

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bavencio 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg αβελουμάμπης.  
Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 200 mg αβελουμάμπης.

Η αβελουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που στρέφεται έναντι της ανοσοτροποποιητικής πρωτεΐνης-συνδέτη κυτταρικής επιφάνειας PD-L1 και παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο διάλυμα. Το pH του διαλύματος βρίσκεται στο εύρος 5,0 - 5,6 και η ωσμωτικότητα είναι μεταξύ 270 και 330 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bavencio ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC).

Το Bavencio ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC) οι οποίοι είναι ελεύθεροι εξέλιξης μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Το Bavencio σε συνδυασμό με αξιτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC) (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Bavencio ως μονοθεραπεία είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες.

Η χορήγηση του Bavencio πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η συνιστώμενη δόση του Bavencio σε συνδυασμό με αξιτινίμη είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες και αξιτινίμη 5 mg από του στόματος λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως (με μεσοδιάστημα 12 ωρών) με ή χωρίς τροφή μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της αξιτινίμης, παρακαλείστε να ανατρέξετε στις πληροφορίες προϊόντος της αξιτινίμης.

#### Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντισταμινικό και με παρακεταμόλη πριν από τις πρώτες 4 έγχυσεις του Bavencio. Εάν η τέταρτη έγχυση ολοκληρωθεί χωρίς σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τις επόμενες δόσεις θα πρέπει να χορηγείται κατά την κρίση του γιατρού.

#### Τροποποιήσεις της θεραπείας

Η κλιμάκωση ή η μείωση της δόσης δεν συνιστάται. Καθυστέρηση ή διακοπή της χορήγησης ενδέχεται να απαιτείται με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα· βλ. Πίνακα 1.

Λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

### **Πίνακας 1: Οδηγίες για την παύση ή διακοπή του Bavencio**

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία</b>	<b>Βαρύτητα*</b>	<b>Τροποποίηση της θεραπείας</b>
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 1 σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Μείωση του ρυθμού έγχυσης κατά 50%
	Βαθμού 2 σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1· εκ νέου έναρξη της έγχυσης με 50% βραδύτερο ρυθμό
	Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Οριστική διακοπή
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2 πνευμονίτιδα	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1
	Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 πνευμονίτιδα ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα	Οριστική διακοπή
Ηπατίτιδα Για το Bavencio σε συνδυασμό με αξιτινίμη, βλ. παρακάτω	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) υψηλότερη από 3 και μέχρι 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 1,5 και μέχρι 3 φορές το ULN	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1
	AST ή ALT υψηλότερη από 5 φορές το ULN ή ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 3 φορές το ULN	Οριστική διακοπή
Κολίτιδα	Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα ή διάρροια	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1
	Βαθμού 4 κολίτιδα ή διάρροια ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 κολίτιδα	Οριστική διακοπή
Παγκρεατίτιδα	Πιθανολογούμενη παγκρεατίτιδα	Παύση
	Επιβεβαιωμένη παγκρεατίτιδα	Οριστική διακοπή

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία</b>	<b>Βαρύτητα*</b>	<b>Τροποποίηση της θεραπείας</b>
Μυοκαρδίτιδα	Πιθανολογούμενη μυοκαρδίτιδα	Παύση
	Επιβεβαιωμένη μυοκαρδίτιδα	Οριστική διακοπή
Ενδοκρinoπάθειες (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπεργλυκαιμία)	Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρinoπάθειες	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1
Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία	Κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 1,5 έως και 6 φορές το ULN	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1
	Κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 6 φορές το ULN	Οριστική διακοπή
Δερματικές αντιδράσεις	Βαθμού 3 εξάνθημα	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζον Βαθμού 3 εξάνθημα ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Οριστική διακοπή
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας, υποϋποφυσισμού, ραγοειδίτιδας, βαριάς μυασθένειας, μυασθενικού συνδρόμου, συνδρόμου Guillain-Barré)	Για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: • Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κλινικά σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που δεν περιγράφεται παραπάνω	Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1
	Για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: • Απειλητική για τη ζωή ή Βαθμού 4 ανεπιθύμητη ενέργεια (συμπεριλαμβανομένων ενδοκρinoπαθειών ελεγχόμενων με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) • Υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια • Απαίτηση για 10 mg ή περισσότερο πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα για περισσότερο από 12 εβδομάδες • Επίμονες Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που διαρκούν 12 εβδομάδες ή περισσότερο	Οριστική διακοπή

\* Η τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute) Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

*Τροποποιήσεις της θεραπείας όταν το Bavencio χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αξιτινίμη*  
Εάν ALT ή AST  $\geq 3$  φορές το ULN αλλά  $< 5$  φορές το ULN ή ολική χολερυθρίνη  $\geq 1,5$  φορές το ULN αλλά  $< 3$  φορές το ULN, πρέπει να γίνεται παύση τόσο του Bavencio όσο και της αξιτινίμης μέχρι τη βελτίωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1. Εάν είναι επίμονες (περισσότερο από 5 ημέρες), θα πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή με πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο,

συνοδευόμενη από βαθμιαία μείωση. Η επαναπρόκληση με Bavencio ή αξιτινίμπη ή η διαδοχική επαναπρόκληση με Bavencio και αξιτινίμπη θα πρέπει να εξετάζεται μετά τη βελτίωση. Μείωση της δόσης σύμφωνα με τις πληροφορίες προϊόντος της αξιτινίμπης θα πρέπει να εξετάζεται εάν γίνεται επαναπρόκληση με αξιτινίμπη.

Εάν ALT ή AST  $\geq 5$  φορές το ULN ή  $>3$  φορές το ULN με συνοδή ολική χολερυθρίνη  $\geq 2$  φορές το ULN ή ολική χολερυθρίνη  $\geq 3$  φορές το ULN, τόσο το Bavencio όσο και η αξιτινίμπη θα πρέπει να διακόπτονται οριστικά και να εξετάζεται θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

*Συμβουλές τροποποίησης της δόσης για την αξιτινίμπη όταν χρησιμοποιείται με Bavencio*  
Όταν το Bavencio χορηγείται σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, παρακαλείστε να ανατρέξετε στις πληροφορίες προϊόντος της αξιτινίμπης για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για την αξιτινίμπη.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bavencio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για δοσολογικές συστάσεις σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για δοσολογικές συστάσεις σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

### Τρόπος χορήγησης

Το Bavencio προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση εφόδου ή bolus.

Το Bavencio πρέπει να αραιώνεται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%). Χορηγείται για 60 λεπτά ως ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας εν σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 μικρόμετρων.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι βαριές, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, όπως πυρεξία, ρίγη, έξαψη, υπόταση, δύσπνοια, συριγμός, οσφυαλγία, κοιλιακό πόνο και κνίδωση.

Για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η αβελουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Για Βαθμού 1 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να επιβραδυνθεί κατά 50% για την τρέχουσα έγχυση. Για ασθενείς με Βαθμού 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η έγχυση πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι τη βελτίωση σε Βαθμού 1 ή την πλήρη υποχώρηση, οπότε η έγχυση θα ξεκινήσει εκ νέου με βραδύτερο κατά 50% ρυθμό έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση υποτροπής Βαθμού 1 ή Βαθμού 2 σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει να λαμβάνει αβελουμάμπη υπό στενή παρακολούθηση, μετά την κατάλληλη τροποποίηση του ρυθμού έγχυσης και την προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη και αντιισταμινικό (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές δοκιμές, 98,6% (433/439) των ασθενών με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είχαν μια πρώτη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εγχύσεων από τους οποίους 2,7% (12/439) ήταν Βαθμού  $\geq 3$ . Στο υπόλοιπο 1,4% (6/439) των ασθενών, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν μετά τις πρώτες 4 εγχύσεις και ήταν όλες Βαθμού 1 ή Βαθμού 2.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι περισσότερες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμπη ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αβελουμάμπης, χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και υποστηρικτική φροντίδα.

Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να γίνεται επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Εάν χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας, όταν παρουσιαστεί βελτίωση θα πρέπει να αρχίζει βαθμιαία μείωση διάρκειας τουλάχιστον 1 μηνός.

Σε ασθενείς των οποίων οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη. Έχει αναφερθεί μία θανατηφόρος περίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας και πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες εκτός από σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινογραφική απεικόνιση.

Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για συμβάματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση, και οριστική διακοπή για Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη. Έχουν αναφερθεί δύο θανατηφόρες περιπτώσεις σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στην ηπατική λειτουργία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας και πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες εκτός από σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα.

Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για συμβάματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση, και οριστική διακοπή για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας και πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες εκτός από σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για συμβάματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση, και οριστική διακοπή για Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη. Έχουν αναφερθεί δύο θανατηφόρες περιπτώσεις σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδας. Σε συμπτωματικούς ασθενείς, λάβετε γαστρεντερολογική γνωμοδότηση και εργαστηριακές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης απεικόνισης) για να διασφαλίσετε τη λήψη των κατάλληλων μέτρων σε πρώιμο στάδιο. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης σε περίπτωση πιθανολογούμενης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδας. Πρέπει να γίνεται οριστική διακοπή της αβελουμάμπης εάν η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη. Έχουν αναφερθεί δύο θανατηφόρες περιπτώσεις σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδας. Σε συμπτωματικούς ασθενείς, λάβετε καρδιολογική γνωμοδότηση και εργαστηριακές εξετάσεις για να διασφαλίσετε τη λήψη των κατάλληλων μέτρων σε πρώιμο στάδιο. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών). Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών με κορτικοστεροειδή, θα πρέπει να εξετάζεται πρόσθετη ανοσοκαταστολή (π.χ. μυκοφαινόλη, ινφλιξιμάμπη, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης σε περίπτωση πιθανολογούμενης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδας. Πρέπει να γίνεται οριστική διακοπή της αβελουμάμπης εάν η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα επιβεβαιωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρिनοπάθειες

Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρिनοπαθειών. Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρिनοπάθειες μέχρι την πλήρη υποχώρηση (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Διαταραχές του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός/υπερθυρεοειδισμός)*

Διαταραχές του θυρεοειδούς μπορούν να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Η διαχείριση του υποθυρεοειδισμού πρέπει να γίνεται με θεραπεία υποκατάστασης και του υπερθυρεοειδισμού με αντιθυρεοειδικό φαρμακευτικό προϊόν, όπως απαιτείται.

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 διαταραχές του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Επινεφριδιακή ανεπάρκεια*

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ενδοφλεβίως ή ισοδύναμου από του στόματος) για Βαθμού  $\geq 3$  επινεφριδιακή ανεπάρκεια, ακολουθούμενα από βαθμιαία μείωση έως την επίτευξη ενός επιπέδου  $\leq 10$  mg/ημέρα.

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1*

Η αβελουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης διαβητικής κετοξέωσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Ξεκινήστε θεραπεία με ινσουλίνη για σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1. Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης και χορήγηση αντιυπεργλυκαιμικών σε ασθενείς με Βαθμού  $\geq 3$  υπεργλυκαιμία. Η θεραπεία με αβελουμάμπη θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου όταν επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος μέσω της θεραπείας υποκατάστασης ινσουλίνης.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Η αβελουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).



Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένη κρεατινίνη ορού πριν τη θεραπεία και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών) για Βαθμού  $\geq 2$  νεφρίτιδα. Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 νεφρίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση σε  $\leq$  Βαθμού 1, και οριστική διακοπή για Βαθμού 4 νεφρίτιδα.

#### Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών: μυοσίτιδα, υποϋποφυσισμός, ραγοειδίτιδα, βαριά μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο και σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παράγραφο 4.8).

Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, διασφαλίστε την επαρκή αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η αβελουμάμπη θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου όταν η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια επανέλθει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα μετά τη βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να γίνεται οριστική διακοπή της αβελουμάμπης για οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που υποτροπιάζει και για Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηπατοτοξικότητα (σε συνδυασμό με αξιτινίμη)

Παρουσιάστηκε ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμη με υψηλότερες από το αναμενόμενο συχνότητες αύξησης Βαθμού 3 και Βαθμού 4 των ALT και AST σε σύγκριση με την αβελουμάμπη μόνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά για αλλαγές στην ηπατική λειτουργία και συμπτώματα, συγκριτικά με όταν η αβελουμάμπη χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία.

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 ηπατοτοξικότητα μέχρι την πλήρη υποχώρηση, και οριστική διακοπή για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ηπατοτοξικότητα. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εξετάζονται για συμβάματα Βαθμού  $\geq 2$  (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες

Οι ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές: ενεργό μετάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενεργό ή προηγούμενο αυτοάνοσο νόσημα, ιστορικό άλλων κακοηθειών εντός των τελευταίων 5 ετών, μεταμόσχευση οργάνου, καταστάσεις που απαιτούν θεραπευτική ανοσοκαταστολή ή ενεργό λοίμωξη με HIV, ή ηπατίτιδα Β ή C.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την αβελουμάμπη.

Η αβελουμάμπη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των καταβολικών οδών, συνεπώς δεν αναμένεται ότι η αβελουμάμπη θα έχει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να καθοδηγούνται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ενόσω λαμβάνουν αβελουμάμπη και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη

διάρκεια της θεραπείας με αβελουμάμπη και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση της αβελουμάμπης.

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση αβελουμάμπης σε έγκυο γυναίκα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την αβελουμάμπη. Ωστόσο, σε μοντέλα κύησης σε τρωκτικά, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης PD-L1 έχει καταδειχθεί ότι διαταράσσει την ανοχή στο έμβρυο και έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν δυνητικό κίνδυνο, με βάση τον μηχανισμό δράσης της, ότι η χορήγηση αβελουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων ποσοστών αποβολής ή θνησιγένειας.

Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες IgG1 είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό. Επομένως, υπάρχει πιθανότητα μεταφοράς της αβελουμάμπης από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν συνιστάται η χρήση της αβελουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με αβελουμάμπη.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αβελουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εφόσον είναι γνωστό ότι τα αντισώματα μπορούν να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να καθοδηγούνται να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση λόγω της πιθανότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν.

### Γονιμότητα

Η επίδραση της αβελουμάμπης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα είναι άγνωστη.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της αβελουμάμπης στη γονιμότητα, δεν προέκυψαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε πθήκους με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 1 μηνός και 3 μηνών (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η αβελουμάμπη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση μετά τη χορήγηση της αβελουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να είναι επιφυλακτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να βεβαιωθούν ότι η αβελουμάμπη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αβελουμάμπη συνδέεται με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των βαριών αντιδράσεων, υποχώρησαν πλήρως μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή την παύση της αβελουμάμπης (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμπη ήταν κόπωση (30,0%), ναυτία (23,6%), διάρροια (18,5%), δυσκοιλιότητα (18,1%), μειωμένη όρεξη (17,6%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (15,9%), έμετος (15,6%) και μειωμένο σωματικό βάρος (14,5%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού  $\geq 3$  ήταν αναιμία (5,6%), υπέρταση (3,9%), υπονατριαιμία (3,6%), δύσπνοια (3,5%) και κοιλιακός πόνος (2,6%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της αβελουμάμπης ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 2.082 ασθενείς με συμπαγείς όγκους συμπεριλαμβανομένου μεταστατικού MCC ή τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού UC οι οποίοι έλαβαν 10 mg/kg αβελουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες στις κλινικές μελέτες (βλ. Πίνακα 2).

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία**

<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Αναιμία
Συχνές	Λεμφοπενία, θρομβοπενία
Όχι συχνές	Ηωσινοφιλία <sup>§</sup>
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία, υπερευαισθησία στο φάρμακο
Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία τύπου I
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές	Υποθυρεοειδισμός*, υπερθυρεοειδισμός*
Όχι συχνές	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα*, θυρεοειδίτιδα*, αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός*
Σπάνιες	Οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υποϋποφυσισμός*
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
Συχνές	Υπονατριαιμία
Όχι συχνές	Υπεργλυκαιμία*
Σπάνιες	Σακχαρώδης διαβήτης*, σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1*
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Πονοκέφαλος, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	Βαριά μυασθένεια <sup>†</sup> , μυασθενικό σύνδρομο <sup>†</sup>
Σπάνιες	Σύνδρομο Guillain-Barré*, σύνδρομο Miller Fisher*
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Σπάνιες	Ραγοειδίτιδα*
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Σπάνιες	Μυοκαρδίτιδα*
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές	Υπέρταση
Όχι συχνές	Υπόταση, έξαψη
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια
Συχνές	Πνευμονίτιδα*
Σπάνιες	Διάμεση πνευμονοπάθεια*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακός πόνος
Συχνές	Ξηροστομία

<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
Όχι συχνές	Ειλεός, κολίτιδα*
Σπάνιες	Παγκρεατίτιδα*, αυτοάνοση κολίτιδα*, εντεροκολίτιδα*, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα*, εντερίτιδα*, πρωκτίτιδα*
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*
Σπάνιες	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια*, ηπατική ανεπάρκεια*, ηπατίτιδα*, ηπατοτοξικότητα*
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	Κνησμός*, εξάνθημα*, ξηροδερμία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα*
Όχι συχνές	Έκζεμα, δερματίτιδα, κνησμώδες εξάνθημα*, ψωρίαση*, ερύθημα*, ερυθματώδες εξάνθημα*, γενικευμένο εξάνθημα*, κηλιδώδες εξάνθημα*, βλατιδώδες εξάνθημα*
Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα*, πορφύρα*, λεύκη*, γενικευμένος κνησμός*, απολεπιστική δερματίτιδα*, πεμφιγοειδές*, ψωριασιόμορφη δερματίτιδα*, φαρμακευτικό εξάνθημα*, ομαλός λειχήνας*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Οσφυαλγία, αρθραλγία
Συχνές	Μυαλγία
Όχι συχνές	Μυοσίτιδα*, ρευματοειδής αρθρίτιδα*
Σπάνιες	Αρθρίτιδα*, πολυαρθρίτιδα*, ολιγοαρθρίτιδα*
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια*, νεφρίτιδα*
Σπάνιες	Διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα*
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία, περιφερικό οίδημα
Συχνές	Εξασθένηση, ρίγη, γριπώδης συνδρομή
Σπάνιες	Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης*
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος
Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, λιπάση αυξημένη, γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη, αμυλάση αυξημένη
Όχι συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη*, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη*, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη*
Σπάνιες	Τρανσαμινάσες αυξημένες*, ελεύθερη θυροξίνη μειωμένη*, ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς αίματος αυξημένη*
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Πολύ συχνές	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση

\* Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση με βάση την ιατρική ανασκόπηση

† Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν κατ' εκτίμηση σε 4.000 ασθενείς που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με αβελουμάμπη πέρα από τη συγκεντρωτική ανάλυση

§ Αντίδραση που παρατηρήθηκε μόνο από τη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Β) μετά την αποκοπή των δεδομένων της συγκεντρωτικής ανάλυσης, εξ ου και η εκτίμηση της συχνότητας

### Καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της αβελουμάμπης σε συνδυασμό με αξιτινίμη έχει αξιολογηθεί σε 489 ασθενείς με προχωρημένο RCC, οι οποίοι έλαβαν 10 mg/kg αβελουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες και αξιτινίμη 5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως σε δύο κλινικές μελέτες.

Σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (62,8%), υπέρταση (49,3%), κόπωση (42,9%), ναυτία (33,5%), δυσφωνία (32,7%), μειωμένη όρεξη (26,0%), υποθυρεοειδισμός (25,2%), βήχας (23,7%), πονοκέφαλος (21,3%), δύσπνοια (20,9%) και αρθραλγία (20,9%).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για 489 ασθενείς με προχωρημένο RCC που έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές μελέτες με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμη παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμη στις κλινικές μελέτες B9991002 και B9991003**

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Όχι συχνές	Φλυκταινώδες εξάνθημα
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές	Αναιμία, θρομβοπενία
Όχι συχνές	Λεμφοπενία, ηωσινοφιλία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές	Υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Υποθυρεοειδισμός
Συχνές	Υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, θυρεοειδίτιδα
Όχι συχνές	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, υποφυσίτιδα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
Συχνές	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές	Σακχαρώδης διαβήτης, σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Πονοκέφαλος, ζάλη
Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	Βαριά μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Μυοκαρδίτιδα
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές	Υπέρταση
Συχνές	Υπόταση, έξαψη
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Πολύ συχνές	Δυσφωνία, βήχας, δύσπνοια
Συχνές	Πνευμονίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακός πόνος
Συχνές	Ξηροστομία, κολίτιδα
Όχι συχνές	Αυτοάνοση κολίτιδα, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, εντεροκολίτιδα, ειλεός, νεκρωτική παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Όχι συχνές	Ηπατίτιδα, ηπατοτοξικότητα, ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, ηπατική διαταραχή
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα, κνησμός

<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
Συχνές	Κνησμώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, γενικευμένος κνησμός, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, έκζεμα, γενικευμένο εξάνθημα
Όχι συχνές	Φαρμακευτικό εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, ψωρίαση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Κόπωση, ρίγη, εξασθένηση, πυρεξία
Συχνές	Περιφερικό οίδημα, γριπώδης συνδρομή
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη
Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, αμυλάση αυξημένη, λιπάση αυξημένη, γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς αίματος μειωμένη, τρανσαμινάσες αυξημένες
Όχι συχνές	Τιμές εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας αυξημένες
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Πολύ συχνές	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα για τις σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες για την αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία βασίζονται σε 2.082 ασθενείς που συμπεριλαμβάνουν 1.650 ασθενείς στη μελέτη φάσης I EMR100070-001 σε συμπαγείς όγκους, 88 ασθενείς στη μελέτη EMR100070-003 στο MCC, και 344 ασθενείς στη μελέτη B9991001 στο UC, και για την αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμη βασίζονται σε 489 ασθενείς στις μελέτες B9991002 και B9991003 στο RCC (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, 1,3% (28/2.082) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξε 1 (λιγότερο από 0,1%) ασθενής με θανατηφόρο έκβαση, 1 (λιγότερο από 0,1%) ασθενής με Βαθμού 4, και 6 (0,3%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 13,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 8,1 εβδομάδες (εύρος: 4 ημέρες έως περισσότερο από 4,9 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,4% (9/2.082) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας. Και οι 28 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 21 (75%) από τους 28 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 9 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 2,3 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 18 (64,3%) από τους 28 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμη, 0,6% (3/489) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, κανένας δεν παρουσίασε σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα Βαθμού  $\geq 3$ .

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 2,7 μήνες έως 8,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 3,3 εβδομάδες έως περισσότερο από 7,9 μήνες).

Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα δεν οδήγησε σε διακοπή της αβελουμάμπης σε κανέναν ασθενή. Και οι 3 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα έλαβαν θεραπεία με υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 3,3 μηνών (εύρος: 3 εβδομάδες έως 22,3 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 2 (66,7%) από τους 3 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, 1,0% (21/2.082) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 2 (0,1%) ασθενείς με θανατηφόρο έκβαση και 16 (0,8%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας ήταν 3,3 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 14,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως περισσότερο από 7,4 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,6% (13/2.082) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας. Και οι 21 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 20 (95,2%) από τους 21 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 17 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 4,1 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 12 (57,1%) από τους 21 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμη, 6,3% (31/489) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 18 (3,7%) ασθενείς με Βαθμού 3 και 3 (0,6%) ασθενείς με Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 2,1 εβδομάδες έως 14,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,1 εβδομάδες (εύρος: 2 ημέρες έως 8,9 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 4,7% (23/489) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας. Και οι 31 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα έλαβαν θεραπεία για ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένων 30 (96,8%) ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 1 ασθενούς με μη στεροειδές ανοσοκατασταλτικό. Είκοσι οκτώ (90,3%) από τους 31 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 2,4 εβδομάδων (εύρος: 1 ημέρα έως 10,2 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 27 (87,1%) από τους 31 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, 1,5% (31/2.082) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 10 (0,5%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 11,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 5,9 εβδομάδες (εύρος: 1 ημέρα έως περισσότερο από 14 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,5% (11/2.082) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας. Και οι 31 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 19 (61,3%) από τους 31 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 19 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 2,3 μήνες). Η

σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 22 (71%) από τους 31 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, 2,7% (13/489) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 9 (1,8%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 2,3 εβδομάδες έως 14 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 εβδομάδες (εύρος: 1 ημέρα έως περισσότερο από 9 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,4% (2/489) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας. Και οι 13 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 12 (92,3%) από τους 13 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 2,3 εβδομάδων (εύρος: 5 ημέρες έως 4,6 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 10 (76,9%) από τους 13 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα εμφανίστηκε σε λιγότερο από 1% (1/4.000) των ασθενών σε όλες τις κλινικές δοκιμές σε πολλαπλούς τύπους όγκου και στο 0,6% (3/489) των ασθενών που έλαβαν αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη συμπεριλαμβανομένων 2 (0,4%) ασθενών με θανατηφόρο έκβαση.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα εμφανίστηκε σε λιγότερο από 1% (5/4.000) των ασθενών σε όλες τις κλινικές δοκιμές σε πολλαπλούς τύπους όγκου και στο 0,6% (3/489) των ασθενών που έλαβαν αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη συμπεριλαμβανομένων 2 (0,4%) ασθενών με θανατηφόρο έκβαση.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές

##### Διαταραχές του θυρεοειδούς

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, 6,7% (140/2.082) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων 127 (6,1%) ασθενών με υποθυρεοειδισμό, 23 (1,1%) με υπερθυρεοειδισμό, και 7 (0,3%) με θυρεοειδίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 4 (0,2%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση διαταραχών του θυρεοειδούς ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 2 εβδομάδες έως 12,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί (εύρος: 3 ημέρες έως περισσότερο από 27,6 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,2% (4/2.082) των ασθενών λόγω σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό διαταραχών του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές του θυρεοειδούς είχαν υποχωρήσει πλήρως σε 14 (10%) από τους 140 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, 24,7% (121/489) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων 111 (22,7%) ασθενών με υποθυρεοειδισμό, 17 (3,5%) με υπερθυρεοειδισμό, και 7 (1,4%) με θυρεοειδίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 2 (0,4%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση διαταραχών του θυρεοειδούς ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 3,6 εβδομάδες έως 19,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί (εύρος: 8 ημέρες έως περισσότερο από 23,9 μήνες).



Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,2% (1/489) των ασθενών λόγω σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό διαταραχών του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές του θυρεοειδούς είχαν υποχωρήσει πλήρως σε 15 (12,4%) από τους 121 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

#### *Επινεφριδιακή ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, 0,5% (11/2.082) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξε 1 (λιγότερο από 0,1%) ασθενής με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν 3,3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 7,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί (εύρος: 2 ημέρες έως περισσότερο από 10,4 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,1% (2/2.082) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Και οι 11 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, και 5 (45,5%) από τους 11 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης συστηματικά κορτικοστεροειδή ( $\geq 40$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) για διάμεσο χρονικό διάστημα 2 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 24 ημέρες). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια είχε υποχωρήσει πλήρως σε 3 (27,3%) από τους ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, 1,8% (9/489) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 2 (0,4%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 3,6 εβδομάδες έως 8,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως περισσότερο από 15,5 μήνες).

Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια δεν οδήγησε σε διακοπή της αβελουμάμπης σε κανέναν ασθενή. Οκτώ (88,9%) ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 2 (25%) από τους 8 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή ( $\geq 40$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) για διάμεσο χρονικό διάστημα 8 ημερών (εύρος: 5 ημέρες έως 11 ημέρες). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια είχε υποχωρήσει πλήρως σε 4 (44,4%) από τους 9 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

#### *Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 χωρίς εναλλακτική αιτιολογία εμφανίστηκε στο 0,2% (5/2.082) των ασθενών. Και οι 5 ασθενείς παρουσίασαν Βαθμού 3 σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 1 ήταν 3,3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 18,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί (εύρος: 14 ημέρες έως περισσότερο από 4,8 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,1% (2/2.082) των ασθενών λόγω σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 1. Ο σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 είχε υποχωρήσει πλήρως σε 2 (40%) ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 χωρίς εναλλακτική αιτιολογία εμφανίστηκε στο 1,0% (5/489) των ασθενών. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξε 1 (0,2%) ασθενής με Βαθμού 3 σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 1 ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 1,1 μήνες έως 7,3 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,2% (1/489) των ασθενών λόγω σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 1. Και οι 5 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 δεν είχε υποχωρήσει πλήρως σε κανέναν από τους ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα εμφανίστηκε στο 0,3% (7/2.082) των ασθενών. Υπήρξε 1 (λιγότερο από 0,1%) ασθενής με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδας ήταν 2,4 μήνες (εύρος: 7,1 εβδομάδες έως 21,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 6,1 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 6,1 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,2% (4/2.082) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδας. Και οι 7 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. 6 (85,7%) από αυτούς τους 7 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα έλαβαν θεραπεία με υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 2,5 εβδομάδων (εύρος: 6 ημέρες έως 2,8 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 4 (57,1%) ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα εμφανίστηκε στο 0,4% (2/489) των ασθενών. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 2 (0,4%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδας ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 2,9 εβδομάδες έως 1,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,3 εβδομάδες (εύρος: περισσότερο από 4 ημέρες έως 1,3 εβδομάδες).

Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα δεν οδήγησε σε διακοπή της αβελουμάμπης σε κανέναν ασθενή. Και οι 2 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα έλαβαν θεραπεία με υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 1,1 εβδομάδων (εύρος: 3 ημέρες έως 1,9 εβδομάδες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 1 (50%) από τους 2 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

#### Ηπατοτοξικότητα (σε συνδυασμό με αξιτινίμπη)

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αυξημένη ALT και αυξημένη AST αναφέρθηκαν στο 9% και 7% των ασθενών, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με ALT  $\geq 3$  φορές το ULN (Βαθμοί 2-4, n=82), η ALT υποχώρησε πλήρως σε Βαθμούς 0-1 στο 92%.

Μεταξύ των 73 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επαναπρόκληση είτε με μονοθεραπεία με αβελουμάμπη (59%) ή αξιτινίμπη (85%) είτε και με τις δύο (55%), 66% δεν παρουσίασαν υποτροπή της ALT  $\geq 3$  φορές το ULN.

#### Ανοσογονικότητα

Από τους 1.738 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες, 1.627 ήταν αξιολογήσιμοι για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 96 (5,9%) ήταν θετικοί. Στους θετικούς για ADA ασθενείς, μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (περίπου 40% και 25% στους ασθενείς που ήταν κάποια στιγμή θετικοί για ADA και στους ασθενείς που δεν ήταν ποτέ θετικοί για ADA, αντίστοιχα).

Μια πιο ευαίσθητη δοκιμασία ADA για την αξιολόγηση των ADA που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία

χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη B9991001 στον πληθυσμό UC. Από τους 344 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC), 325 ήταν αξιολογήσιμοι για ADA που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 62 (19,1%) ήταν θετικοί.

Η πιο ευαίσθητη δοκιμασία ADA χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη μελέτη B9991002 και τη μελέτη B9991003 στον πληθυσμό RCC. Από τους 480 ασθενείς με τουλάχιστον ένα έγκυρο αποτέλεσμα ADA σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με αξιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, 453 ήταν αξιολογήσιμοι για ADA που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 66 (14,6%) ήταν θετικοί.

Συνολικά, δεν υπήρξαν ενδείξεις αλλοιωμένου φαρμακοκινητικού προφίλ, αυξημένης επίπτωσης αντιδράσεων στην έγχυση ή επιδράσεων στην αποτελεσματικότητα με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της αβελουμάμπης. Ο αντίκτυπος των ουδετεροποιητικών αντισωμάτων (nAb) είναι άγνωστος.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε τρεις ασθενείς αναφέρθηκε υπερδοσολογία με 5% έως 10% πάνω από τη συνιστώμενη δόση αβελουμάμπης. Οι ασθενείς δεν παρουσίασαν συμπτώματα, δεν χρειάστηκαν θεραπεία για την υπερδοσολογία, και συνέχισαν τη θεραπεία με αβελουμάμπη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η θεραπεία στοχεύει στη διαχείριση των συμπτωμάτων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC31.

#### Μηχανισμός δράσης

Η αβελουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που στρέφεται έναντι του συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1). Η αβελουμάμπη δεσμεύει τον PD-L1 και αποκλείει την αλληλεπίδραση μεταξύ του PD-L1 και των υποδοχέων προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) και B7.1. Αυτό αναιρεί τις κατασταλτικές επιδράσεις του PD-L1 στα κυτταροτοξικά CD8<sup>+</sup> T-κύτταρα, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των αντικαρκινικών αποκρίσεων των T-κυττάρων. Η αβελουμάμπη έχει επίσης καταδειχθεί ότι επάγει τη μεσολαβούμενη από κύτταρα-φυσικούς φονείς (NK) άμεση λύση των κυττάρων του όγκου μέσω αντιγονοεξαρτώμενης κυτταρομεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Καρκίνωμα κυττάρων Merkel (μελέτη EMR100070-003)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβελουμάμπης διερευνήθηκε στη μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη EMR100070-003 με δύο μέρη. Το Μέρος Α πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό MCC, των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί ενώ λάμβαναν ή αφού είχαν λάβει χημειοθεραπεία χορηγούμενη για απομακρυσμένη μεταστατική νόσο, με

προσδόκιμο ζωής πάνω από 3 μήνες. Το μέρος Β συμπεριέλαβε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό MCC οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με συστηματική θεραπεία στο μεταστατικό περιβάλλον.

Οι ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη μετάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενεργό ή προηγούμενο αυτοάνοσο νόσημα, ιστορικό άλλων κακοηθειών εντός των τελευταίων 5 ετών, μεταμόσχευση οργάνου, καταστάσεις που απαιτούν θεραπευτική ανοσοκαταστολή ή ενεργό λοίμωξη με HIV, ή ηπατίτιδα Β ή C αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς έλαβαν αβελουμάμπη σε δόση 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Ασθενείς με ακτινολογικά επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου που δεν σχετίζεται με σημαντική κλινική επιδείνωση, κατάσταση οριζόμενη ως απουσία νέων ή επιδεινούμενων συμπτωμάτων, απουσία αλλαγής στην κατάσταση απόδοσης για περισσότερο από δύο εβδομάδες, και απουσία ανάγκης για θεραπεία διάσωσης, μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία.

Αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες, όπως αξιολογήθηκαν από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Τελικού Σημείου (IERC) χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδ. 1.1.

*Μελέτη 003 Μέρος Α – ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία*

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR), ενώ τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης της αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS).

Μια ανάλυση αποτελεσματικότητας διενεργήθηκε και στους 88 ασθενείς μετά από ελάχιστη παρακολούθηση 36 μηνών. Οι ασθενείς έλαβαν διάμεσο αριθμό 7 δόσεων αβελουμάμπης (εύρος: 1 δόση έως 95 δόσεις), και η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 17 εβδομάδες (εύρος: 2 εβδομάδες έως 208 εβδομάδες).

Από τους 88 ασθενείς, 65 (74%) ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος: 33 έτη έως 88 έτη), 81 (92%) ασθενείς ήταν λευκοί, και 49 (56%) ασθενείς και 39 (44%) ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 και 1, αντίστοιχα.

Συνολικά, 52 (59%) ασθενείς αναφέρθηκε ότι είχαν λάβει 1 προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία για MCC, 26 (30%) με 2 προηγούμενες θεραπείες, και 10 (11%) με 3 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες. Σαράντα επτά (53%) από τους ασθενείς είχαν σπλαγγχικές μεταστάσεις.

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη στη συνιστώμενη δόση για τη μελέτη EMR100070-003, Μέρος Α, με ελάχιστη παρακολούθηση 36 μηνών. Η συνολική επιβίωση αξιολογήθηκε σε μια ανάλυση με ελάχιστη παρακολούθηση 44 μηνών. Η διάμεση OS ήταν 12,6 μήνες (95% CI 7,5-17,1).

**Πίνακας 4: Ανταπόκριση στην αβελουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR10070-003 (Μέρος A)\***

<b>Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (Μέρος A) (κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC)</b>	<b>Αποτελέσματα (N=88)</b>
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)</b> Ποσοστό ανταπόκρισης, CR+PR** n (%) (95% CI)	29 (33,0%) (23,3-43,8)
<b>Επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR)</b> Πλήρης ανταπόκριση (CR)** n (%) Μερική ανταπόκριση (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
<b>Διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)<sup>a</sup></b> Διάρκεια, μήνες (95% CI) Ελάχιστη, μέγιστη (μήνες) ≥6 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥12 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥24 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥36 μήνες κατά K-M, (95% CI)	40,5 (18, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί) 2,8-41,5+ 93% (75-98) 71% (51-85) 67% (47-82) 52% (26-73)
<b>Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS)</b> Διάρκεια PFS, μήνες (95% CI) Ποσοστό PFS 6 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 12 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 24 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 36 μηνών κατά K-M, (95% CI)	2,7 (1,4-6,9) 40% (29-50) 29% (19-39) 26% (17-36) 21% (12-32)

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης·RECIST: Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους·IERC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Τελικού Σημείου· K-M: Kaplan-Meier·+υποδηλώνει λογοκριμένη τιμή

\* Δεδομένα αποτελεσματικότητας με ελάχιστη παρακολούθηση 36 μηνών (ημερομηνία αποκοπής 14 Σεπτεμβρίου 2018)

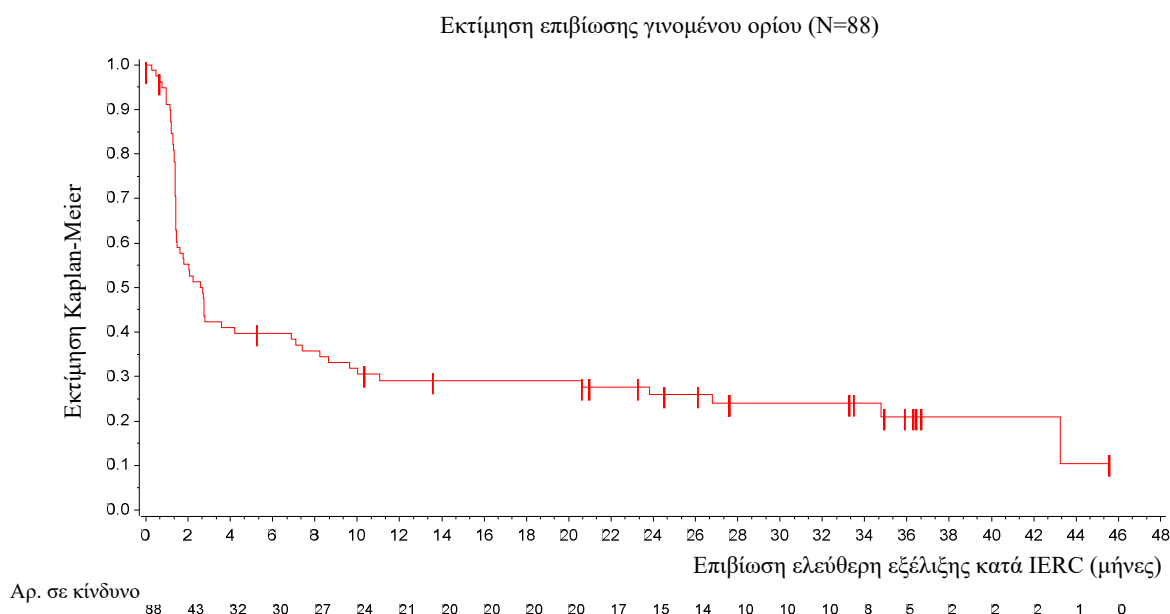
\*\* Η CR ή PR επιβεβαιώθηκε σε μετέπειτα αξιολόγηση του όγκου

<sup>a</sup> Με βάση τον αριθμό ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (CR ή PR)

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανταπόκριση ήταν 6 εβδομάδες (εύρος: 6 εβδομάδες έως 36 εβδομάδες) μετά την πρώτη δόση αβελουμάμπης. Είκοσι δύο από τους 29 (76%) ασθενείς με ανταπόκριση ανταποκρίθηκαν εντός 7 εβδομάδων μετά την πρώτη δόση αβελουμάμπης.

Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier της PFS των 88 ασθενών (Μέρος A) με μεταστατικό MCC παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

**Εικόνα 1: Εκτιμήσεις Kaplan-Meier της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης (PFS) κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC (Μέρος Α, ελάχιστη παρακολούθηση 36 μηνών)**



Δείγματα όγκου αξιολογήθηκαν για έκφραση καρκινικών κυττάρων PD-L1 και για πολυομαϊό κυττάρων Merkel (MCV) με χρήση μιας υπό έρευνα ανοσοϊστοχημικής (IHC) δοκιμασίας. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης κατά την έκφραση PD-L1 και την κατάσταση MCV των ασθενών με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Α).

**Πίνακας 5: Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης κατά έκφραση PD-L1 και κατάσταση όγκου MCV σε ασθενείς με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Α)**

	<b>Αβελουμάμπη ORR (95% CI)*</b>
<b>Έκφραση PD-L1 κατά την αποκοπή <math>\geq 1\%</math></b>	N=74 <sup>α</sup>
Θετική (n=58)	36,2% (24,0-49,9)
Αρνητική (n=16)	18,8% (4,0-45,6)
<b>Κατάσταση όγκου IHC-MCV</b>	N=77 <sup>β</sup>
Θετική (n=46)	28,3% (16,0-43,5)
Αρνητική (n=31)	35,5% (19,2-54,6)

IHC: Ανοσοϊστοχημεία· MCV: πολυομαϊός κυττάρων Merkel· ORR: ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης

\* ORR (ημερομηνία αποκοπής 14 Σεπτεμβρίου 2018)

<sup>α</sup> Με βάση δεδομένα από ασθενείς αξιολογήσιμους για PD-L1

<sup>β</sup> Με βάση δεδομένα από ασθενείς αξιολογήσιμους για MCV μέσω ανοσοϊστοχημείας (IHC)

*Μελέτη 003 Μέρος Β – ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει συστηματική θεραπεία στο μεταστατικό περιβάλλον*

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διαρκής ανταπόκριση, οριζόμενη ως αντικειμενική ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR)) με διάρκεια τουλάχιστον 6 μήνες τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης συμπεριλάμβαναν τα BOR, DOR, PFS, και OS.

Η κύρια ανάλυση για το Μέρος Β συμπεριέλαβε 116 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αβελουμάμπης με ελάχιστη παρακολούθηση 15 μηνών κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων (ημερομηνία αποκοπής 02 Μαΐου 2019).

Από τους 116 ασθενείς, 81 (70%) ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 74 έτη (εύρος: 41 έως 93 έτη), 75 (65%) ήταν λευκοί, και 72 (62%) και 44 (38%) είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 και 1, αντίστοιχα.

Ο Πίνακας 6 συνοψίζει την κύρια ανάλυση των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανομένης μιας εκτίμησης των ποσοστών 24 μηνών κατά Kaplan-Meier για DOR και PFS, σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη στη συνιστώμενη δόση για τη μελέτη EMR100070-003, Μέρος Β.

**Πίνακας 6: Κύρια ανάλυση της ανταπόκρισης στην αβελουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Β)\***

<b>Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (Μέρος Β) (κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC)</b>	<b>Αποτελέσματα (N=116)</b>
<b>Διαρκής ανταπόκριση</b> ≥ 6 μήνες (95% CI)	30,2% (22,0-39,4)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)</b> Ποσοστό ανταπόκρισης, CR+PR** n (%) (95% CI)	46 (39,7%) (30,7-49,2)
<b>Επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR)</b> Πλήρης ανταπόκριση (CR)** n (%) Μερική ανταπόκριση (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
<b>Διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)<sup>a</sup></b> Διάρκεια, μήνες (95% CI) Ελάχιστη, μέγιστη (μήνες) ≥ 3 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥ 6 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥ 12 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥ 18 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥ 24 μήνες κατά K-M, (95% CI)	18,2 (11,3, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί) 1,2-28,3 89% (75-95) 78% (63-87) 66% (50-78) 52% (34-67) 45% (25-63)
<b>Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS)</b> Διάρκεια PFS, μήνες (95% CI) Ποσοστό PFS 3 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 6 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 12 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 24 μηνών κατά K-M, (95% CI)	4,1 (1,4-6,1) 51% (42-60) 41% (32-50) 31% (23-40) 20% (12-30)

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης· RECIST: Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους· IERC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Τελικού Σημείου· K-M: Kaplan-Meier

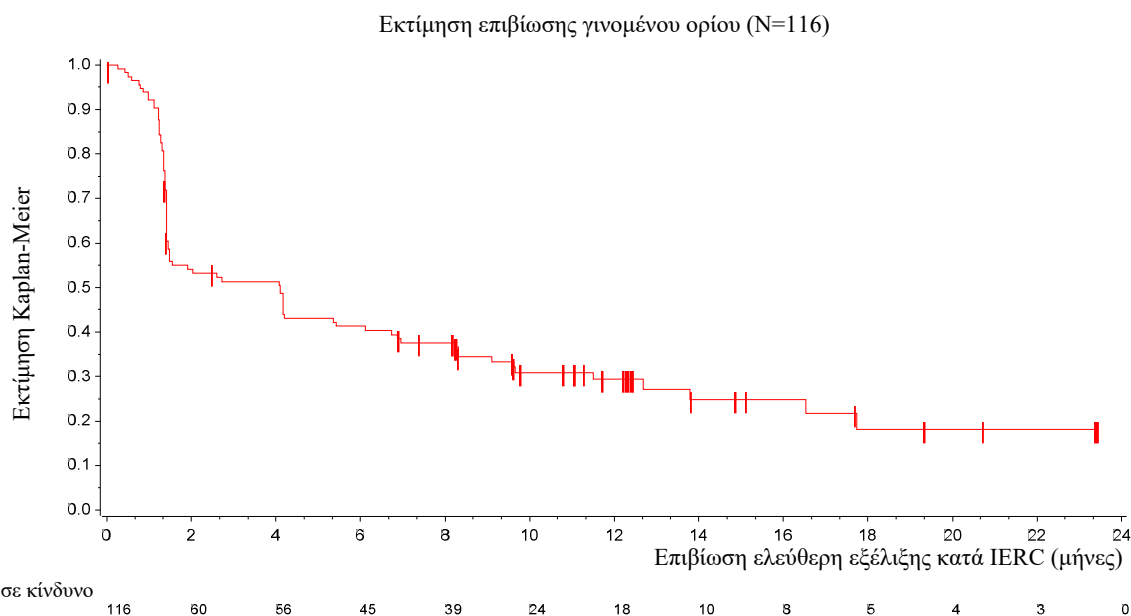
\* Δεδομένα αποτελεσματικότητας με ελάχιστη παρακολούθηση 15 μηνών (ημερομηνία αποκοπής 02 Μαΐου 2019)

\*\* Η CR ή PR επιβεβαιώθηκε σε μετέπειτα αξιολόγηση του όγκου

<sup>a</sup> Με βάση τον αριθμό ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (CR ή PR)

Η Εικόνα 2 παρουσιάζει τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier για PFS από την κύρια ανάλυση με 116 ασθενείς που εντάχθηκαν στο Μέρος Β με ελάχιστη παρακολούθηση 15 μηνών.

**Εικόνα 2: Εκτιμήσεις Kaplan-Meier της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης (PFS) κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC (Μέρος Β, N=116)**



Δείγματα όγκου αξιολογήθηκαν για έκφραση καρκινικών κυττάρων PD-L1 και για MCV με χρήση μιας υπό έρευνα IHC δοκιμασίας. Ο Πίνακας 7 συνοψίζει τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης κατά την έκφραση PD-L1 και την κατάσταση MCV των ασθενών με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Β).

**Πίνακας 7: Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης κατά την έκφραση PD-L1 και την κατάσταση όγκου MCV σε ασθενείς με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Β)**

	<b>Αβελουμάμπη ORR (95% CI)*</b>
<b>Έκφραση PD-L1 κατά την αποκοπή <math>\geq 1\%</math></b>	N=108 <sup>α</sup>
Θετική (n=21)	61,9% (38,4-81,9)
Αρνητική (n=87)	33,3% (23,6-44,3)
<b>Κατάσταση όγκου IHC-MCV</b>	N=107 <sup>β</sup>
Θετική (n=70)	34,3% (23,3-46,6)
Αρνητική (n=37)	48,6% (31,9-65,6)

IHC: Immunohistochemistry· MCV: πολυμοιάος κυττάρων Merkel· ORR: ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης

\* ORR (ημερομηνία αποκοπής 02 Μαΐου 2019)

<sup>α</sup> Με βάση δεδομένα από ασθενείς αξιολογήσιμους για PD-L1

<sup>β</sup> Με βάση δεδομένα από ασθενείς αξιολογήσιμους για MCV μέσω ανοσοϊστοχημείας (IHC)

**Τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (μελέτη B9991001)**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβελουμάμπης καταδείχθηκε στη μελέτη B9991001, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 700 ασθενείς με μη αφαιρέσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, των οποίων η νόσος δεν είχε εξελιχθεί με 4-6 κύκλους χημειοθεραπείας εφόδου πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς με αυτοάνοση ασθένεια ή μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή αποκλείστηκαν.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε κατά βέλτιστη ανταπόκριση (CR/PR έναντι σταθερής νόσου [SD]) και θέση μετάστασης (σπλαγχνική έναντι μη σπλαγχνικής) κατά τον χρόνο της έναρξης της χημειοθεραπείας εφόδου πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε



ενδοφλέβια έγχυση 10 mg/kg αβελουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) είτε BSC μόνο.

Η χορήγηση της αβελουμάμπης επιτρεπόταν πέρα από την καθοριζόμενη σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδ. 1.1 εξέλιξη της νόσου μέσω Τυφλής Ανεξάρτητης Κεντρικής Ανασκόπησης (BICR) εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και κρινόταν από τον ερευνητή ότι λάμβανε κλινικό όφελος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιήθηκε κατά την έναρξη, 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, κατόπιν κάθε 8 εβδομάδες έως τους 12 μήνες μετά την τυχαιοποίηση, και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια μέχρι την τεκμηριωμένη επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου με βάση την αξιολόγηση BICR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδ. 1.1.

Τα δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους αβελουμάμπης συν BSC και του σκέλους BSC μόνο. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν διάμεση ηλικία 69 ετών (εύρος: 32 έως 90), 66% των ασθενών ήταν 65 ετών και άνω, 77% ήταν άνδρες, 67% ήταν λευκοί και η κατάσταση απόδοσης (PS) κατά ECOG ήταν 0 (61%) ή 1 (39%) και για τα δύο σκέλη.

Για χημειοθεραπεία εφόδου πρώτης γραμμής, 56% των ασθενών έλαβαν σισπλατίνη συν γεμισιταβίνη, 38% των ασθενών έλαβαν καρβοπλατίνη συν γεμισιταβίνη και 6% των ασθενών έλαβαν σισπλατίνη συν γεμισιταβίνη και καρβοπλατίνη συν γεμισιταβίνη (δηλ. αυτοί οι ασθενείς έλαβαν έναν ή περισσότερους κύκλους του κάθε συνδυασμού). Η βέλτιστη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία εφόδου πρώτης γραμμής ήταν CR ή PR (72%) ή SD (28%). Οι θέσεις μετάστασης πριν τη χημειοθεραπεία ήταν σπλαγχνικές (55%) ή μη σπλαγχνικές (45%). Πενήντα ένα τοις εκατό των ασθενών είχαν PD-L1-θετικούς όγκους. Έξι τοις εκατό των ασθενών στο σκέλος αβελουμάμπης συν BSC, και 44% των ασθενών στο σκέλος BSC μόνο, έλαβαν έναν άλλο αναστολέα ανοσολογικών σημείων ελέγχου PD-1/PD-L1 μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Το πρωτεύον μέτρο κύριας έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς και σε ασθενείς με PD-L1-θετικούς όγκους. Η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) με βάση την αξιολόγηση BICR κατά RECIST έκδ. 1.1 ήταν ένα πρόσθετο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας. Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας μετρήθηκαν από τον χρόνο της τυχαιοποίησης μετά από 4 έως 6 κύκλους χημειοθεραπείας εφόδου με βάση την πλατίνα.

Η κατάσταση PD-L1 του όγκου αξιολογήθηκε με χρήση της δοκιμασίας Ventana PD-L1 (SP263). Η θετικότητα PD-L1 ορίστηκε ως χρώση  $\geq 25\%$  των κυττάρων του όγκου για PD-L1· ή χρώση  $\geq 25\%$  των ανοσοκυττάρων για PD-L1 εάν  $> 1\%$  του εμβαδού του όγκου περιείχε ανοσοκύτταρα· ή χρώση 100% των ανοσοκυττάρων για PD-L1 εάν = 1% του εμβαδού του όγκου περιείχε ανοσοκύτταρα.

Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής 21 Οκτωβρίου 2019), η μελέτη B9991001 εκπλήρωσε το κύριο τελικό σημείο της για OS και στους δύο πληθυσμούς συν-κύριου τελικού σημείου: σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς με διάμεση OS 21,4 μήνες (95% CI: 18,9-26,1· HR 0,69, 95% CI: 0,556-0,863) στο σκέλος αβελουμάμπης συν BSC και με διάμεση OS 14,3 μήνες (95% CI: 12,9-17,8) στο σκέλος BSC μόνο. Για ασθενείς με PD-L1-θετικούς όγκους, η διάμεση OS δεν επετεύχθη (95% CI: 20,3-δεν επετεύχθη· HR 0,56, 95% CI: 0,404-0,787) στο σκέλος αβελουμάμπης συν BSC και η διάμεση OS στο σκέλος BSC μόνο ήταν 17,1 μήνες (95% CI: 13,5-23,7). Τα επικαιροποιημένα αποτελέσματα OS με ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων 19 Ιανουαρίου 2020 και δεδομένα PFS με ημερομηνία αποκοπής 21 Οκτωβρίου 2019 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και στην Εικόνα 3 και στην Εικόνα 4 παρακάτω.

**Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας κατά έκφραση PD-L1 στη μελέτη B9991001**

Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αβελουμάμπη συν BSC (N=350)	BSC (N=350)	Αβελουμάμπη συν BSC (N=189)	BSC (N=169)	Αβελουμάμπη συν BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς		PD-L1-θετικοί όγκοι		PD-L1-αρνητικοί όγκοι <sup>γ</sup>	
<b>Συνολική επιβίωση (OS)<sup>α</sup></b>						
Συμβάντα (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Διάμεση σε μήνες (95% CI)	22,1 (19,0-26,1)	14,6 (12,8-17,8)	ME (20,6-ME)	17,5 (13,5-31,6)	18,9 (13,3-22,1)	13,4 (10,4-17,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,564-0,862)		0,60 (0,439-0,833)		0,83 (0,603-1,131)	
Αμφίπλευρη τιμή-p <sup>δ</sup>	0,0008		0,0019		-	
<b>Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS)<sup>β, ε, στ</sup></b>						
Συμβάντα (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Διάμεση σε μήνες (95% CI)	3,7 (3,5-5,5)	2,0 (1,9-2,7)	5,7 (3,7-7,4)	2,1 (1,9-3,5)	3,0 (2,0-3,7)	1,9 (1,9-2,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,62 (0,519-0,751)		0,56 (0,431-0,728)		0,63 (0,474-0,847)	
Αμφίπλευρη τιμή-p <sup>δ</sup>	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, K-M: Kaplan-Meier, ME: μη εκτιμήσιμο

Σημείωση: 72 ασθενείς (22 ασθενείς στο σκέλος αβελουμάμπης συν BSC και 50 ασθενείς στο σκέλος BSC μόνο) είχαν όγκο με άγνωστη κατάσταση PD-L1

<sup>α</sup> Ημερομηνία αποκοπής OS 19 Ιανουαρίου 2020

<sup>β</sup> Ημερομηνία αποκοπής PFS 21 Οκτωβρίου 2019

<sup>γ</sup> Οι αναλύσεις του PD-L1-αρνητικού πληθυσμού ήταν διερευνητικές και δεν πραγματοποιήθηκε επίσημη εξέταση

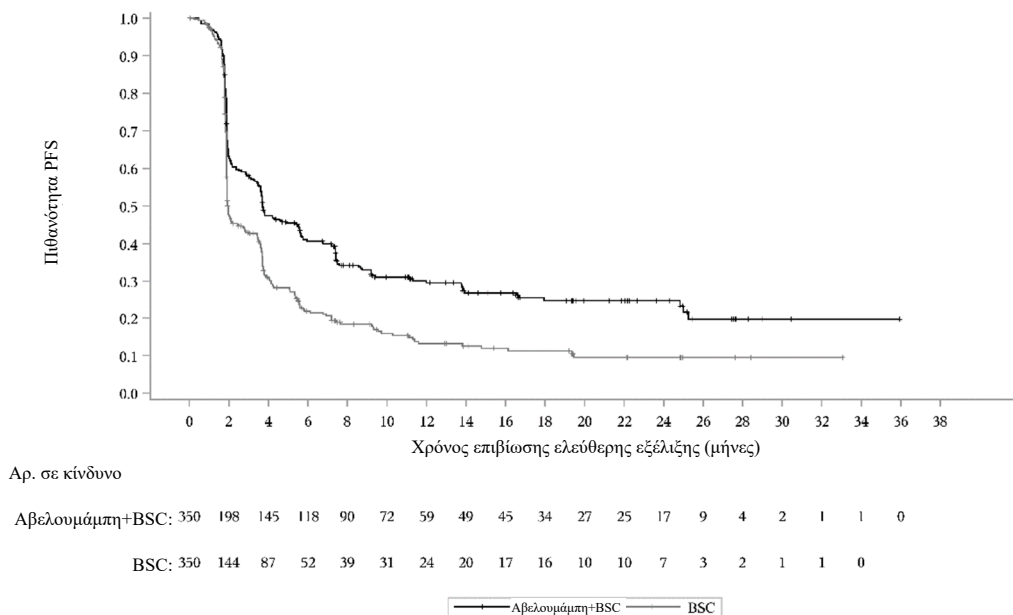
<sup>δ</sup> Τιμή p με βάση στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank

<sup>ε</sup> Με βάση την αξιολόγηση BICR κατά RECIST έκδ. 1.1

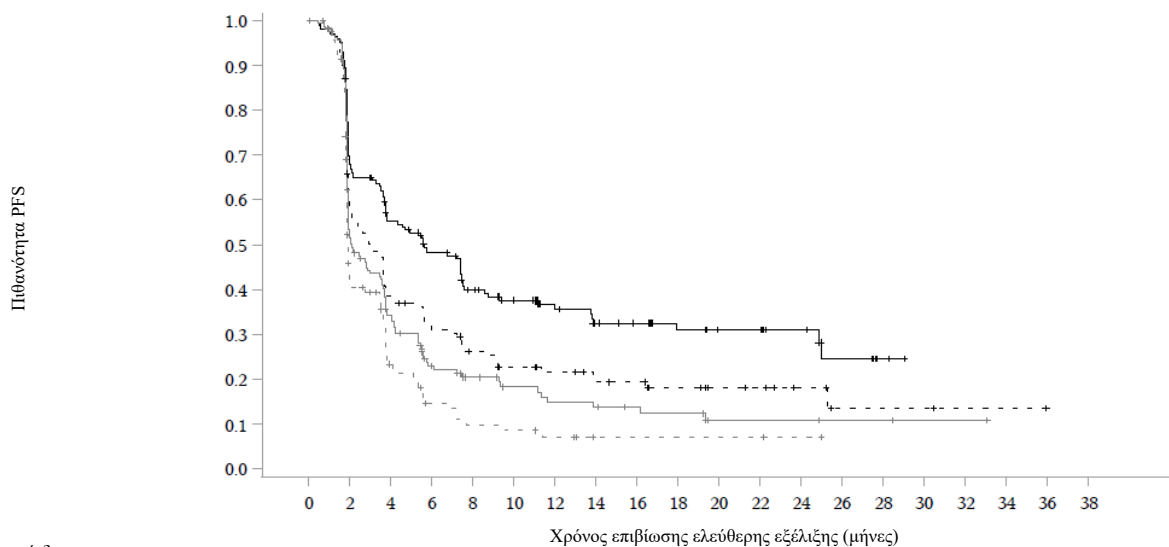
<sup>στ</sup> Οι λόγοι λογοκρισίας της PFS ακολουθούν την ιεραρχία με διαδοχική σειρά: απουσία επαρκούς αξιολόγησης κατά την έναρξη, έναρξη νέας αντικαρκινικής θεραπείας, συμβάν μετά από 2 ή περισσότερες ελλείψεις αξιολογήσεων, απόσυρση της συναίνεσης, απώλεια κατά την παρακολούθηση, απουσία επαρκούς αξιολόγησης του όγκου μετά την έναρξη, συνέχιση χωρίς συμβάν



**Εικόνα 4: Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) κατά έκφραση PD-L1 με βάση την αξιολόγηση BICR (RECIST έκδ 1.1) (ημερομηνία αποκοπής 21 Οκτωβρίου 2019) - Πλήρες σύνολο ανάλυσης**



(A): Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς



(B): Ασθενείς κατά έκφραση PD-L1

**Καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (μελέτη B9991003)**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβελουμάμπης σε συνδυασμό με αξιτινίμη καταδείχθηκε στη μελέτη B9991003, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη της αβελουμάμπης σε συνδυασμό με αξιτινίμη σε 886 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό RCC με ένα στοιχείο διαυγών κυττάρων χωρίς πρότερη θεραπεία.

Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν ανεξάρτητα από προγνωστικές ομάδες κινδύνου ή την έκφραση PD-L1 του όγκου και έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία μετρήσιμη αλλοίωση όπως καθορίζεται από τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδοση 1.1, η οποία δεν είχε υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοβολία. Δεν επιλέχθηκαν ασθενείς με πρότερη συστηματική θεραπεία στρεφόμενη προς το προχωρημένο ή μεταστατικό RCC, πρότερη συστηματική ανοσοθεραπευτική αγωγή με αντισώματα IL-2, IFN- $\alpha$ , αντι-PD-1, αντι-PD-L1 ή αντι-CTLA-4, ή ενεργή μετάσταση στον εγκέφαλο· ενεργή αυτοάνοση ασθένεια η οποία θα μπορούσε να επιδεινωθεί με τη λήψη ανοσοδιεγερτικών παραγόντων· ιστορικό άλλων κακοηθειών εντός των τελευταίων 5 ετών· μεταμόσχευση οργάνου.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την κατάσταση απόδοσης (PS) κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 έναντι 1) και την περιοχή (Ηνωμένες Πολιτείες έναντι Καναδά/Δυτική Ευρώπη έναντι του υπόλοιπου κόσμου). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα σκέλη θεραπείας:

- Ενδοφλέβια έγχυση αβελουμάμπης 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με αξιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος (N=442). Οι ασθενείς που ανέχθηκαν 5 mg αξιτινίμης δύο φορές ημερησίως χωρίς Βαθμού 2 ή υψηλότερου βαθμού σχετιζόμενα με την αξιτινίμη ανεπιθύμητα συμβάματα για 2 διαδοχικές εβδομάδες μπορούσαν να αυξήσουν τη δόση σε 7 mg και ακολούθως σε 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η αξιτινίμη μπορούσε να διακοπεί προσωρινά ή να μειωθεί σε 3 mg δύο φορές ημερησίως και ακολούθως σε 2 mg δύο φορές ημερησίως για τη διαχείριση της τοξικότητας.
- Σουνιτινίμη 50 mg μία φορά ημερησίως από του στόματος για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από 2 εβδομάδες χωρίς λήψη του φαρμάκου (N=444) μέχρι την τεκμηριωμένη με ακτινογραφικές ή κλινικές μεθόδους εξέλιξη ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η θεραπεία με αβελουμάμπη και αξιτινίμη συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου, όπως καθορίστηκε με χρήση των κριτηρίων RECIST έκδ. 1.1 μέσω αξιολόγησης Τυφλής Ανεξάρτητης Κεντρικής Ανασκόπησης (BICR), ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η χορήγηση της αβελουμάμπης και της αξιτινίμης επιτρεπόταν πέρα από την καθοριζόμενη από τα κριτήρια RECIST εξέλιξη της νόσου με βάση την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς από τον ερευνητή, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης απόδοσης, των κλινικών συμπτωμάτων, των ανεπιθύμητων συμβαμάτων και των εργαστηριακών δεδομένων. Η πλειονότητα (n=160, 71,4%) των ασθενών με προοδευτική νόσο συνέχισαν τη θεραπεία και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα μετά την εξέλιξη. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιήθηκε κατά την έναρξη, μετά την τυχαιοποίηση στις 6 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες στη συνέχεια μέχρι 18 μήνες μετά την τυχαιοποίηση, και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια μέχρι την τεκμηριωμένη επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου μέσω BICR.

Τα κύρια τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS), όπως αξιολογήθηκε από την BICR με χρήση των κριτηρίων RECIST έκδ. 1.1, και η συνολική επιβίωση (OS) στη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο RCC οι οποίοι έχουν θετικούς για PD-L1 όγκους (επίπεδο έκφρασης PD-L1  $\geq 1\%$ ). Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η PFS με βάση την αξιολόγηση BICR κατά RECIST έκδ. 1.1 και η OS ανεξάρτητα από την έκφραση PD-L1. Η κατάσταση PD-L1 προσδιορίστηκε μέσω ανοσοϊστοχημείας. Επιπρόσθετα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση (OR), τον χρόνο μέχρι την ανταπόκριση (TTR) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR).

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης: διάμεση ηλικία 61 ετών (εύρος: 27,0 έως 88,0), 38% των ασθενών ήταν 65 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας, 75% ήταν άνδρες, 75% ήταν λευκοί, και η βαθμολογία απόδοσης ECOG ήταν 0 (63%) ή 1 (37%).

Η κατανομή των ασθενών σύμφωνα με τις ομάδες κινδύνου της Διεθνούς Κοινοπραξίας Βάσης Δεδομένων για το Μεταστατικό Καρκίνωμα Νεφρικών Κυττάρων (IMDC) ήταν 21% ευνοϊκή, 62% ενδιάμεση και 16% πτωχή. Η κατανομή των ασθενών σύμφωνα με τις ομάδες κινδύνου του Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (IMDC) ήταν 22% ευνοϊκή, 65% ενδιάμεση και 11% πτωχή.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 και στην Εικόνα 5 με βάση την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων 28 Ιανουαρίου 2019. Με διάμεση παρακολούθηση της OS 19 μηνών, τα δεδομένα OS ήταν ανώριμα με 27% θανάτους. Ο παρατηρούμενος λόγος κινδύνου (HR) για OS ήταν 0,80 (95% CI: 0,616-1,027) υπέρ της αβελουμάμπης σε συνδυασμό με αξιτινίμη σε σύγκριση με τη σουντινίμη.

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη B9991003 σε ασθενείς ανεξαρτήτως της έκφρασης PD-L1**

<b>Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (Με βάση την αξιολόγηση BICR)</b>	<b>Αβελουμάμπη συν αξιτινίμη (N=442)</b>	<b>Σουντινίμη (N=444)</b>
<b>Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS)</b>		
Συμβάντα (%)	229 (52)	258 (58)
Διάμεση σε μήνες (95% CI)	13,3 (11,1-15,3)	8,0 (6,7-9,8)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,69 (0,574-0,825)	
Τιμή p*	< 0,0001	
Ποσοστό PFS 12 μηνών κατά K-M, (95% CI)**	52,4% (47,4-57,2)	39,2% (34,1-44,2)
Ποσοστό PFS 18 μηνών κατά K-M, (95% CI)**	43,9% (38,8-49,0)	29,3% (24,2-34,6)
<b>Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)</b>		
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) n (%) (95% CI)	232 (52,5) 47,7-57,2	121 (27,3) 23,2-31,6
Πλήρης ανταπόκριση (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Μερική ανταπόκριση (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
<b>Χρόνος μέχρι την ανταπόκριση (TTR)</b>		
Διάμεσος, μήνες (εύρος)	2,7 (1,2-20,7)	4,0 (1,2-18,0)
<b>Διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)</b>		
Διάμεση, μήνες (95% CI)	18,5 (17,8-ME)	ME (16,4-ME)

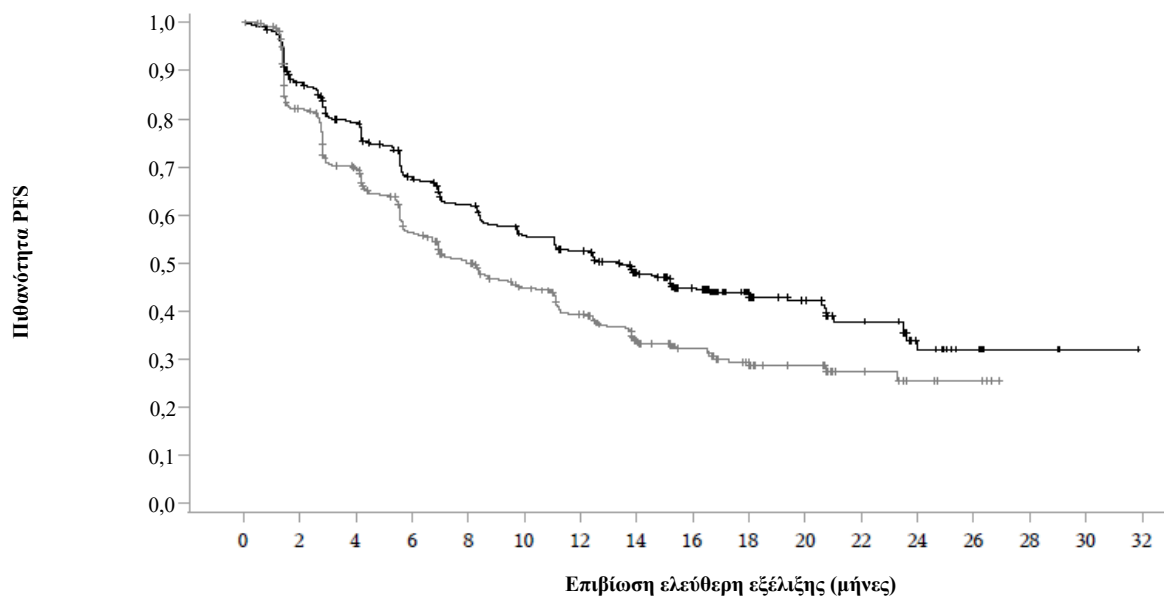
BICR: Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Κεντρική Ανασκόπηση (Blinded Independent Central Review), CI:

Διάστημα εμπιστοσύνης, K-M: Kaplan-Meier, ME: Μη εκτιμήσιμο

\* Μονόπλευρη τιμή p με βάση στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank

\*\* Οι τιμές CI εξάγονται με χρήση του μετασχηματισμού log-log με αντίστροφο μετασχηματισμό σε μη μετασχηματισμένη κλίμακα

**Εικόνα 5: Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης με βάση την αξιολόγηση BICR σε ασθενείς ανεξαρτήτως της έκφρασης PD-L1**



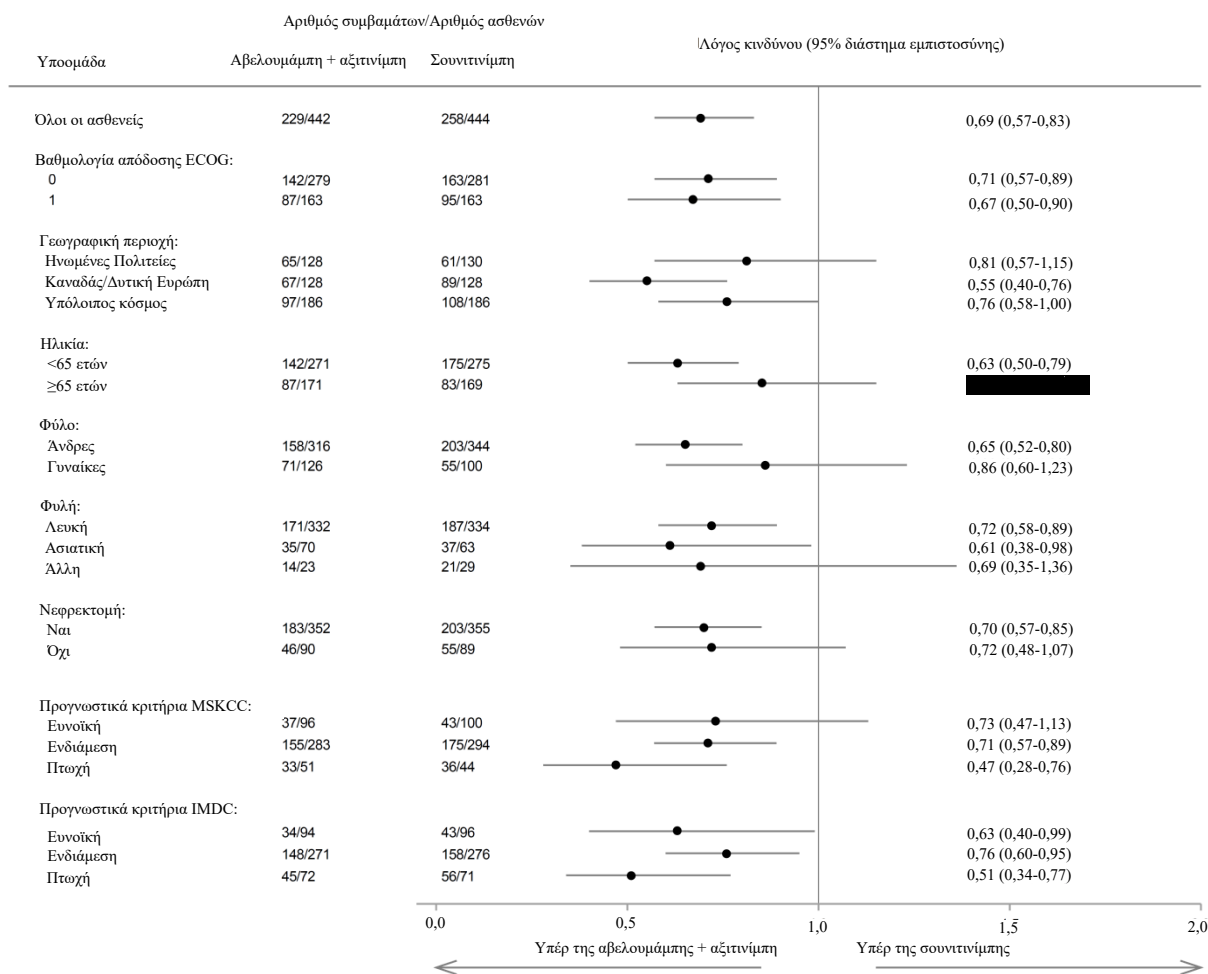
Αρ. σε κίνδυνο

Αβελουμάμπη + αξιτινίμπη:	442	362	317	264	238	209	194	146	114	79	56	35	18	10	3	1	0
Σουντινίμπη:	444	328	269	207	176	145	120	86	61	40	27	15	8	6	0		

—+— Αβελουμάμπη + αξιτινίμπη: (N=442, Συμβάντα=229, Διάμεση=13,3 μήνες, 95% CI (11,1-15,3))  
 - - - Σουντινίμπη: (N=444, Συμβάντα=258, Διάμεση=8,0 μήνες, 95% CI (6,7-9,8))

Βελτίωση της PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες.

**Εικόνα 6: Διάγραμμα forest plot της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης με βάση την αξιολόγηση BICR σε ασθενείς ανεξαρτήτως της έκφρασης PD-L1**



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Bavenzio σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος κυττάρων Merkel, του ουροθηλιακού καρκινώματος και του καρκινώματος νεφρικών κυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της αβελουμάμπης αξιολογήθηκε με χρήση προσέγγισης ΦΚ πληθυσμού για την αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία και την αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αζιτινίμη.

Με βάση μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού για την αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με αζιτινίμη, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση της αβελουμάμπης μεταξύ σχημάτων με χορήγηση κάθε 2 εβδομάδες στα 800 mg ή 10 mg/kg.

### Κατανομή

Η αβελουμάμπη αναμένεται να κατανέμεται στη συστηματική κυκλοφορία και σε μικρότερο βαθμό στον εξωκυττάριο χώρο. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 4,72 l.

Όπως συμβαίνει με μια περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή, ο όγκος κατανομής της αβελουμάμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι μικρός. Όπως είναι αναμενόμενο για ένα αντίσωμα, η αβελουμάμπη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος με ειδικό τρόπο.



### Αποβολή

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού από 1.629 ασθενείς, η τιμή της ολικής συστηματικής κάθαρσης (CL) είναι 0,59 l/ημέρα. Στη συμπληρωματική ανάλυση, η CL της αβελουμάμπης βρέθηκε ότι μειώνεται με την πάροδο του χρόνου: η μεγαλύτερη μέση μέγιστη μείωση (% συντελεστής διακύμανσης [CV%]) από την τιμή κατά την έναρξη με διαφορετικούς τύπους όγκου ήταν περίπου 32,1% (CV 36,2%).

Συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της αβελουμάμπης επετεύχθησαν μετά από περίπου 4 έως 6 εβδομάδες (2 έως 3 κύκλοι) επαναλαμβανόμενης χορήγησης στα 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, και η συστηματική συσσώρευση ήταν υψηλότερη κατά περίπου 1,25 φορές.

Η ημίσεια ζωή ( $t_{1/2}$ ) αποβολής στη συνιστώμενη δόση είναι 6,1 ημέρες με βάση τη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση της αβελουμάμπης αυξήθηκε δοσο-αναλογικά στο εύρος δόσης 10 mg/kg έως 20 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Όταν η αβελουμάμπη 10 mg/kg χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αξιτινίμη 5 mg, οι αντίστοιχες εκθέσεις της αβελουμάμπης και της αξιτινίμης ήταν αμετάβλητες σε σύγκριση με τους μεμονωμένους παράγοντες. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν μια κλινικά σχετική μεταβολή της κάθαρσης της αβελουμάμπης με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με προχωρημένο RCC.

### Ειδικό πληθυσμό

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υπέδειξε απουσία διαφοράς στην ολική συστηματική κάθαρση της αβελουμάμπης με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, την κατάσταση PD-L1, το καρκινικό φορτίο, τη νεφρική δυσλειτουργία και την ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η ολική συστηματική κάθαρση αυξάνεται με το σωματικό βάρος. Η έκθεση σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν περίπου ομοιόμορφη σε ένα μεγάλο εύρος τιμών σωματικού βάρους (30 έως 204 kg) για δοσολογία κανονικοποιημένη για σωματικό βάρος.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της αβελουμάμπης μεταξύ ασθενών με ήπια (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 60 έως 89 ml/min, κάθαρση κρεατινίνης Cockcroft-Gault (CrCL) n=623), μέτρια (GFR 30 έως 59 ml/min, n=320) και ασθενών με φυσιολογική (GFR  $\geq$ 90 ml/min, n=671) νεφρική λειτουργία.

Η αβελουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της αβελουμάμπης μεταξύ ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη  $\leq$ ULN και AST >ULN ή χολερυθρίνη υψηλότερη από 1 και μέχρι 1,5 φορές το ULN, n=217) και φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη και AST  $\leq$ ULN, n=1.388) σε μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού. Η ηπατική δυσλειτουργία καθορίστηκε μέσω των κριτηρίων ηπατικής δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI).

Η αβελουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη υψηλότερη από 1,5 και μέχρι 3 φορές το ULN) ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη >3 φορές το ULN).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους *Cynomolgus* στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως δόσεις 20, 60 ή 140 mg/kg μία φορά την εβδομάδα για 1 μήνα και 3 μήνες, ακολουθούμενες από μια περίοδο ανάκαμψης 2 μηνών μετά την περίοδο χορήγησης δόσεων διάρκειας 3 μηνών. Περιαγγειακή περίσφιξη μονοπύρηνων κυττάρων παρατηρήθηκε στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό πιθήκων που έλαβαν αγωγή με αβελουμάμπη  $\geq 20$  mg/kg για 3 μήνες. Αν και δεν υπήρξε σαφής σχέση δόσης-ανταπόκρισης, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι αυτό εύρημα σχετιζόταν με τη θεραπεία με αβελουμάμπη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την αβελουμάμπη. Η οδός PD-1/PD-L1 πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη διατήρηση της ανοχής στο έμβryo καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο αποκλεισμός της σηματοδότησης PD-L1 έχει καταδειχθεί σε μοντέλα κύησης σε τρωκτικά ότι διαταράσσει την ανοχή στο έμβryo και έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της εμβρυϊκής απώλειας. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν δυνητικό κίνδυνο ότι η χορήγηση αβελουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων ποσοστών αποβολής ή θνησιγένειας.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση του δυναμικού της αβελουμάμπης για ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση ή γονοτοξικότητα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με την αβελουμάμπη. Στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 1 μηνός και 3 μηνών σε πιθήκους, δεν προέκυψαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα. Πολλοί από τους αρσενικούς πιθήκους που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν σεξουαλικά ανώριμοι και έτσι δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με τις επιδράσεις στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη  
Παγόμορφο οξικό οξύ  
Πολυσορβικό 20  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο  
3 χρόνια

#### Μετά το άνοιγμα

Από μικροβιολογική άποψη, αφού ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιωθεί και να εγχυθεί αμέσως.

#### Μετά την προετοιμασία της έγχυσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 20°C έως 25°C και σε φωτισμό δωματίου. Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η

μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να εγχυθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης εντός χρήσης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πώμα εισχώρησης από αλοβουτυλικό ελαστικό και σφράγιση αλουμινίου εφοδιασμένη με αποσπώμενο πλαστικό πώμα.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Bavencio είναι συμβατό με σάκκους έγχυσης πολυαιθυλενίου, πολυπροπυλενίου και οξικού αιθυλενοβινυλίου, γυάλινες φιάλες, σετ έγχυσης χλωριούχου πολυβινυλίου και φίλτρα εντός γραμμής με μεμβράνες πολυαιθεροσουλφόνης με μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα.

##### Οδηγίες χειρισμού

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική για την προετοιμασία του διαλύματος για έγχυση.

- Το φιαλίδιο πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το Bavencio είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο διάλυμα. Εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη, το φιαλίδιο πρέπει απορρίπτεται.
- Πρέπει να χρησιμοποιείται σάκκος έγχυσης κατάλληλου μεγέθους (κατά προτίμηση 250 ml) που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%). Ο κατάλληλος όγκος του Bavencio πρέπει να αναρροφηθεί από το(α) φιαλίδιο(α) και να μεταφερθεί στον σάκκο έγχυσης. Οποιαδήποτε μερικώς χρησιμοποιημένα ή κενά φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειγνύεται αναστρέφοντας απαλά τον σάκκο για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού ή η υπερβολική διάτμηση του διαλύματος.
- Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται για να διασφαλιστεί ότι είναι διαυγές, άχρωμο και απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την προετοιμασία.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής. Χορηγείτε το διάλυμα για έγχυση χρησιμοποιώντας εν σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 μικρόμετρων, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Μετά τη χορήγηση του Bavencio, η γραμμή πρέπει να εκπλένεται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%).

Μην καταψύχετε ή αναταράσσετε το αραιωμένο διάλυμα. Εάν έχει ψυχθεί, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα στους σάκκους ενδοφλέβιας έγχυσης να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1214/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουλίου 2020

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I:  
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την έναρξη κυκλοφορίας του Bavencio σε κάθε Κράτος Μέλος, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην αύξηση της ευαισθητοποίησης και στην παροχή πληροφοριών σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα ορισμένων σημαντικών αναγνωρισμένων κινδύνων της αβελουμάμπης, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, ηπατίτιδας, κολίτιδας, παγκρεατίτιδας, μυοκαρδίτιδας, διαταραχών του θυρεοειδούς, επινεφριδιακής ανεπάρκειας, σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1, νεφρίτιδας και νεφρικής δυσλειτουργίας, μυοσίτιδας, υποϋποφυσισμού, ραγοειδίτιδας, συνδρόμου Guillain-Barré και σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και τον τρόπο αντιμετώπισής τους.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Bavencio, όλοι οι ασθενείς/φροντιστές οι οποίοι αναμένεται να χρησιμοποιούν το Bavencio έχουν πρόσβαση σε/έχουν προμηθευτεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Φυλλάδιο Πληροφοριών για τον Ασθενή
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

**Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ασθενή** πρέπει να περιλαμβάνει

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Φυλλάδιο Πληροφοριών για τον Ασθενή
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

**Το Φυλλάδιο Πληροφοριών για τον Ασθενή** πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Σύντομη εισαγωγή στο εργαλείο και τον σκοπό του
- Σύντομη εισαγωγή στη θεραπεία με το Bavencio
- Σύσταση να συμβουλευονται οι ασθενείς το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Πληροφορίες ότι η αβελουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, οι οποίες απαιτείται να αντιμετωπιστούν αμέσως και προειδοποιητικό μήνυμα σχετικά με τη σημασία της επίγνωσης των σημείων και συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της λήψης θεραπείας με αβελουμάμπη
- Υπενθύμιση της σημασίας να συμβουλευονται οι ασθενείς τον γιατρό τους πριν από οποιαδήποτε αλλαγή θεραπείας ή σε περίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας

**Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς** πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Σύντομη εισαγωγή στην αβελουμάμπη (ένδειξη και σκοπός αυτού του εργαλείου)
- Περιγραφή των κύριων σημείων και συμπτωμάτων των ακόλουθων ανησυχιών για την ασφάλεια και υπενθύμιση της σημασίας να ενημερώνουν οι ασθενείς τον θεράποντα γιατρό τους αμέσως εάν εμφανιστούν, επιμένουν ή επιδεινωθούν συμπτώματα:
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα
  - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές (σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές του θυρεοειδούς, επινεφριδιακή ανεπάρκεια)
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία
  - Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας, υποϋποφυσισμού, ραγοειδίτιδας και συνδρόμου Guillain-Barré
  - Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία να συμβουλευτούν τον γιατρό τους αμέσως σε περίπτωση που αναπτύξουν οποιαδήποτε από τα παρατιθέμενα σημεία και συμπτώματα και τη σημασία του να μην επιχειρήσουν να τα αντιμετωπίσουν μόνοι τους.
- Υπενθύμιση να έχουν οι ασθενείς μαζί τους την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς ανά πάσα στιγμή και να τη δείχνουν σε όλους τους επαγγελματίες υγείας μπορεί να τους παρέχουν θεραπεία.
- Η κάρτα θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει προτροπή να καταχωρηθούν οι λεπτομέρειες επικοινωνίας του γιατρού, καθώς και ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρέχουν θεραπεία στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, συμπεριλαμβανομένης επείγουσας κατάστασης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Bavencio.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bavencio 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
αβελουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg αβελουμάμπης.  
Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 200 mg αβελουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Μαννιτόλη, παγόμορφο οξικό οξύ, πολυσορβικό 20, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

200 mg/10 ml

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Για μία χρήση μόνο.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1214/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Bavencio 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
αβελουμάμπη  
IV μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

200 mg/10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Bavencio 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αβελουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bavencio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bavencio
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bavencio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bavencio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Bavencio και ποια είναι η χρήση του

Το Bavencio περιέχει τη δραστική ουσία αβελουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος πρωτεΐνης) που συνδέεται σε έναν ειδικό στόχο στον οργανισμό που ονομάζεται PD-L1.

Το PD-L1 βρίσκεται στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων, και συμβάλλει στην προστασία τους από το ανοσοποιητικό σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού). Το Bavencio συνδέεται στο PD-L1, και αποκλείει αυτήν την προστατευτική δράση, επιτρέποντας στο ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα.

Το Bavencio χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία του:

- Καρκινώματος κυττάρων Merkel (MCC), **ένας σπάνιος τύπος καρκίνου του δέρματος**, όταν είναι μεταστατικό (έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος).
- Ουροθηλιακού καρκινώματος (UC), **ένας καρκίνος που προέρχεται από την ουροδόχο κύστη**, όταν είναι προχωρημένο ή μεταστατικό (έχει εξαπλωθεί πέρα από την ουροδόχο κύστη ή σε άλλα μέρη του σώματος). Το Bavencio χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης εάν ο όγκος δεν έχει αυξηθεί μετά τη λεγόμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ως την πρώτη θεραπεία.
- Καρκινώματος νεφρικών κυττάρων (RCC), **ένας τύπος καρκίνου του νεφρού**, όταν είναι προχωρημένο (έχει εξαπλωθεί πέρα από τον νεφρό ή σε άλλα μέρη του σώματος).

Για τον καρκίνο νεφρικών κυττάρων, το Bavencio προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με την αζιτινίμη.

Βεβαιωθείτε ότι διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για το φάρμακο που περιέχει αζιτινίμη. Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αζιτινίμη, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bavencio

### Μην χρησιμοποιήσετε το Bavencio

σε περίπτωση αλλεργίας στην αβελουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Αιματολογικές εξετάσεις και παρακολούθηση του βάρους:

Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική υγεία σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Bavencio.

Θα κάνετε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το βάρος σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν λάβετε το Bavencio:

Μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4). Παρακαλούμε προσέξτε ότι αυτά τα συμπτώματα είναι μερικές φορές καθυστερημένα, και μπορεί να αναπτυχθούν μετά την τελευταία σας δόση. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά, θα πρέπει να **αναζητήσετε επείγουσα ιατρική φροντίδα:**

- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις·
- προβλήματα λόγω φλεγμονής των πνευμόνων σας (πνευμονίτιδα)·
- φλεγμονή του ήπατός σας (ηπατίτιδα) ή άλλα ηπατικά προβλήματα·
- φλεγμονή των εντέρων σας (κολίτιδα), διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα) ή περισσότερες κενώσεις από το συνηθισμένο·
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)·
- φλεγμονή της καρδιάς σας (μυοκαρδίτιδα)·
- προβλήματα με τους αδένες σας που παράγουν ορμόνες (τον θυρεοειδή, τα επινεφρίδια και την υπόφυση) που μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας αυτών των αδένων·
- διαβήτη Τύπου 1, συμπεριλαμβανομένου οξέος στο αίμα που παράγεται από τον διαβήτη (διαβητική κετοξέωση)·
- προβλήματα με τους νεφρούς σας·
- φλεγμονή των μυών σας (μυοσίτιδα).

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα όταν παίρνετε το Bavencio **μην** προσπαθήσετε να τα αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί

- να σας δώσει άλλα φάρμακα ώστε να προληφθούν οι επιπλοκές και να μειωθούν τα συμπτώματά σας,
- να καθυστερήσει την επόμενη δόση του Bavencio,
- ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία με το Bavencio.

#### Ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Bavencio εάν:

- έχετε κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (μια κατάσταση στην οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε ή είχατε ποτέ ιογενή λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή ηπατίτιδας C (HCV)
- λαμβάνετε φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Bavencio δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### Άλλα φάρμακα και Bavencio

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.



## **Κύηση**

Το Bavencio μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Bavencio εάν είστε έγκυος εκτός εάν ο γιατρός σας το συνιστά ειδικά.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέσα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Bavencio και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία σας δόση.

## **Θηλασμός**

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

**Μη** θηλάζετε ενόσω λαμβάνετε Bavencio και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία σας δόση.

Δεν είναι γνωστό εάν το Bavencio περνά στο μητρικό γάλα σας. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Μην** οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας έχει χορηγηθεί το Bavencio εάν δεν αισθάνεστε αρκετά καλά για να το πράξετε. Η κόπωση είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Bavencio και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή για χειρισμό μηχανημάτων.

## **Το Bavencio έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο**

Το Bavencio περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bavencio**

Το Bavencio θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική, υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

### **Πόσο Bavencio θα σας χορηγείται**

Η συνιστώμενη δόση αβελουμάμπης είναι 800 mg κάθε 2 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

### **Πώς θα σας χορηγείται το Bavencio**

Το Bavencio θα σας χορηγείται ως έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα (ενδοφλεβίως) σε διάστημα 1 ώρας. Το Bavencio θα προστεθεί σε έναν σάκκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν τη χρήση.

### **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Bavencio**

Για τουλάχιστον τις πρώτες 4 θεραπείες, θα λάβετε παρακεταμόλη και ένα αντιισταμινικό πριν σας χορηγηθεί το Bavencio, για να βοηθήσουν στην αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την έγχυση. Ανάλογα με το πώς ο οργανισμός σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει να σας χορηγεί αυτά τα φάρμακα πριν από όλες τις θεραπείες σας με το Bavencio.

### **Εάν παραλείψετε κάποια δόση του Bavencio**

Είναι πολύ σημαντικό να τηρείτε όλα τα ραντεβού σας για να λαμβάνετε το Bavencio. Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, ρωτήστε τον γιατρό σας πότε μπορεί να προγραμματιστεί η επόμενη δόση σας.

## **Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Bavencio**

**Μη** σταματήσετε τη θεραπεία με το Bavencio εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να διακόψει την επίδραση του φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν εβδομάδες ή μήνες μετά την τελευταία σας δόση.

Το Bavencio δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε μέρη του σώματός σας (βλ. παράγραφο 2). Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οργανισμό σας και ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο και χρειάζονται θεραπεία ή παύση του Bavencio.

**Αναζητήστε επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσετε φλεγμονή σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας ή εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα, ή σε περίπτωση επιδείνωσής τους.**

- Σημεία σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων όπως **δύσπνοια ή συριγμός, ρίγη ή τρέμουλο, εξάνθημα με εξογκώματα ή πομφοί του δέρματος, έξαψη, χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζάλη, κόπωση, ναυτία), πυρετός, οσφυαλγία και κοιλιακός πόνος**. Αυτό είναι πολύ συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής αδένων που παράγουν ορμόνες (η οποία μπορεί να επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν οι αδένες) μπορεί να περιλαμβάνουν **υπερβολική κόπωση, γρήγορο καρδιακό παλμό, αυξημένη εφίδρωση, αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά**, όπως ευερεθιστότητα ή αμνησία, **αίσθημα ψύχους, πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση** (λιποθυμία, ζάλη, κόπωση, ναυτία), **αλλαγή του βάρους ή πονοκέφαλο**. Αυτό είναι πολύ συχνό για τον θυρεοειδή αδένα, συχνό για τα επινεφρίδια, και όχι συχνό για την υπόφυση.
- Σημεία φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα) μπορεί να είναι **δυσκολία στην αναπνοή ή βήχας**. Αυτό είναι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής των εντέρων (κολίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **διάρροια** (υδαρή κόπρανα) ή **περισσότερες κενώσεις του εντέρου από το συνηθισμένο, αίμα στα κόπρανά σας ή σκουρόχρωμα, πρισώδη, κολλώδη κόπρανα**, ή **έντονο στομαχικό (κοιλιακό) πόνο ή ευαισθησία**. Αυτό είναι συχνό.
- Σημεία ηπατικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **κιτρίνισμα του δέρματός σας** (ίκτερος) ή του **λευκού των ματιών σας**, **έντονη ναυτία ή έμετος, πόνος στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας** (κοιλιακή χώρα), **υψηλία, σκουρόχρωμα ούρα** (στο χρώμα του τσαγιού), **αιμορραγία ή μώλωπες που εμφανίζονται ευκολότερα από το φυσιολογικό, μικρότερο αίσθημα πείνας από το συνηθισμένο, κόπωση ή μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας**. Αυτό είναι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **κοιλιακό πόνο, ναυτία και έμετο**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη ή λιποθυμία, πυρετό, θωρακικό πόνο και σφίξιμο στο στήθος ή συμπτώματα γρίπης**. Αυτό είναι όχι συχνό.

- Τα σημεία του διαβήτη τύπου 1 μπορεί να περιλαμβάνουν **μεγαλύτερη πείνα ή δίψα από το συνηθισμένο, ανάγκη για συχνότερη ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής των νεφρών μπορεί να περιλαμβάνουν **μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, λιγότερη ούρηση από το συνηθισμένο, αίμα στα ούρα σας, ή οίδημα στους αστραγάλους σας**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής των μυών (μυοσίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **μυϊκό πόνο ή αδυναμία**. Αυτό είναι όχι συχνό.

**Μην προσπαθήσετε να τα αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα.**

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο μέσω αιματολογικών εξετάσεων.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές δοκιμές με την αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία:

### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος
- Πόνος στην κοιλιά, οσφυαλγία, πόνος των αρθρώσεων
- Βήχας, δύσπνοια
- Αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- Πυρετός
- Οίδημα στα χέρια, τα άκρα πόδια ή τα κάτω άκρα
- Απώλεια βάρους, μικρότερο αίσθημα πείνας

### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Μείωση του αριθμού ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα)
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης
- Χαμηλό επίπεδο νατρίου
- Πονοκέφαλος, ζάλη
- Αίσθημα ψύχους
- Ξηρότητα στο στόμα
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- Αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- Μυϊκός πόνος
- Γριπώδης ασθένεια (περιλαμβάνει αίσθημα πυρετού, μυϊκούς πόνους)
- Μούδιασμα, μυρμηκίαση, αδυναμία, αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια

### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- Ερυθρότητα στο δέρμα
- Εντερική απόφραξη
- Κόκκινες, κνησιμώδεις, φολιδωτές περιοχές στο δέρμα, ξηροδερμία
- Μειώσεις της αρτηριακής πίεσης
- Αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα
- Αύξηση του αριθμού ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα)
- Φλεγμονή των αρθρώσεων (ρευματοειδής αρθρίτιδα)

- Βαριά μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο, μια ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές δοκιμές με την αβελουμάμπη σε συνδυασμό με αξιτινίμπη:

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος
- Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης
- Αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- Βράγχος φωνής, βήχας, δύσπνοια
- Μικρότερο αίσθημα πείνας, απώλεια βάρους
- Πονοκέφαλος, ζάλη
- Πόνος των αρθρώσεων, οσφυαλγία, πόνος στην κοιλιά, μυϊκός πόνος
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- Αίσθημα ψύχους
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- Πυρετός

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Κόκκινες, κνησιώδεις, φολιδωτές περιοχές στο δέρμα, εξάνθημα τύπου ακμής
- Οίδημα στα χέρια, τα άκρα πόδια ή τα κάτω άκρα
- Ξηρότητα στο στόμα
- Αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα στο αίμα
- Μειωμένη νεφρική λειτουργία
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Μειώσεις της αρτηριακής πίεσης
- Αυξημένη γλυκόζη στο αίμα
- Γριπώδης ασθένεια (περιλαμβάνει αίσθημα πυρετού, μυϊκούς πόνους)
- Αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Μούδιασμα, μυρμηκίαση, αδυναμία, αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια
- Ερυθρότητα στο δέρμα

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- Μείωση του αριθμού ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα)
- Αύξηση του αριθμού ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα)
- Εντερική απόφραξη
- Βαριά μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο, μια ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Bavencio**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του πυκνού διαλύματος ή του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Bavencio**

Η δραστική ουσία είναι η αβελουμάμπη.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 200 mg αβελουμάμπης. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg αβελουμάμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, παγόμορφο οξικό οξύ, πολυσορβικό 20, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Bavencio έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο»).

### **Εμφάνιση του Bavencio και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Bavencio είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Η συσκευασία είναι 1 γυάλινο φιαλίδιο ανά κουτί.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

## Οδηγίες χειρισμού

### Προετοιμασία και χορήγηση

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική για την προετοιμασία του διαλύματος για έγχυση.

- Το φιαλίδιο πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το Bavencio είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο διάλυμα. Εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη, το φιαλίδιο πρέπει απορρίπτεται.
- Πρέπει να χρησιμοποιείται σάκκος έγχυσης κατάλληλου μεγέθους (κατά προτίμηση 250 ml) που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%). Ο κατάλληλος όγκος του Bavencio πρέπει να αναρροφηθεί από το(α) φιαλίδιο(α) και να μεταφερθεί στον σάκκο έγχυσης. Οποιαδήποτε μερικώς χρησιμοποιημένα ή κενά φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειγνύεται αναστρέφοντας απαλά τον σάκκο για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού ή η υπερβολική διάτμηση του διαλύματος.
- Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται για να διασφαλιστεί ότι είναι διαυγές, άχρωμο και απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την προετοιμασία.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής. Χορηγείτε την έγχυση χρησιμοποιώντας εν σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 μικρόμετρων.

Μετά τη χορήγηση του Bavencio, η γραμμή πρέπει να εκπλένεται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%).

Μην καταψύχετε ή αναταράσσετε το αραιωμένο διάλυμα. Εάν έχει ψυχθεί, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα στους σάκκους ενδοφλέβιας έγχυσης να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ  
ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και εκτιμά ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.