR og PSF efter 24 måneder ved Kaplan-Meier, hos patienter, der fik avelumab ved den anbefalede dosis for studie EMR100070-003, del B.

**Tabel 6: Primær analyse af respons på avelumab 10 mg/kg hver 2. uge hos patienter med metastatisk MCC i studie EMR10070-003 (del B)\***

<b>Effekt endepunkter (del B) (pr. RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Resultater (N=116)</b>
<b>Varigt respons</b> ≥ 6 måneder (95 % CI)	30,2 % (22,0; 39,4)
<b>Objektiv responsrate (ORR)</b> Responsrate, CR+PR** n (%) (95 % CI)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
<b>Bekræftet bedste samlede respons (BOR)</b> Komplet respons ( <i>complete response</i> , CR)** n (%) Partielt respons ( <i>partial response</i> , PR)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
<b>Varighed af respons (DOR)<sup>a</sup></b> Median, måneder (95 % CI) Minimum, maksimum (måneder) ≥ 3 måneder ved K-M, (95 % CI) ≥ 6 måneder ved K-M, (95 % CI) ≥ 12 måneder ved K-M, (95 % CI) ≥ 18 måneder ved K-M, (95 % CI) ≥ 24 måneder ved K-M, (95 % CI)	18,2 (11,3; kan ikke estimeres) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63)
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b> Median PFS, måneder (95 % CI) 3 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI) 6 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI) 12 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI) 24 måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 31 % (23; 40) 20 % (12; 30)

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

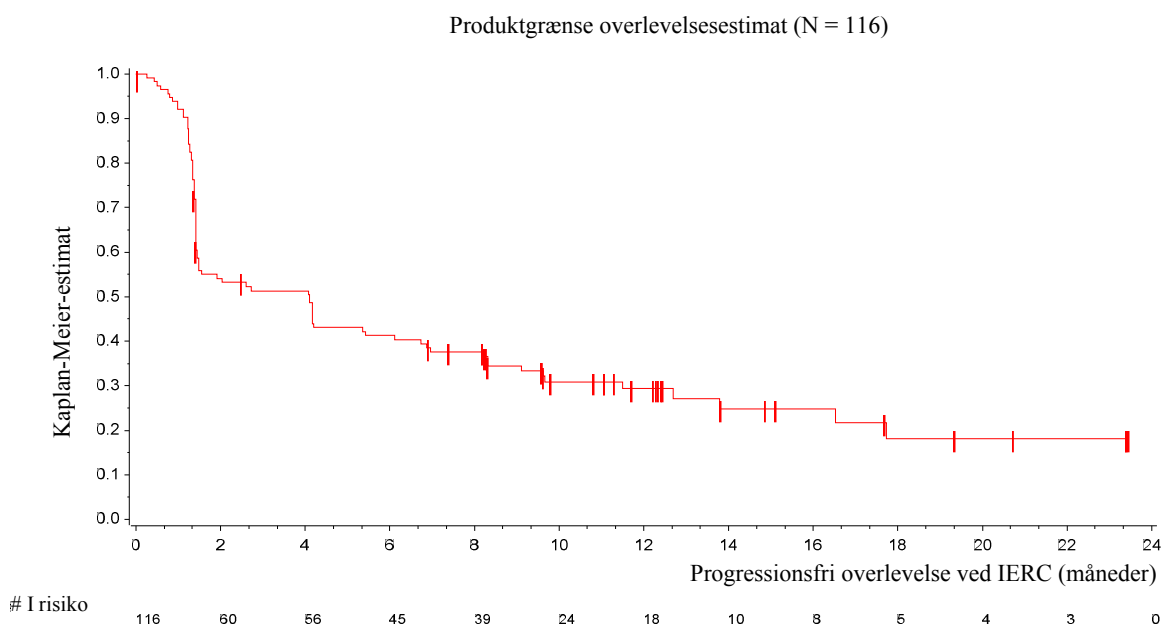
\* Effektdata med en minimumsopfølgning på 15 måneder (*cut-off*-dato 2. maj 2019)

\*\* CR eller PR blev bekræftet ved en efterfølgende tumorvurdering

<sup>a</sup> Baseret på antallet af patienter med et bekræftet respons (CR eller PR)

Figur 2 angiver Kaplan-Meier-estimer af PFS fra den primære analyse med de 116 patienter, der indgik i del B med en minimumsopfølgning på 15 måneder.

**Figur 2: Kaplan-Meier-estimer for progressionsfri overlevelse (PFS) pr. RECIST v1.1, IERC (del B, N=116)**



Tumorprøver blev undersøgt for PD-L1-ekspresion på tumorceller og for MCV med en eksperimentel IHC-test. Tabel 7 opsummerer de objektive responsrater ved PD-L1-ekspresion og MCV-status for patienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del B).

**Tabel 7: Objektive responsrater efter PD-L1-ekspresion og MCV-tumorstatus hos patienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del B)**

	<b>Avelumab ORR (95 % CI)*</b>
<b>PD-L1-ekspresion ved cut-off på <math>\geq 1</math> %</b>	N=108 <sup>a</sup>
Positiv (n=21)	61,9 % (38,4; 81,9)
Negativ (n=87)	33,3 % (23,6; 44,3)
<b>IHC-MCV-tumorstatus</b>	N=107 <sup>b</sup>
Positiv (n=70)	34,3 % (23,3; 46,6)
Negativ (n=37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: Immunhistokemi; MCV: Merkelcelle-polyomavirus; ORR: objektiv responsrate

\* ORR (cut-off-dato 2. maj 2019)

<sup>a</sup> Baseret på data fra patienter, som kunne evalueres for PD-L1

<sup>b</sup> Baseret på data fra patienter, som kunne evalueres for MCV med IHC

#### Lokalt fremskreden eller metastatisk urotelkarcinom (studie B9991001)

Avelumabs virkning og sikkerhed blev vist i studie B9991001, et randomiseret, åbent multicenterstudie udført hos 700 patienter med ikke resektabel, lokalt fremskreden eller metastatisk urotelkarcinom, hvor der ikke var sygdomsprogression med 4-6 cyklusser af førstevalgs platinbaseret induktionskemoterapi. Patienter med autoimmunsygdom eller en medicinsk sygdom, der krævede immunsuppression, blev ekskluderet.

Randomiseringen blev stratificeret ved bedste respons på kemoterapi (CR/PR vs. stabil sygdom [*stable disease*, SD]) og metastasested (visceralt vs. ikke visceralt) på tidspunktet, hvor førstevalgs-induktionskemoterapi blev påbegyndt. Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få enten avelumab 10 mg/kg intravenøs infusion hver 2. uge plus bedste støttebehandling (*best supportive care*, BSC) eller BSC alene.

Administration af avelumab var tilladt ud over *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1-defineret sygdomsprogression ved blindet uafhængig central gennemgang (BICR),

hvis patienten var klinisk stabil, og hvis investigatoren anså det for at give patienten en klinisk fordel. Vurderingen af tumorstatus blev udført ved *baseline*, 8 uger efter randomisering, derefter hver 8. uge op til 12 måneder efter randomisering, og hver 12. uge derefter, indtil dokumenteret, bekræftet sygdomsprogression ved vurdering af BICR i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og baselinekarakteristika var generelt velafbalanceret mellem armen med avelumab plus BSC og armen med BSC alene. Baselinekarakteristika var en medianalder på 69 år (interval: 32 til 90), 66 % af patienterne var 65 år eller ældre, 77 % var mænd, 67 % var hvide og ECOG PS var 0 (61 %) eller 1 (39 %) for begge arme.

For førstevalgs-kemoterapi fik 56 % af patienterne cisplatin plus gemcitabin, 38 % af patienterne fik carboplatin plus gemcitabin og 6 % af patienterne fik cisplatin plus gemcitabin og carboplatin plus gemcitabin (dvs. disse patienter fik en eller flere cyklusser af hver kombination). Det bedste respons på førstevalgs-induktionskemoterapi var CR eller PR (72 %) eller SD (28 %). Metastasessteder før kemoterapi var viscerale (55 %) eller ikke viscerale (45 %). 51 procent af patienterne havde PD-L1-positive tumorer. 6 procent af patienterne i armen med avelumab plus BSC, og 44 % af patienterne i armen med BSC alene fik en anden PD-1/PD-L1 *checkpoint*-hæmmer efter seponering af behandlingen.

Den primære effektparameter var samlet overlevelse (OS) hos alle randomiserede patienter, og hos patienter med PD-L1-positive tumorer. Progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på BICR-bedømmelse i henhold til RECIST v1.1 var en yderligere måling af effekten. Effektparametrene blev målt fra randomiseringstidspunktet efter 4 til 6 cyklusser af platinbaseret induktionskemoterapi.

PD-L1-status for tumoren blev vurderet ved hjælp af Ventana PD-L1 (SP263)-analysen. PD-L1-positivitet blev defineret ved at  $\geq 25$  % af tumorcellerne farvede for PD-L1; eller  $\geq 25$  % af immuncellerne farvede for PD-L1 hvis  $> 1$  % af tumorområdet indeholdt immunceller, eller 100 % af immuncellerne farvede for PD-L1 hvis  $= 1$  % af tumorområdet indeholdt immunceller.

Ved den præspecificerede interimanalyse (*cut-off*-dato 21. oktober 2019) opfyldte studie B9991001 det primære endepunkt for OS i begge coprimære populationer: hos alle randomiserede patienter med en median OS på 21,4 måneder (95 % CI: 18,9; 26,1, HR 0,69, 95 % CI: 0,556; 0,863) i armen med avelumab plus BSC med en median OS på 14,3 måneder (95 % CI: 12,9; 17,8) i armen med BSC alene. For patienter med PD-L1-positive tumorer blev den mediane OS ikke nået (95 % CI: 20,3; ikke opnået, HR 0,56, 95 %, CI: 0,404; 0,787) i armen med avelumab plus BSC, og den mediane OS i armen med BSC alene var 17,1 måneder (95 % CI: 13,5; 23,7). Opdaterede OS-resultater med en *cut-off*-dato 19. januar 2020 og PFS-data med *cut-off*-dato 21. oktober 2019 er vist i tabel 8 og i figur 3 og figur 4 nedenfor.

**Tabel 8: Resultater for virkning ved PD-L1-ekspression i studie B9991001**

Endepunkter for virkning	Avelumab plus BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab plus BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab plus BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Alle randomiserede patienter		PD-L1-positive tumorer		PD-L1-negative tumorer <sup>c</sup>	
<b>Samlet overlevelse (OS)<sup>a</sup></b>						
Hændelser (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Median i måneder	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(95 % CI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Hazard ratio	0,70		0,60		0,83	
(95 % CI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
2-sidet p-værdi <sup>d</sup>	0,0008		0,0019		-	
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS)<sup>b, e, f</sup></b>						
Hændelser (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Median i måneder	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95 % CI)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7; 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Hazard ratio	0,62		0,56		0,63	
(95 % CI)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
2-sidet p-værdi <sup>d</sup>	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: Konfidensinterval, K-M: Kaplan-Meier, NE: kan ikke estimeres

Bemærk: 72 patienter (22 patienter i armen, hvor de fik avelumab plus BS, og 50 patienter i armen, hvor de fik BSC alene) havde en tumor med en ukendt PD-L1-status

<sup>a</sup> OS *cut-off*-dato 19. januar 2020

<sup>b</sup> PFS *cut-off*-dato 21. oktober 2019

<sup>c</sup> PD-L1-negative populationsanalyser var udforskende, og der blev ikke udført nogen formel test

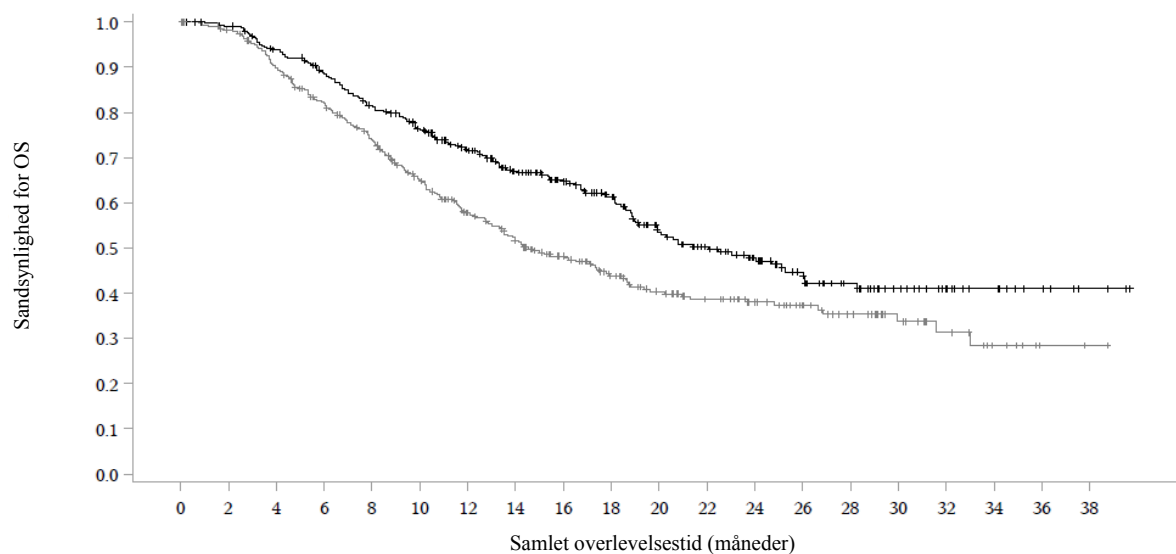
<sup>d</sup> p-værdi baseret på stratificeret *log-rank*

<sup>e</sup> Baseret på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1

<sup>f</sup> PFS-censureringsårsager følger hierarkiet i rækkefølge: ingen tilstrækkelig vurdering ved *baseline*, start på ny behandling mod cancer, hændelse efter 2 eller flere manglende vurderinger, tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning, ingen tilstrækkelig tumorvurdering efter *baseline*, igangværende uden en hændelse



**Figur 3: Kaplan-Meier-estimer for samlet overlevelse (OS) ved PD-L1-ekspresion (*cut-off*-dato 19. januar 2020) - Fuldstændigt analysesæt**

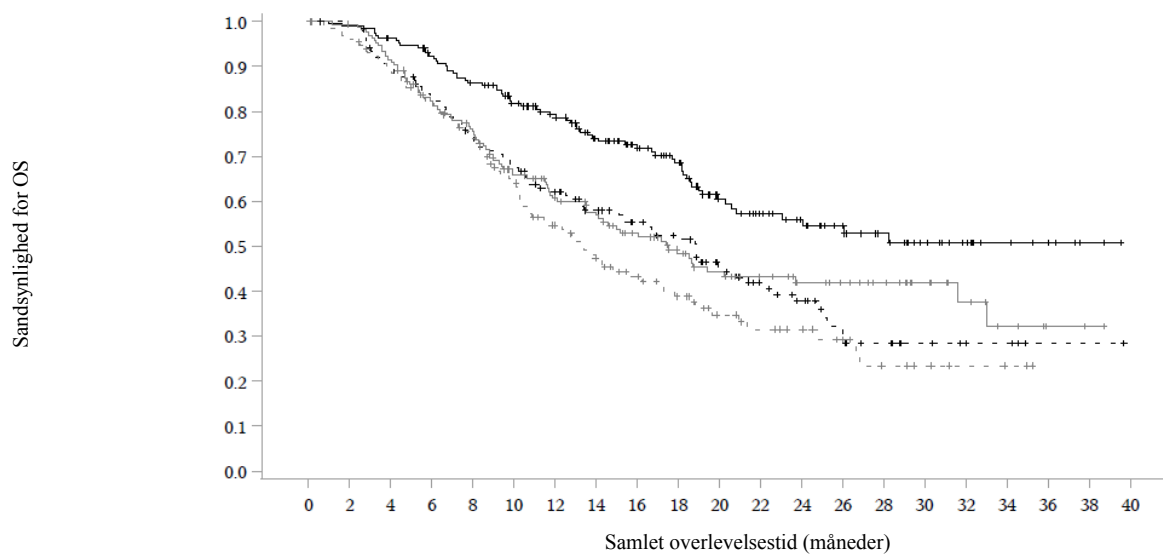


Antal med risiko

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

—+— Avelumab+BSC    - - - - BSC

(A): Alle randomiserede patienter



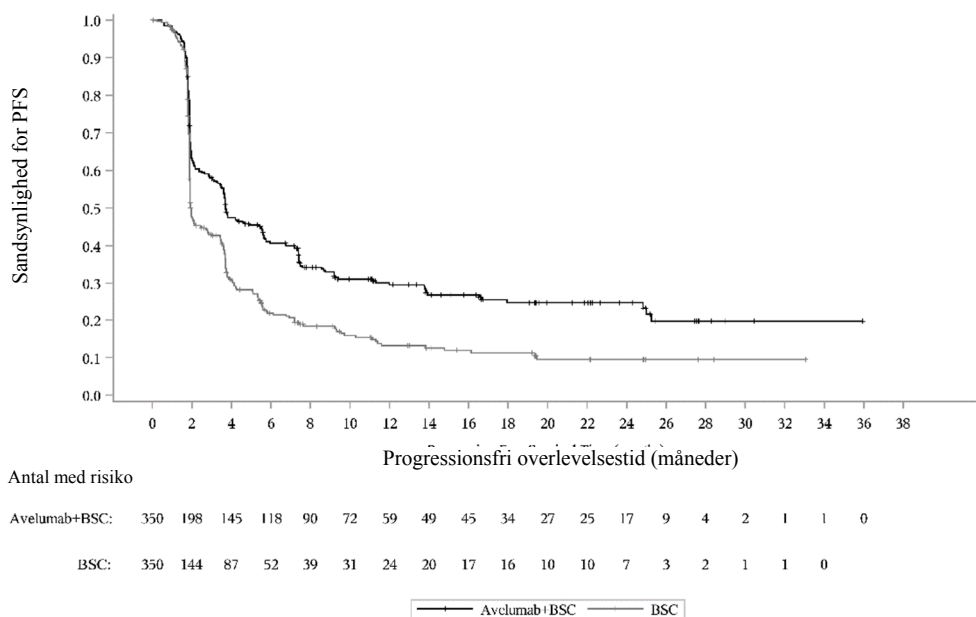
Antal med risiko

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

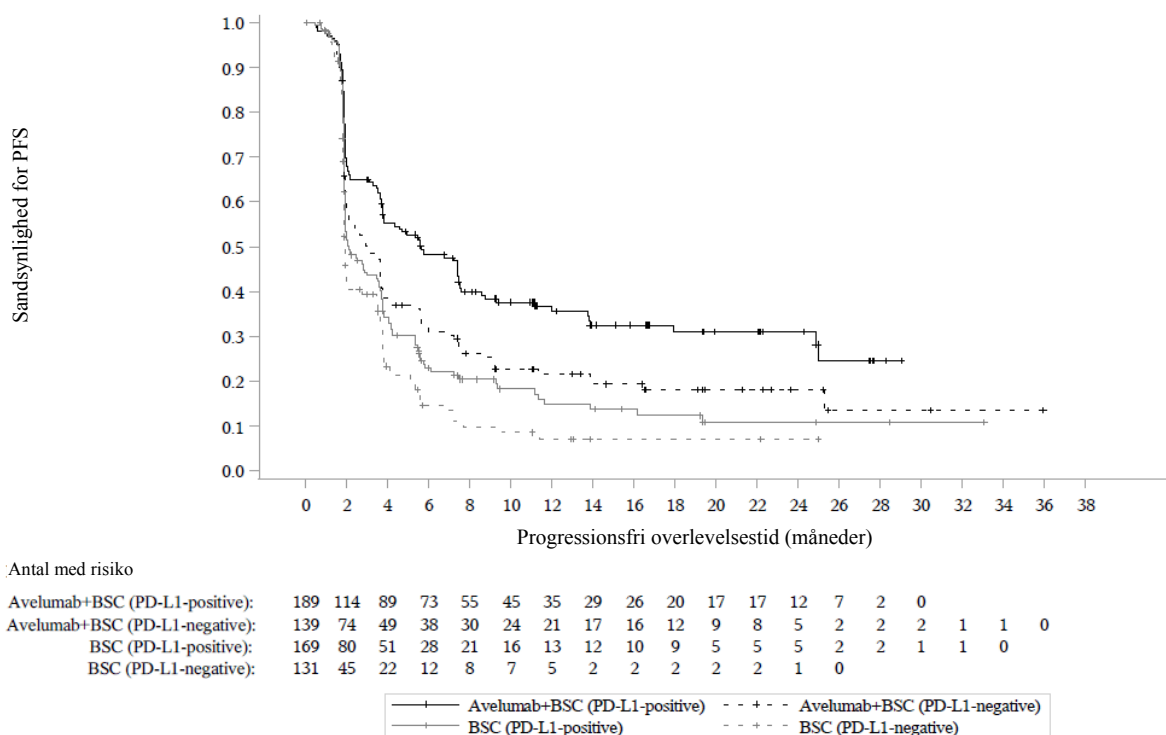
—+— Avelumab+BSC (PD-L1-positive)    - - - - Avelumab+BSC (PD-L1-negative)  
 —+— BSC (PD-L1-positive)    - - - - BSC (PD-L1-negative)

(B): Patienter med PD-L1-ekspresion

**Figur 4: Kaplan-Meier-estimer for progressionsfri overlevelse (PFS) ved PD-L1-ekspression baseret på BICR-vurdering (RECIST v1.1) (cut off-dato 21. oktober 2019) - Fuldstændigt analysesæt**



(A): Alle randomiserede patienter



(B): Patienter med PD L1-positive tumorer

### Renalcellekarcinom (studie B9991003)

Avelumabs virkning og sikkerhed i kombination med axitinib blev vist i studie B9991003, et randomiseret, åbent multicenterstudie af avelumab i kombination med axitinib hos 886 patienter med ubehandlet fremskredent eller metastatisk RCC med en clear cell-komponent.

Patienter blev inkluderet uanset prognostiske risikogrupper eller ekspresion af tumor-PD-L1, og skulle have mindst en målbar læsion, defineret ved *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*

(RECIST)-version 1.1, som ikke tidligere var blevet bestrålet. Patienter med tidligere systemisk behandling rettet mod fremskredent eller metastatisk RCC; tidligere systemisk immunterapeutisk behandling med IL-2-, IFN- $\alpha$ -, anti-PD-1-, anti-PD-L1- eller anti-CTLA-4-antistoffer eller aktive hjernemetastaser, aktiv autoimmunsygdom, der kan forværres, når der fås immunstimulerende midler, andre tidligere maligniteter i anamnesen inden for de sidste 5 år, organtransplantation, var ikke egnede.

Randomiseringen blev stratificeret i henhold til *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* (PS) (0 vs. 1) og region (USA vs. Canada/Vesteuropa vs. resten af verden). Patienterne blev randomiseret (1:1) til en af de følgende behandlingsarme:

- Avelumab 10 mg/kg intravenøs infusion hver 2. uge i kombination med axitinib 5 mg to gange dagligt oralt (N = 442). Patienter, som tolererede axitinib 5 mg to gange dagligt uden axitinibrelaterede uønskede hændelser af grad 2 eller derover i 2 på hinanden følgende uger, kunne øge dosis til 7 mg og efterfølgende til 10 mg to gange dagligt. Axitinib kunne afbrydes eller reduceres til 3 mg to gange dagligt og efterfølgende til 2 mg to gange dagligt for at håndtere toksicitet.
- Sunitinib 50 mg en gang dagligt oralt i 4 uger, efterfulgt af 2 uger uden (N = 444) indtil radiografisk eller klinisk progression eller uacceptabel toksicitet.

Behandling med avelumab og axitinib fortsatte indtil RECIST v1.1-defineret sygdomsprogression i henhold til vurdering fra en blindet uafhængig central bedømmelse (*blinded independent central review*, BICR) eller uacceptabel toksicitet. Administration af avelumab og axitinib var tilladt efter den RECIST-definerede sygdomsprogression, baseret på investigatorens vurdering af patientens benefit/risk-forhold og kliniske tilstand, herunder præstationsstatus, kliniske symptomer, uønskede hændelser og laboratedata. Størstedelen (n = 160, 71,4 %) af patienterne med progressiv sygdom fortsatte behandlingen med begge lægemidler efter progression. Vurderingen af tumorstatus blev udført ved baseline, efter randomisering efter 6 uger, derefter hver 6. uge op til 18 måneder efter randomisering, og hver 12. uge derefter, indtil dokumenteret, bekræftet sygdomsprogression ved BICR.

De primære endepunkter for virkning var progressionsfri overlevelse (*progression-free survival*, PFS), evalueret ved BICR ved brug af RECIST v1.1 og samlet overlevelse (*overall survival*, OS) ved førstevalgsbehandling af patienter med fremskredent RCC, som har PD-L1-positive tumorer (PD-L1-ekspressionsniveau  $\geq 1$  %). De vigtigste sekundære endepunkter var PFS baseret på BICR-bedømmelse i henhold til RECIST v1.1 og OS uanset PD-L1-ekspression. PD-L1-status blev bestemt ved immunhistokemi. Yderligere sekundære endepunkter omfattede objektivt respons (OR), tid til respons (TTR) og varighed af respons (*duration of response*, DOR).

Studiepopulationens karakteristika: en medianalder på 61 år (interval: 27,0 til 88,0), 38 % af patienterne var 65 år eller ældre, 75 % var mænd, 75 % var kaukasere og ECOG *performance score* var 0 (63 %) eller 1 (37 %).

Patientfordelingens risikogrupper ifølge *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) var 21 % favorabel, 62 % intermediær og 16 % dårlig. Patientfordelingens risikogrupper ifølge *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) var 22 % favorabel, 65 % intermediær og 11 % dårlig.

Virkningsresultaterne er vist i tabel 9 og figur 5 baseret på tidspunktet for *data cut-off* den 28. januar 2019. Med en median OS opfølgning på 19 måneder var OS-data umodne med 27 % dødsfald. Den observerede hazard ratio (HR) for OS var 0,80 (95 % CI: 0,616; 1,027) for avelumab i kombination med axitinib, sammenlignet med sunitinib.

**Tabel 9: Virkningsresultater fra studie B9991003 hos patienter uanset ekspression af PD-L1**

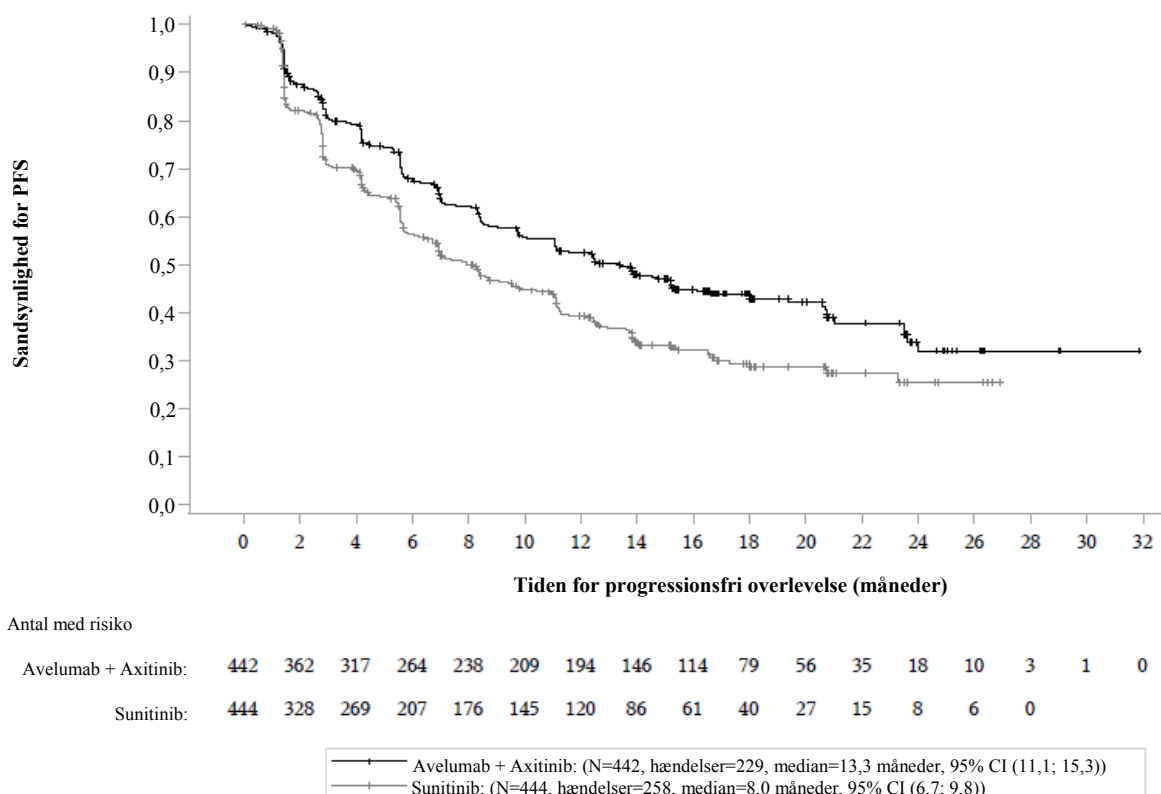
Effekt endepunkter (Baseret på BICR-bedømmelse)	Avelumab plus axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b>		
Hændelser (%)	229 (52)	258 (58)
Median i måneder (95 % CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Hazard ratio (95 % CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-værdi*	< 0,0001	
12-måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
18-måneders PFS-rate ved K-M, (95 % CI)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
<b>Bekræftet objektiv responsrate (ORR)</b>		
Objektiv responsrate (ORR) n (%) (95% CI)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Komplet respons (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Partielt respons (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
<b>Tid til respons (TTR)</b>		
Median, måneder (interval)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
<b>Varighed af respons (duration of response, DOR)</b>		
Median, måneder (95 % CI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: Blindet uafhængig central bedømmelse, CI: Konfidensinterval, K-M: Kaplan-Meier, NE: Kan ikke estimeres

\* 1-sidet p-værdi baseret på stratificeret log-rank

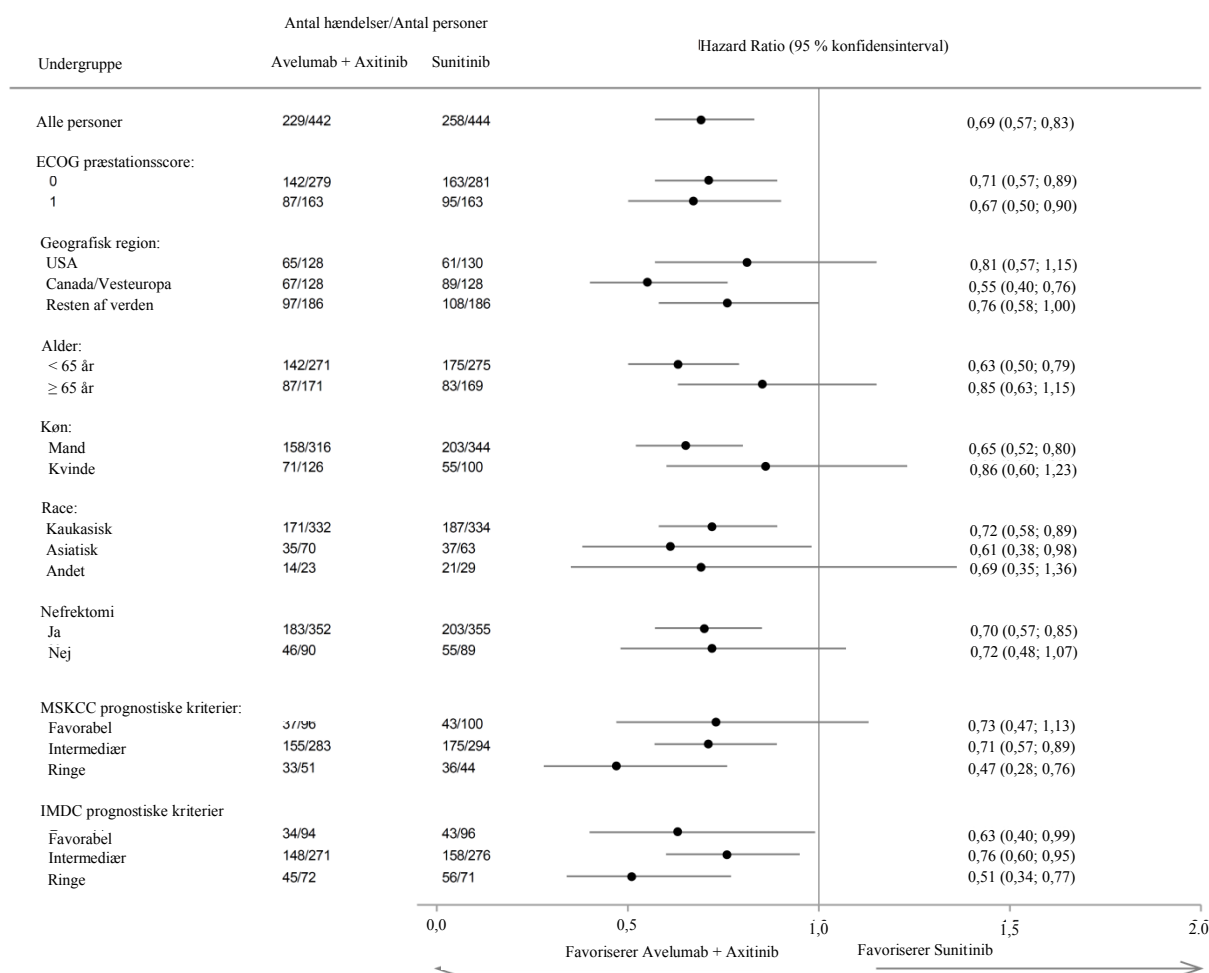
\*\* CI'er er afledt af log-log-transformation med transformation tilbage til ikke-transformeret skala.

**Figur 5: Kaplan-Meier-estimer for progressionsfri overlevelse baseret på BICR-bedømmelsen hos patienter uanset ekspression af PD-L1**



Der blev observeret en forbedring af PFS i alle præspecificerede undergrupper.

**Figur 6: Forest-afbildning af progressionsfri overlevelse baseret på BICR-vurdering hos patienter uanset ekspression af PD-L1**



### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Bavencio i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Merkelcellekarcinom, urotelialt karcinom og renalcellekarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for avelumab blev vurderet ved brug af en population til at undersøge farmakokinetikken for avelumab som monoterapi, og avelumab i kombination med axitinib.

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse for avelumab som monoterapi og i kombination med axitinib er der ingen forventede klinisk betydningsfulde forskelle i eksponering for avelumab mellem administration hver 2. uge med 800 mg eller 10 mg/kg.

### Fordeling

Avelumab forventes at blive fordelt i det systemiske kredsløb, og i mindre grad i det ekstracellulære rum. Fordelingsvolumen ved steady-state er 4,72 l.

I overensstemmelse med begrænset ekstravaskulær fordeling, er fordelingsvolumen for avelumab ved steady-state lille. Som forventet for et antistof, bindes avelumab ikke til plasmaproteiner på en specifik måde.

### Elimination

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af 1.629 patienter, er værdien af den totale systemiske clearance (CL) 0,59 l/dag. I tillægsanalysen blev det fundet, at avelumab CL faldt over tid. Den største gennemsnitlige maksimale reduktion (% variationskoefficient [*coefficient of variation*, CV %]) fra værdien ved *baseline* med forskellige tumortyper var ca. 32,1 % (CV 36,2 %).

Steady-state-koncentrationen af avelumab blev nået efter ca. 4 til 6 uger (2 til 3 cyklusser) med en gentagen dosering på 10 mg/kg hver 2. uge, og den systemiske akkumulation var ca. 1,25 gange.

Eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) ved den anbefalede dosis er 6,1 dag, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

### Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen af avelumab blev øget dosisproportionalt i dosisområdet på 10 mg/kg til 20 mg/kg hver 2. uge.

Når avelumab 10 mg/kg blev administreret i kombination med axitinib 5 mg, var de tilhørende eksposeringer for avelumab og axitinib uændrede, sammenlignet med enkeltstofferne. Der var ikke nogen evidens, der tydede på en klinisk relevant ændring af avelumab-clearance med tiden hos patienter med fremskredent RCC.

### Særlige populationer

En populationsfarmakokinetisk analyse tydede ikke på nogen forskel i den totale systemiske clearance af avelumab, baseret på alder, køn, race, PD-L1-status, tumorbyrde, nedsat nyrefunktion og let til moderat nedsat leverfunktion.

Den totale systemiske clearance stiger med legemsvægten. Steady-state-eksposeringen var ca. uniform over en bredt legemsvægtsinterval (30-204 kg) for den legemsvægtnormaliserede dosering.

### Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke fundet nogen klinisk vigtige forskelle i clearance af avelumab mellem patienter med let (glomerulær filtrationsrate (GFR) 60 til 89 ml/min, Cockcroft-Gault kreatininclearance (CrCL),  $n = 623$ ), moderat (GFR 30 til 59 ml/min,  $n = 320$ ) og patienter med normal (GFR  $\geq 90$  ml/min,  $n = 671$ ) nyrefunktion.

Avelumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15-29 ml/min).

### Nedsat leverfunktion

Der blev ikke fundet nogen klinisk vigtige forskelle i clearance af avelumab mellem patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin  $\leq$  ULN og ASAT  $>$  ULN eller bilirubin fra 1 til 1,5 gange ULN,  $n = 217$ ) og normal leverfunktion (bilirubin og ASAT  $\leq$  ULN,  $n = 1.388$ ) i en populationsfarmakokinetisk analyse. Nedsat leverfunktion blev defineret i henhold til kriterierne for leverdysfunktion fra National Cancer Institute (NCI).

Avelumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (bilirubin fra 1,5 til 3 gange ULN) eller svært nedsat leverfunktion (bilirubin  $>$  3 gange ULN).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser hos Cynomolgus-aber, der fik administreret intravenøse doser af 20, 60 eller 140 mg/kg én gang ugentligt i 1 måned og 3 måneder, efterfulgt af en 2-måneders rekonvalescensperiode efter 3-måneders doseringsperioden. Der blev observeret perivaskulær mononuklær celle-infiltration i hjernen og rygsojlen hos aber, der blev behandlet med avelumab ved  $\geq 20$  mg/kg i 3 måneder. Selvom der ikke var noget klart forhold mellem dosis og respons, kan det ikke udelukkes, at dette fund var relateret til avelumab-behandlingen.

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med avelumab. PD-1/PD-L1-mekanismen menes at være involveret i at opretholde tolerance over for fosteret i løbet af hele drægtighedsperioden. Hvis PD-L1-signallering blokeres, har det vist sig at forstyrre tolerancen over for fosteret i murine drægtighedsmodeller og at føre til et øget fostertab. Disse resultater indikerer en mulig risiko for, at administration af avelumab under graviditet kunne forårsage fosterskade, herunder en øget hyppighed for abort eller dødfødsel.

Der er ikke udført studier for at vurdere avelumabs potentiale for carcinogent potentiale eller genotoksicitet.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med avelumab. I 1-måneders og 3-måneders toksikologistudier med gentagne doser hos aber, var der ingen bemærkelsesværdig virkning på de hunlige reproduktionsorganer. Mange af hanaberne, der blev anvendt i disse studier, var ikke kønsmodne, og derfor kan der ikke konkluderes noget klart vedrørende virkningerne på de mandlige reproduktionsorganer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol  
Koncentreret eddikesyre  
Polysorbat 20  
Natriumhydroxid  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligneligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år

Efter anbrud

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet fortyndes og straks infunderes umiddelbart efter anbrud.

Efter forberedelse af infusionen

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af den fortyndede opløsning i 24 timer ved 20 °C til 25 °C og under normale lysforhold. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortyndede opløsning infunderes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis den fortyndede opløsning ikke anvendes straks, er opbevaringstid og betingelser før brug brugerens ansvar.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml koncentrat i et hætteglas (type I-glas) med en prop af halobutylgummi og en aluminiumsforsegling forsynet med et aftageligt plasticlåg.

Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bavencio er kompatibelt med infusionsposer af polyethylen, polypropylen og ethylen-vinylacetat, glasflasker, infusionsæt af polyvinylchlorid og in-line-filtre med polyethersulfonmembraner med en porestørrelse på 0,2 mikrometer.

### Håndteringsanvisninger

Anvend aseptisk teknik for at forberede infusionsvæsken, opløsningen.

- Hætteglasset skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Bavencio er en klar, farveløs til let gullig opløsning. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller hvis den indeholder partikler, må hætteglasset ikke anvendes.
- Der skal anvendes en infusionspose af en passende størrelse (helst 250 ml), som indeholder enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, eller med 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning. Det rette volumen Bavencio skal trækkes op af hætteglasset/hætteglassene, og overføres til infusionsposen. Alle delvist brugte eller tomme hætteglas skal bortskaffes.
- Den fortyndede opløsning blandes ved at vende posen forsigtigt på hovedet for at undgå skumdannelse eller for kraftig rystning af opløsningen.
- Opløsningen skal inspiceres for at sikre, at den er klar, farveløs og fri for synlige partikler. Den fortyndede opløsning skal anvendes umiddelbart efter forberedelse.
- Må ikke administreres sammen med andre lægemidler i den samme intravenøse slange. Administrer infusionsvæsken, opløsningen, med et steril, ikke-pyrogent, lavproteinbindende 0,2 mikrometer in-line- eller add-on-filter, som beskrevet i pkt. 4.2.

Efter administration af Bavencio skal slangen skylles med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, eller med 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning.

Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis opløsningen er afkølet, skal den fortyndede opløsning i de intravenøse poser have stuetemperatur før brug.

### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1214/001



**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2017

Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR's for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før Bavencio markedsføres i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet er beregnet til at øge kendskabet og give oplysninger om tegn og symptomer på visse vigtige identificerede risici ved avelumab, herunder immunrelateret pneumonitis, hepatitis, colitis, pankreatitis, myokarditis, tyreoidesygdomme, binyreinsufficiens, type 1 diabetes mellitus, nefritis og nyredysfunktion, myositis, hypopituitarisme, uveitis, Guillain-Barrés syndrom og infusionsrelaterede reaktioner, og hvordan de skal behandles.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/plejere, som forventes at bruge Bavencio, i alle medlemslande, hvor Bavencio markedsføres, har adgang til/har fået følgende uddannelsespakke:

- Brochure med patientinformation
- Patientinformationskort

**Uddannelsesmateriale til patienten** skal indeholde

- Indlægsseddel
- Brochure med patientinformation
- Patientinformationskort

**Brochuren med patientinformation** skal indeholde de følgende nøglebeskeder:

- Kort introduktion i værktøjet og dets formål
- Kort introduktion til behandlingen med Bavencio
- Anbefaling om at se indlægssedlen
- Oplysninger om, at avelumab kan forårsage alvorlige bivirkninger under og efter behandlingen, der straks skal behandles, og en advarsel om vigtigheden af at være opmærksom på tegn og symptomer under behandlingen med avelumab
- En påmindelse om vigtigheden af at kontakte lægen, før behandlingen ændres eller i tilfælde af bivirkninger

**Patientinformationskortet** skal indeholde de følgende nøglebeskeder:

- Kort introduktion til avelumab (indikation og formål med redskabet)
- Beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på de følgende sikkerhedsovervejelser, og en påmindelse om vigtigheden af straks at informere den behandlende læge, hvis symptomerne opstår, varer ved eller forværres:
  - Immunrelateret pneumonitis
  - Immunrelateret hepatitis
  - Immunrelateret colitis
  - Immunrelateret pankreatitis
  - Immunrelateret myokarditis
  - Immunrelaterede endokrinopater (diabetes mellitus, tyreoidesygdomme, binyreinsufficiens)
  - Immunrelateret nefritis og nyredysfunktion
  - Andre immunrelaterede bivirkninger, herunder myositis, hypopituitarisme, uveitis og Guillain-Barrés syndrom)
  - Infusionsrelaterede reaktioner
- En advarsel til patienterne om vigtigheden af straks at kontakte lægen, hvis de udvikler nogle af de angivne tegn og symptomer, samt om vigtigheden af ikke at forsøge at behandle sig selv.
- En påmindelse om at have patientinformationskortet med hele tiden, og vise det til læger og sundhedspersonale, der evt. behandler dem.

- Kortet skal også indeholde instruktioner i at indtaste kontaktinformation for lægen samt en advarsel til læger og sundhedspersonale, der til enhver tid behandler patienterne, herunder i nødstilfælde, om at patienten bruger Bavencio.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
avelumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg avelumab.  
Et hætteglas på 10 ml indeholder 200 mg avelumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: Mannitol, koncentreret eddikesyre, polysorbat 20, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

200 mg/10 ml

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Kun til engangsbrug.

**8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1214/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR –2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR –MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

200 mg/10 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Bavencio 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning avelumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bavencio
3. Sådan skal du bruge Bavencio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Bavencio indeholder det aktive stof avelumab, et monoklonalt antistof (en form for protein), som binder sig til et specifikt mål i kroppen kaldet PD-L1.

PD-L1 findes på overfladen af visse tumorceller, og hjælper med at beskytte dem mod immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Bavencio binder sig til PD-L1, og blokerer denne beskyttende effekt, hvilket giver immunsystemet mulighed for at angribe tumorcellerne.

Bavencio anvendes hos voksne til at behandle:

- Merkelcellekarcinom (MCC), **en sjælden form for hudkræft**, når det er metastatisk (har spredt sig til andre dele af kroppen).
- **En kræft, der stammer fra urinvejene** (urotelialt karcinom (UC)), når denne har spredt sig videre uden for urinblæren eller til andre dele af kroppen (fremskredent eller metastatisk). Bavencio anvendes som vedligeholdelsesbehandling, hvis tumoren ikke er vokset efter såkaldt første behandling med platinbaseret kemoterapi.
- Renalcellekarcinom (RCC), **en type nyrekræft**, når det er fremskredent (har spredt sig videre end nyrerne eller til andre dele af kroppen).

For renalcellekræft skal Bavencio anvendes i kombination med axitinib.

Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlen for lægemidlet, der indeholder axitinib. Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om axitinib.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bavencio

### Brug ikke Bavencio

hvis du er allergisk over for avelumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bavencio (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

#### Blodprøver og vægtkontroller:

Lægen vil kontrollere dit generelle helbred før og under behandlingen med Bavencio.

Du vil få foretaget blodprøver under behandlingen, og lægen vil overvåge din vægt før og under behandlingen.

#### Kontakt lægen, før du får Bavencio:

Behandling med Bavencio kan føre til bivirkninger (se pkt. 4). Bemærk, at disse symptomer i nogle tilfælde er forsinkede, og kan opstå efter din sidste dosis. Hvis du lider af nogle af disse, skal du **søge akut lægehjælp**:

- infusionsrelaterede reaktioner,
- problemer på grund af betændelse i lungerne (pneumonitis),
- leverbetændelse (hepatitis) eller andre leverproblemer,
- tarmbetændelse (colitis), diarré (vandig, løs eller blød afføring) eller flere afføringer end normalt,
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis),
- betændelse i hjertet (myokarditis),
- problemer med dine hormonproducerende kirtler (skjoldbruskkirtlen, binyrerne og hypofysen), der kan påvirke den måde, disse kirtler virker på,
- Type 1 diabetes, herunder syre i blodet fra sukkersyge (diabetisk ketoacidose),
- problemer med nyrerne,
- betændelse i musklerne (myositis).

Hvis du oplever nogle af disse symptomer, mens du bliver behandlet med Bavencio, **må du ikke** forsøge at behandle dem selv med andre lægemidler. Kontakt derimod din læge som kan

- give dig andre lægemidler, for at undgå komplikationer og reducere dine symptomer,
- tilbageholde den næste dosis Bavencio,
- eller stoppe behandlingen med Bavencio helt.

#### Spørg lægen eller sygeplejersken før du får Bavencio, hvis:

- du har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler),
- du har en infektion med human immunodefektvirus (HIV), eller erhvervet immunodefektsyndrom (AIDS),
- du nogensinde har haft en kronisk virusinfektion i leveren, herunder hepatitis B (HBV) eller hepatitis C (HCV),
- du får lægemidler, der undertrykker dit immunsystem,
- du har fået en organtransplantation.

### Børn og unge

Bavencio er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år.

### Brug af anden medicin sammen med Bavencio

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

### Graviditet

Bavencio kan forårsage skader på dit ufødte barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke bruge Bavencio hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du behandles med Bavencio, og i mindst 1 måned efter din sidste dosis.

### **Amning**

Hvis du ammer, skal du fortælle det til lægen.

Du **må ikke** amme, mens du får Bavencio, og i mindst 1 måned efter din sidste dosis.

Det er ukendt, om Bavencio udskilles i brystmælken. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du **må ikke** føre motorkøretøj eller betjene maskiner, efter du har fået Bavencio, hvis du ikke har det godt nok. Træthed er en meget almindelig bivirkning ved Bavencio, og det kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **Bavencio har et lavt natriumindhold**

Bavencio indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, og derfor er det i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du bruge Bavencio**

Du vil få Bavencio på et hospital eller en klinik, overvåget af en erfaren læge.

### **Så meget Bavencio vil du modtage**

Den anbefalede dosis af avelumab er 800 mg hver 2. uge. Lægen vil bestemme, hvor mange behandlinger, du har brug for.

### **Sådan vil du få Bavencio**

Du vil få Bavencio som en infusion (et drop) i en vene (intravenøst) over en periode på 1 time. Bavencio vil blive tilsat i en infusionspose, som indeholder en natriumchloridopløsning inden brug.

### **Før du får Bavencio**

I det mindste for de første 4 behandlinger, vil du få paracetamol og et antihistamin, før du får Bavencio for at hjælpe med at forebygge mulige bivirkninger relateret til infusionen. Afhængigt af, hvordan din krop reagerer på behandlingen, kan din læge beslutte sig for at fortsætte med at give dig disse lægemidler, før alle dine behandlinger med Bavencio.

### **Hvis du glemmer en dosis Bavencio**

Det er meget vigtigt, at du overholder alle dine aftaler for behandling med Bavencio. Hvis du glemmer en aftale, skal du spørge lægen om, hvornår din næste dosis skal planlægges.

### **Hvis du holder op med at få Bavencio**

Du **må ikke** holde op med behandlingen med Bavencio, medmindre du har diskuteret det med lægen. Hvis du holder op med behandlingen, kan det stoppe lægemidlets virkning.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle bivirkninger kan opstå uger eller måneder efter din sidste dosis.

Bavencio påvirker dit immunsystem, og kan forårsage betændelse i dele af din krop (se punkt 2). Betændelsen kan forårsage alvorlige skader på kroppen, og nogle betændelsestilstande kan være livstruende og kræve behandling, eller det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Bavencio.

**Søg akut lægehjælp, hvis du oplever betændelse et hvilket som helst sted i kroppen**, eller hvis du har de følgende tegn eller symptomer, eller hvis de forværres.

- Tegn på infusionsrelaterede reaktioner, såsom **stakåndethed eller hvæsende vejrtrækning, kulderystelser eller rysten, ujævnt udslæt eller hudvabler, rødmen, lavt blodtryk** (svimmelhed, træthed, kvalme), **feber, rygmerter og mavesmerter**. Dette er meget almindeligt.
- Tegn på betændelse i hormonproducerende kirtler (som kan påvirke kirtlernes funktion) kan omfatte **ekstrem træthed, hurtig puls, øget svedtendens, humør- eller adfærdændringer**, såsom irritabilitet eller glemsomhed, **kuldefølelse, meget lavt blodtryk** (besvimelse, svimmelhed, træthed, kvalme), **vægtændringer** eller **hovedpine**. Dette er meget almindeligt for skjoldbruskkirtlen, almindeligt for binyrerne og ikke almindeligt for hypofysen.
- Tegn på betændelse i lungerne (pneumonitis) kan være **vejrtrækningsbesvær** eller **hoste**. Dette er almindeligt.
- Tegn på tarmbetændelse (colitis) kan omfatte **diarré** (løs afføring) eller **flere afføringer end normalt, blod i afføringen eller mørke, tjæreagtige, klæbrige afføringer**, eller **svære mavesmerter** eller **ømhed**. Dette er almindeligt.
- Tegn på leverproblemer, herunder leverbetændelse (hepatitis) kan omfatte **gulfarvning af huden** (gulst) eller det **hvide i øjnene, svær kvalme eller opkastning, smerter i højre side af maveområdet** (abdomen), **døsighed, mørk urin** (tefarvet), **større tendens til blødning eller blå mærker end normalt, mindre sulf følelse end normalt, træthed** eller **unormale leverfunktionsprøver**. Dette er almindeligt.
- Tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) kan omfatte **mavesmerter, kvalme og opkastning**. Dette er ikke almindeligt.
- Tegn på betændelse i hjertet (myokarditis) kan omfatte **vejrtrækningsbesvær, svimmelhed** eller **besvimelse, feber, brystmerter** og **trykken for brystet** eller **influenzalignende symptomer**. Dette er ikke almindeligt.
- Tegn på type 1 diabetes kan omfatte en **større sult- eller tørstfølelse end normalt, et hyppigere vandladningsbehov, vægttab** og **træthedsfølelse**. Dette er ikke almindeligt.
- Tegn på nyrebetændelse kan omfatte **unormale nyrefunktionsprøver, mindre hyppigt vandladningsbehov, blod i urinen** eller **hævede ankler**. Dette er ikke almindeligt.
- Tegn på betændelse i musklerne (myositis) kan omfatte **muskelsmerter** eller **svaghed**. Dette er ikke almindeligt.

**Du må ikke forsøge at behandle dig selv med andre lægemidler.**

#### **Andre bivirkninger**

De følgende bivirkninger er blevet indberettet i de kliniske studier med avelumab alene:

Nogle bivirkninger har måske ikke symptomer, og kan kun opdages ved blodprøver.

**Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- Nedsat antal røde blodlegemer
- Kvalme, løse afføringer, forstoppelse, opkastning
- Mavesmerter, rygsmerter, ledsmerter
- Hoste, stakåndethed
- Følelse af træthed eller svaghed
- Feber
- Hævelse i arme, fødder eller ben
- Vægttab, mindre sultfølelse

**Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- Nedsat antal af en type af hvide blodlegemer (lymfocytter)
- Nedsat antal blodplader
- Forhøjet blodtryk
- Lavt natriumniveau
- Hovedpine, svimmelhed
- Kuldefølelse
- Mundtørhed
- Øgede leverenzymmer i blodet
- Forhøjet niveau af enzymer fra bugspytkirtlen i blodet
- Hududslæt, kløe
- Muskelsmerter
- Influenzalignende sygdom (herunder feberfølelser, muskelsmerter)
- Følelsesløshed, prikkende fornemmelse, svaghed, brændende fornemmelse i arme eller ben

**Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- Hudrødme
- Tarmobstruktion
- Røde, kløende, skællende pletter på huden, tør hud
- Nedsat blodtryk
- Forhøjet niveau af muskelenzymer i blodet
- Forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (eosinofiler)
- Ledbetændelse (reumatoid arthritis)
- Myasthenia gravis, myastent syndrom, en sygdom, der kan forårsage muskelsvaghed

De følgende bivirkninger er blevet indberettet i de kliniske studier med avelumab i kombination med axitinib:

**Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- Løs afføring, kvalme, forstoppelse, opkastning
- Forhøjet blodtryk
- Følelse af træthed eller svaghed
- Hæshed, hoste, stakåndethed
- Mindre sultfølelse, vægttab
- Hovedpine, svimmelhed
- Ledsmerter, rygsmerter, mavesmerter, muskelsmerter
- Forhøjet niveau af leverenzymmer i blodet
- Kuldefølelse
- Hududslæt, kløe
- Feber

**Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- Røde, kløende, skællende pletter på huden, aknelignende udslæt
- Hævelse i arme, fødder eller ben



- Tørhed i munden
- Forhøjet niveau af enzymer fra bugspytkirtlen i blodet
- Nedsat nyrefunktion
- Nedsat antal røde blodlegemer
- Nedsat blodtryk
- Forhøjet sukkerniveau i blodet
- Influenzalignende sygdom (herunder feberfølelser, muskelsmerter)
- Forhøjet niveau af muskelenzymer i blodet
- Nedsat antal blodplader i blodet
- Følelsesløshed, prikkende fornemmelse, svaghed, brændende fornemmelse i arme eller ben
- Hudrødme

**Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- Nedsat antal af en type hvide blodlegemer (lymfocytter)
- Forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (eosinofiler)
- Tarmobstruktion
- Myasthenia gravis, myastent syndrom, en sygdom, der kan forårsage muskelsvaghed

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Ubrugte dele af koncentratet eller af den fortyndede infusionsopløsning må ikke opbevares til genbrug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Bavencio indeholder:**

Aktivt stof: avelumab.

Et hætteglas på 10 ml indeholder 200 mg avelumab. Hver ml koncentrat indeholder 20 mg avelumab.

Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, koncentreret eddikesyre, polysorbat 20, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 ”Bavencio har et lavt natriumindhold”).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Bavencio er et klart, farveløst til let gulligt koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Pakningsstørrelsen er 1 hætteglas pr. karton.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

### **Håndteringsanvisninger**

#### Forberedelse og administration

Anvend aseptisk teknik for at forberede infusionsvæsken, opløsningen.

- Hætteglasset skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Bavencio er en klar, farveløs til let gullig opløsning. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller hvis den indeholder partikler, må hætteglasset ikke anvendes.
- Der skal anvendes en infusionspose af en passende størrelse (helst 250 ml), som indeholder enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, eller med 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning. Det rette volumen Bavencio skal trækkes op af hætteglasset/hætteglassene, og overføres til infusionsposen. Alle delvist brugte eller tomme hætteglas skal bortskaffes.
- Den fortyndede opløsning blandes ved at vende posen forsigtigt på hovedet for at undgå skumdannelse eller for kraftig rystning af opløsningen.
- Opløsningen skal inspiceres for at sikre, at den er klar, farveløs og fri for synlige partikler. Den fortyndede opløsning skal anvendes umiddelbart efter forberedelse.
- Må ikke administreres sammen med andre lægemidler i den samme intravenøse slange. Infusionen skal administreres med et steril, ikke-pyrogen, lavproteinbindende 0,2 mikrometer in-line- eller add-on-filter.

Efter administration af Bavencio skal slangen skylles med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, eller med 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning.

Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis opløsningen er afkølet, skal den fortyndede opløsning i de intravenøse poser have stuetemperatur før brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**BILAG IV**

**KONKLUSIONER VEDRØRENDE ANMODNING OM  
MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ET ÅR FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE  
LÆGEMIDDELAGENTUR**

### **Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:**

- **Markedsføringsbeskyttelse i et år**

CHMP gennemgik de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, jf. artikel 14, stk. 11, i forordning (EC) nr. 726/2004, og er af den opfattelse, at den nye terapeutiske indikation giver en væsentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende behandlinger. Dette er nærmere beskrevet i den europæiske offentlige vurderingsrapport.