

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bavencio 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg avelumabi.

Üks 10 ml vial sisaldab 200 mg avelumabi.

Avelumab on immunomodulatoorse rakupinna seondumisvalgu PD-L1 vastane inimese monoklonaalne IgG1 antikeha, mida toodetakse hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogiaga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Lahuse pH vahemik on 5,0...5,6 ja osmolaalsuse vahemik 270...330 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bavencio on näidustatud metastaatilise merkelirakk-kartsinoomi monoteeraapiaks täiskasvanutel.

Bavencio on näidustatud monoteeraapiana esmavaliku säilitusraviks paikselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi.

Bavencio kombinatsioonis aksitiniibiga on näidustatud esmavaliku raviks kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Monoteeraapia korral on Bavencio soovitatav annus 800 mg intravenoosselt manustatuna 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel.

Bavencio manustamist tuleb jätkata soovitatava raviskeemi kohaselt kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Kombinatsioonis aksitiniibiga on Bavencio soovitatav annus 800 mg intravenoosselt manustatuna 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel ja aksitiniibi soovitatav annus 5 mg suukaudselt võetuna kaks

korda ööpäevas (12-tunnise vahega), kas toiduga või ilma, kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Teave aksitiniibi annustamise kohta: vt aksitiniibi ravimiteave.

Premedikatsioon

Enne Bavencio esimest 4 infusiooni tuleb patsientidel kasutada premedikatsiooniks antihistamiini ja paratsetamooli. Kui neljas infusioon lõppeb ilma infusiooniga seotud reaktsioonita, tuleb sellele järgnevatel kordadel premedikatsiooni manustada arsti äranägemisel.

Ravi muutmine

Annuse suurendamine ega vähendamine ei ole soovitatav. Individuaalse ohutuse ja talutavuse põhjal võib olla vaja manustamist edasi lükata või see lõpetada; vt tabel 1.

Täpsed juhised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ravimiseks vt lõik 4.4.

Tabel 1. Juhised Bavencio manustamise edasilükkamiseks või katkestamiseks

Raviga seotud kõrvaltoime	Raskusaste*	Ravi muutmine
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. astme infusiooniga seotud reaktsioon	Vähendada infusiooni kiirust 50% võrra
	2. astme infusiooniga seotud reaktsioon	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni; taasalustada infundeerimist 50% väiksema kiirusega
	3. või 4. astme infusiooniga seotud reaktsioon	Lõpetada alatiseks
Pneumoniit	2. astme pneumoniit	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni
	3. või 4. astme pneumoniit või korduv 2. astme pneumoniit	Lõpetada alatiseks
Hepatiit Bavencio kombinatsioonis aksitiniibiga vt allpool	Aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT) rohkem kui 3...5 korda üle normi ülempiiri (ULN) või üldbilirubiin rohkem kui 1,5...3 korda üle ULN	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni
	ASAT või ALAT rohkem kui 5 korda üle ULN või üldbilirubiin rohkem kui 3 korda üle ULN	Lõpetada alatiseks
Koliit	2. või 3. astme koliit või kõhulahtisus	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni
	4. astme koliit või kõhulahtisus või korduv 3. astme koliit	Lõpetada alatiseks
Pankreatiit	Pankreatiidi kahtlus	Edasi lükata
	Diagnoositud pankreatiit	Lõpetada alatiseks
Müokardiit	Müokardiidi kahtlus	Edasi lükata
	Diagnoositud müokardiit	Lõpetada alatiseks
Endokrinopaatiad (hüpötüreoidism, hüpertüreoidism, neerupealiste puudulikkus, hüperglükeemia)	3. või 4. astme endokrinopaatiad	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni

Raviga seotud kõrvaltoime	Raskusaste*	Ravi muutmine
Nefriit ja neerufunktsiooni häire	Seerumi kreatiniinisaldus rohkem kui 1,5...6 korda üle ULN	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni
	Seerumi kreatiniinisaldus rohkem kui 6 korda üle ULN	Lõpetada alatiseks
Nahareaktsioonid	3. astme lööve	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni
	4. astme või korduv 3. astme lööve või kinnitatud Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)	Lõpetada alatiseks
Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed (sh müosiit, hüpopituitarism, uveit, raske müasteenia, müasteeniline sündroom, Guillaini-Barré sündroom)	Kõigil järgmistel põhjustel: <ul style="list-style-type: none"> • ülal kirjeldamata, immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 2. või 3. astme kliinilised nähud või sümptomid 	Edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni
	Kõigil järgmistel põhjustel: <ul style="list-style-type: none"> • eluohtlik või 4. astme kõrvaltoime (v.a hormoonasendusraviga kontrollitavad endokrinopaatid) • korduv immuunsüsteemiga seotud 3. astme kõrvaltoime • vajadus manustada prednisooni või samaväärset ravimit 10 mg või rohkem ööpäevas kauem kui 12 nädalat • püsivad 2. või 3. astme immuunvahendatud kõrvaltoimed, mis kestavad 12 nädalat või kauem 	Lõpetada alatiseks

* Toksilisust hinnati USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite versiooni 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4.03*) järgi.

Ravi muutmine Bavencio kasutamisel kombinatsioonis aksitiniibiga

Kui ALAT või ASAT on ≥ 3 korda üle ULN-i, kuid < 5 korda üle ULN-i, või üldbilirubiin on $\geq 1,5$ korda üle ULN-i, kuid < 3 korda üle ULN-i, siis tuleb nii Bavencioga kui ka aksitiniibiga ravi edasi lükata, kuni kõrvaltoimed on leevenenud 0...1. astmeni. Kui need püsivad (üle 5 päeva), tuleb kaaluda ravi kortikosteroidi prednisooniga või mõne samaväärse ravimiga ja seejärel tuleb kaaluda annuste järkjärgulist vähendamist. Pärast kõrvaltoimete leevenemist tuleb kaaluda kas Bavencio või aksitiniibiga ravi uuesti alustamist või nii Bavencio kui ka aksitiniibiga ravi järjestikust uuesti alustamist. Aksitiniibiga ravi uuesti alustamisel tuleb kaaluda annuse vähendamist aksitiniibi ravimiteabe kohaselt.

Kui ALAT või ASAT on ≥ 5 korda üle ULN-i või > 3 korda üle ULN-i ja üldbilirubiin on samaaegselt ≥ 2 korda üle ULN-i või ≥ 3 korda üle ULN-i, tuleb ravi nii Bavencio kui ka aksitiniibiga alatiseks lõpetada ja tuleb kaaluda ravi kortikosteroidiga.

Soovitud aksitiniibi annuse muutmiseks kasutamisel koos Bavencioga

Bavencio manustamisel kombinatsioonis aksitiniibiga lugege aksitiniibi ravimiteabest soovitusi aksitiniibi annuse muutmiseks.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Lapsed

Bavencio ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidele annustamise kohta soovitude andmiseks ei ole piisavalt andmeid.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele annustamise kohta soovitude andmiseks ei ole piisavalt andmeid.

Manustamisviis

Bavencio on ainult intravenoosseks infusiooniks. Seda ei tohi manustada kiire intravenoosse süstena ega boolussüstena.

Bavenciot tuleb lahjendada kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega. Seda manustatakse 60 minuti jooksul intravenoosse infusioonina, kasutades steriilset, mittepürogeenset, valku vähesiduvast materjalist 0,2-mikromeetriste avadega süsteemisest või lisatavat filtrit.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Avelumabi saavatel patsientidel on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis võivad olla rasked (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite, sh pürektsia, külmavärinate, nahaõhetuse, hüpotensiooni, düspnoe, vilistava hingamise, seljavalu, kõhuvalu ja urtikaaria suhtes.

3. või 4. astme infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb infusioon katkestada ja avelumabi manustamine alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

1. astme infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb infusioonikiirust 50% võrra vähendada. Patsientidel, kellel on 2. astme infusiooniga seotud reaktsioonid, tuleb infusioon ajutiselt katkestada, kuni sümptomid leevenevad 1. astmeni või taanduvad. Seejärel tuleb infusiooni alustada uuesti 50% väiksema infusioonikiirusega (vt lõik 4.2).

1. astme või 2. astme infusiooniga seotud reaktsiooni kordumisel võib jätkata patsiendile avelumabi manustamist tingimusel, et teda jälgitakse hoolikalt, pärast asjakohast infusioonikiiruse muutmist ja premedikatsiooni paratsetamooli ja antihistamiiniga (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes esines 98,6%-l (433/439) infusiooniga seotud reaktsioonidega patsientidest esimene infusiooniga seotud reaktsioon esimese 4 infusiooni ajal, neist 2,7%-l (12/439) olid ≥ 3 . astme reaktsioonid. Ülejäänud 1,4% (6/439) patsientidest tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid pärast esimest 4 infusiooni ja kõik need olid 1. või 2. astme reaktsioonid.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Enamik avelumabi immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid olid pöörduvad avelumabiga ravi ajutisel katkestamisel või alatisel lõpetamisel, kortikosteroidide manustamisel ja/või toetava ravi abil.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlustamisel tuleb etioloogia kinnitamiseks või muude põhjuste välistamiseks patsienti põhjalikult hinnata. Kõrvaltoime raskusastmest olenevalt tuleb ravi avelumabiga edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Kui mõne kõrvaltoime ravimiseks kasutatakse kortikosteroide, tuleb leevenemise korral annust vähendada järkjärgult, vähemalt 1 kuu jooksul.

Patsientidel, kelle immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid ei saanud leevendada kortikosteroidide kasutamisega, võib kaaluda muude süsteemsete immunosupressantide kasutamist.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Avelumabiga ravitud patsientidel esines immuunsüsteemiga seotud pneumoniiti. Avelumabi saanud patsientidel on teatatud ühest surmaga lõppenud juhust (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes ja muud põhjused peale immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi tuleb välistada. Arvatav pneumoniit tuleb kinnitada radioloogilise uuringuga.

2. ja raskema astme juhtudel tuleb manustada kortikosteroide (algannus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine).

Immuunsüsteemiga seotud 2. astme pneumoniidi korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata kuni haiguse taandumiseni. Immuunsüsteemiga seotud 3. ja 4. astme või korduva 2. astme pneumoniidi korral tuleb ravi avelumabiga alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Avelumabiga ravitud patsientidel esines immuunsüsteemiga seotud hepatiiti. Avelumabi saanud patsientidel on teatatud kahest surmaga lõppenud juhust (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste ja immuunsüsteemiga seotud hepatiidi sümptomite suhtes ja muud põhjused peale immuunsüsteemiga seotud hepatiidi tuleb välistada.

2. ja raskema astme juhtudel tuleb manustada kortikosteroide (algannus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine).

Immuunsüsteemiga seotud 2. astme hepatiidi korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata kuni haiguse taandumiseni. Immuunsüsteemiga seotud 3. ja 4. astme hepatiidi korral tuleb ravi avelumabiga alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Avelumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud koliidist (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ja muud põhjused peale immuunsüsteemiga seotud koliidi tuleb välistada. 2. ja raskema astme juhtudel tuleb manustada kortikosteroide (algannus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine).

Immuunsüsteemiga seotud 2. või 3. astme koliidi korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata kuni haiguse taandumiseni. Immuunsüsteemiga seotud 4. astme või korduva 3. astme koliidi korral tuleb ravi avelumabiga alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit

Avelumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud pankreatiidist. Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga saanud patsientidel on teatatud kahest surmaga lõppenud juhust (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud pankreatiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Varases staadiumis nõuetekohaste abinõude rakendamiseks tuleb sümptomitega patsientide puhul konsulteerida gastroenteroloogiga ja teha laboratoorsed uuringud (sh piltuuring). Immuunsüsteemiga seotud pankreatiidi korral tuleb manustada kortikosteroide (algannus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine).

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiidi kahtluse korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata. Immuunsüsteemiga seotud pankreatiidi diagnoosi kinnitamise korral tuleb ravi avelumabiga alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit

Avelumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud müokardiidist. Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga saanud patsientidel on teatatud kahest surmaga lõppenud juhust (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida immuunsüsteemiga seotud müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Varases staadiumis nõuetekohaste abinõude rakendamiseks tuleb sümptomitega patsientide puhul konsulteerida kardioloogiga ja teha laboratoorsed uuringud. Immuunsüsteemiga seotud müokardiidi korral tuleb manustada kortikosteroide (algannus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine). Kui pärast 24-tunnist ravi kortikosteroididega paranemist ei ilmne, tuleb kaaluda täiendavat immunosupressiooni (nt mükofenolaat, infliksimab, antitümotsütaarne globuliin).

Immuunsüsteemiga seotud müokardiidi kahtluse korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata. Immuunsüsteemiga seotud müokardiidi diagnoosi kinnitamise korral tuleb ravi avelumabiga alatiseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Avelumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häiretest, immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkusest ja 1. tüüpi suhkurtõvest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida endokrinopaatiate kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. 3. või 4. astme endokrinopaatiate korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata kuni haiguse taandumiseni (vt lõik 4.2).

Kilpnäärme häired (hüpotüreoidism/hüpertüreoidism)

Kilpnäärme häired võivad esineda kogu ravi jooksul (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida kilpnäärme funktsiooni muutuste (ravi alguses, korrapäraselt ravi ajal ja vastavalt näidustusele kliinilise hinnangu kohaselt) ja kilpnäärme häirete kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpotüreoidismi tuleb vajaduse korral ravida asendusraviga ja hüpertüreoidismi kilpnäärme talitlust pärssiva ravimiga.

3. või 4. astme kilpnäärme häirete korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata (vt lõik 4.2).

Neerupealiste puudulikkus

Ravi ajal ja pärast selle lõppu tuleb patsiente jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. 3. või kõrgema astme neerupealiste puudulikkuse korral tuleb manustada kortikosteroide (1...2 mg/kg intravenooset prednisooni või samaväärset suukaudset ravimit ööpäevas), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine, kuni on saavutatud tase ≤ 10 mg/ööpäevas.

3. või 4. astme sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata (vt lõik 4.2).

1. tüüpi suhkurtõbi

Avelumab võib põhjustada 1. tüüpi suhkurtõbe, sh diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia või suhkurtõve muude kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

1. tüüpi suhkurtõve korral tuleb alustada insuliinravi. 3. ja kõrgema astme hüperglükeemiaga patsientidel tuleb ravi avelumabiga edasi lükata ja neile tuleb manustada hüperglükeemiavastast ravimit. Ravi avelumabiga tuleb jätkata siis, kui insuliinasendusravi abil on taastatud metaboolne kontroll.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire

Avelumab võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud nefriiti (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb enne ravi alustamist ja korrapäraselt ravi kestel jälgida seerumi kreatiniinisalduse suurenemise suhtes. ≥ 2 . astme nefriidi korral tuleb manustada kortikosteroide (algannus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine). 2. või 3. astme nefriidi korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata, kuni haigus leeveneb ≤ 1 . astmeni. 4. astme nefriidi korral tuleb ravi avelumabiga alatiseks lõpetada.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Muudest kliiniliselt olulistest immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest teatati alla 1% patsientidest: müosiit, hüpopituitarism, uveiid, raske müasteenia, müasteeniline sündroom ja Guillaini-Barré sündroom (vt lõik 4.8).

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlustamisel tuleb teha nõuetekohane hindamine etioloogia kinnitamiseks või muude põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskusastmest olenevalt tuleb ravi avelumabiga edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Ravi avelumabiga tuleb jätkata siis, kui immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime leeveneb pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist 1. astmeni või taandub. Ravi avelumabiga tuleb alatiseks lõpetada kõigi 3. astme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kordumisel ja kõigi 4. astme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete korral (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus (kombinatsioonis aksitiniibiga)

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines oodatust sagedamini ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist 3. ja 4. astmele võrreldes avelumabi monoterapiaga (vt lõik 4.8).

Võrreldes avelumabi monoterapiat kasutamiselega tuleb patsiente sagedamini jälgida maksafunktsiooni muutuste ja sümptomite suhtes.

2. astme hepatotoksilisuse korral tuleb ravi avelumabiga edasi lükata kuni sümptomite taandumiseni, 3. või 4. astme hepatotoksilisuse korral tuleb ravi alatiseks lõpetada. ≥ 2 . astme episoodide korral tuleb kaaluda ravi kortikosteroididega (vt lõik 4.2).

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivne kesknärvisüsteemi metastaas, aktiivne või anamneesis esinenud autoimmuunhaigus, muud pahaloomulised kasvaja anamneesis viimase 5 aasta jooksul, organi transplantaat, terapeutilist immunosupressiooni nõudnud seisundid või aktiivne HIV-, B- või C-hepatiidi infektsioon.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Avelumabi koostoimeid ei ole uuritud.

Avelumab metaboliseerub peamiselt kataboolsete radade kaudu, seetõttu ei ole avelumabil farmakokineetilisi koostoimeid muude ravimitega eeldatavasti oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada vältida rasestumist avelumabi manustamise ajal ja kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal avelumabiga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast avelumabi viimast annust.

Rasedus

Avelumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Avelumabiga ei ole tehtud reproduktiooniuringud loomadel, kuid tiinuse hiiremudelitel on täheldatud, et PD-L1 signaali blokeerumine häirib tolerantsust loote suhtes, mille tagajärjel sageneb tiinuse katkemine (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad võimalikku riski, et toimemehhanismist lähtuvalt võib avelumabi manustamine raseduse ajal loodet kahjustada, sh suurendada abortide ja surnultsündide arvu.

Teadaolevalt läbivad inimese IgG1 immunoglobuliinid platsentaarbarjääri, mistõttu võib avelumab emalt arenevale lootele üle kanduda. Avelumabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi avelumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas avelumab eritub rinnapiima. Kuna on teada, et anti kehad võivad erituda rinnapiima, ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele.

Võimalike tõsiste kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetavatele imikutele tuleb imetavatele naistele soovitada ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist last rinnaga mitte toita.

Fertiilsus

Avelumabi toime meeste ja naiste fertiilsusele on teadmata.

Kuigi uuringuid avelumabi toime kohta fertiilsusele ei ole tehtud, puudusid 1- ja 3-kuulistest korduvtoksilisuse uuringutes märkimisväärsed toimed emaste ahvide reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Avelumab mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Avelumabi manustamise järgselt on teatatud väsimusest (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb soovitada juhtida autot või käsitseda masinaid ettevaatusega, kuni nad on veendunud, et avelumabil ei ole neile negatiivset toimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Avelumabi seostatakse immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetelega. Enamik neist, sh rasked kõrvaltoimed, taandusid pärast asjakohase ravi alustamist või avelumabiga ravi katkestamist (vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Avelumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (30,0%), iiveldus (23,6%), kõhulahtisus (18,5%), kõhukinnisus (18,41%), söögiisu vähenemine (17,6%), infusiooniga seotud reaktsioonid (15,9%), oksendamine (15,6%) ja kehakaalu vähenemine (14,5%).

Kõige sagedasemad ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid aneemia (5,6%), hüpertensioon (3,9%), hüponatreemia (3,6%), düspnoe (3,5%) ja kõhuvalu (2,6%). Tõsised kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Avelumabi monoterapia ohutust on hinnatud 2082 soliidtuumoriga, sh metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga või paiksest levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes avelumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel (vt tabel 2).

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Kõrvaltoimed on esitatud igas esinemissageduse rühmas tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed avelumabi monoterapiaga ravitud patsientidel

Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Aneemia
Sage	Lümfopeenia, trombotsütopeenia
Aeg-ajalt	Eosinofiilia [§]
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus, ülitundlikkus ravimi suhtes
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, I tüüpi ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	Hüpotüreoidism*, hüpertüreoidism*
Aeg-ajalt	Neerupealiste puudulikkus*, autoimmuunne türeoidiit*, türeoidiit*, autoimmuunne hüpotüreoidism*
Harv	Äge adrenokortikaalne puudulikkus*, hüpopituuitarism*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine
Sage	Hüponatreemia
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia*
Harv	Suhkurtõbi*, 1. tüüpi suhkurtõbi*
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	Raske müasteenia [†] , müasteeniline sündroom [†]
Harv	Guillaini-Barré sündroom*, Milleri-Fisher'i sündroom*
Silma kahjustused	
Harv	Uveiit*
Südame häired	
Harv	Müokardiit*
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon
Aeg-ajalt	Hüpotensioon, nahaõhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Kõha, düspnoe
Sage	Pneumoniit*
Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu
Sage	Suukuivus

Sagedus	Kõrvaltoimed
Aeg-ajalt	Iileus, koliit*
Harv	Pankreatiit*, autoimmuunne koliit*, enterokoliit*, autoimmuunne pankreatiit*, enteriit*, proktiit*
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	Autoimmuunne hepatiit*
Harv	Äge maksapuudulikkus*, maksapuudulikkus*, hepatiit*, hepatotoksilisus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Kihelus*, lööve*, nahakuivus, makulopapuloosne lööve*
Aeg-ajalt	Ekseem, dermatiit, pruriitiline lööve*, psoriaas*, erütem*, erütematoosne lööve*, üldine lööve*, makulaarne lööve*, papuloosne lööve*
Harv	Multiformne erütem*, purpur*, vitiliigo*, üldine kihelus*, eksfoliatiivne dermatiit*, pemfigoid*, psoriasiformne dermatiit*, ravimlööve*, lame lihhen*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Seljavalu, artralgia
Sage	Müalgia
Aeg-ajalt	Müosiit*, reumatoidartriit*
Harv	Artriit*, polüartriit*, oligoartriit*
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus*, nefriit*
Harv	Tubulointerstitsiaalne nefriit*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus, pürektsia, perifeerne ödeem
Sage	Asteenia, külmavärinad, gripilaadne haigus
Harv	Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom*
Uuringud	
Väga sage	Kehakaalu vähenemine
Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*, vere kreatiini fosfokinaasi suurenemine*
Harv	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine*, vaba türoksiini aktiivsuse vähenemine*, kilpnääret stimuleeriva hormooni aktiivsuse suurenemine veres*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Väga sage	Infusiooniga seotud reaktsioonid

* Meditsiinilise hinnangu põhjal immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

† Kõrvaltoimed tekkisid hinnanguliselt 4000-l avelumabi monoterapiat saanud patsiendil, kelle andmeid ei olnud koondanalüüsi kaasatud

§ Reaktsiooni täheldati ainult uuringus EMR100070-003 (B-osa) pärast koondanalüüsi andmete kogumise lõpetamist, seetõttu on esinemissagedus hinnanguline

Neerurakk-kartsinoom

Ohutusprofiili kokkuvõte

Avelumabi ohutust kombinatsioonis aksitiniibiga on hinnatud kahes kliinilises uuringus 489 kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsiendil, kes said 10 mg/kg avelumabi iga 2 nädala järel ja aksitiniibi 5 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Selles patsiendirühmas olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed kõhulahtisus (62,8%), hüpertensioon (49,3%), väsimus (42,9%), iiveldus (33,5%), düsfoonia (32,7%), söögiisu vähenemine (26,0%), hüpotüreoidism (25,2%), kõha (23,7%), peavalu (21,3%), düspnoe (20,9%) ja artralgia (20,9%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on esitatud kahes kliinilises uuringus 489 avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud, kaugelarenenud neerurakk-kartsinoomiga patsiendil teatatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Kõrvaltoimed on esitatud igas esinemissageduse rühmas tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed kliinilises uuringutes B9991002 ja B9991003 avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	Pustuloosne lööve
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Aneemia, trombotsütopeenia
Aeg-ajalt	Lümfopeenia, eosinofiilia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	Hüpotüreoidism
Sage	Hüpertüreoidism, neerupealiste puudulikkus, türeoidiit
Aeg-ajalt	Autoimmuunne türeoidiit, hüpofüsiit
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine
Sage	Hüperglükeemia
Aeg-ajalt	Suhkurtõbi, 1. tüüpi suhkurtõbi
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu, pearinglus
Sage	Perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	raske müasteenia, müasteeniline sündroom
Südame häired	
Aeg-ajalt	Müokardiit
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpertensioon
Sage	Hüpotensioon, nahaõhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Düsfoonia, köha, düspnoe
Sage	Pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu
Sage	Suukuivus, koliit
Aeg-ajalt	Autoimmuunne koliit, autoimmuunne pankreatiit, enterokoliit, iileus, nekrotiseeriv pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Maksafunktsiooni kõrvalekalded
Aeg-ajalt	Hepatiit, maksatoksilisus, immuunsüsteemiga seotud hepatiit, maksafunktsiooni häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve, kihelus
Sage	Pruriitiline lööve, makulopapuloosne lööve, üldine kihelus, aknetaoline dermatiit, erüteem, makulaarne lööve, papuloosne lööve, erütematoosne lööve, dermatiit, ekseem, üldine lööve
Aeg-ajalt	Ravimilööve, multiformne erüteem, psoriaas

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Artralgia, seljavalu, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Äge neerukahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus, külmavärinad, asteenia, pürekxia
Sage	Perifeerne ödeem, gripilaadne haigus
Uuringud	
Väga sage	Kehakaalu vähenemine,alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine
Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, kilpnääret stimuleeriva hormooni aktiivsuse vähenemine veres, transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	Maksafunktsiooni analüüside väärtuste suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Väga sage	Infusiooniga seotud reaktsioonid

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Avelumabi monoterapia puhul põhinevad immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete andmed 2082 patsiendi, sh soliidtuumorite I faasi uuringus EMR100070-001 osalenud 1650 patsiendi, merkelirakk-kartsinoomi uuringus EMR100070-003 osalenud 88 patsiendi ja uroteliaalse kartsinoomi uuringus B9991001 osalenud 344 patsiendi andmetel ning avelumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi andmed põhinevad neerurakk-kartsinoomi uuringutes B9991002 ja B9991003 ravitud 489 patsiendi andmetel (vt lõik 5.1).

Nende kõrvaltoimete ravisuuniseid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Avelumabi monoterapiat saanud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud pneumoniit 1,3% (28/2082) patsientidest. Neist patsientidest ühel (alla 0,1%) lõppes haigus surmaga, ühel (alla 0,1%) patsiendil tekkis immuunsüsteemiga seotud 4. astme pneumoniit ja kuuel (0,3%) patsiendil 3. astme pneumoniit.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 2,5 kuud (vahemik 3 päeva kuni 13,8 kuud). Mediaanne kestus oli 8,1 nädalat (vahemik 4 päeva kuni üle 4,9 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,4% (9/2082) patsientidest. Kõik 28 immuunsüsteemiga seotud pneumoniidiga patsienti said ravi kortikosteroididega ja 21 (75%) patsienti 28-st raviti suures annuses kortikosteroididega mediaanse kestusega 9 päeva (vahemik 1 päev kuni 2,3 kuud). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud pneumoniit taandunud 18 patsiendil (64,3%) 28-st.

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud pneumoniit 0,6% (3/489) patsientidest. Mitte ühelgi neist patsientidest ei tekkinud immuunsüsteemiga seotud \geq 3. astme pneumoniiti.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,7 kuud (vahemik 2,7...8,6 kuud). Mediaanne kestus oli 2,6 kuud (vahemik 3,3 nädalat kuni üle 7,9 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi tõttu ei katkestatud ravi avelumabiga mitte ühelgi patsiendil. Kõiki 3 immuunsüsteemiga seotud pneumoniidiga patsienti raviti suures annuses manustavate

kortikosteroididega mediaanse kestusega 3,3 kuud (vahemik 3 nädalat kuni 22,3 kuud). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud pneumoniit taandunud 2 patsiendil (66,7%) 3-st.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Avelumabi monoterapiat saanud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud hepatiit 1,0% (21/2082) patsientidest. Neist patsientidest kahel (0,1%) lõppes haigus surmaga ja 16 (0,8%) patsiendil esines immuunsüsteemiga seotud 3. astme hepatiit.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,3 kuud (vahemik 9 päeva kuni 14,8 kuud). Mediaanne kestus oli 2,5 kuud (vahemik 1 päev kuni üle 7,4 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiidi tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,6% (13/2082) patsientidest. Kõik 21 immuunsüsteemiga seotud hepatiidiga patsienti said ravi kortikosteroididega ja 20 (95,2%) patsienti 21-st raviti suures annuses manustavate kortikosteroididega mediaanse kestusega 17 päeva (vahemik 1 päev kuni 4,1 kuud). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud hepatiit taandunud 12 patsiendil (57,1%) 21-st.

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud hepatiit 6,3% (31/489) patsientidest. Neist patsientidest 18-1 (3,7%) tekkis 3. astme ja 3-1 (0,6%) 4. astme immuunsüsteemiga seotud hepatiit.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 2,3 kuud (vahemik 2,1 nädalat kuni 14,5 kuud). Mediaanne kestus oli 2,1 nädalat (vahemik 2 päeva kuni 8,9 kuud).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiidi tõttu katkestati ravi avelumabiga 4,7% (23/489) patsientidest. Kõigil 31 immuunsüsteemiga seotud hepatiidiga patsiendil raviti hepatiiti, neist 30 patsienti (96,8%) said ravi kortikosteroididega ja üks patsient mittesteroidse immunosupressandiga. Kahtekümmend kaheksat patsienti (90,3%) 31-st raviti suures annuses manustavate kortikosteroididega mediaanse kestusega 2,4 nädalat (vahemik 1 päev kuni 10,2 kuud). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud hepatiit taandunud 27 patsiendil (87,1%) 31-st.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Avelumabi monoterapiat saanud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud koliit 1,5% (31/2082) patsientidest. Neist patsientidest oli 10-1 (0,45%) immuunsüsteemiga seotud 3. astme koliit.

Immuunsüsteemiga seotud koliidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 2,0 kuud (vahemik 2 päeva kuni 11,5 kuud). Mediaanne kestus oli 5,9 nädalat (vahemik 1 päev kuni üle 14 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud koliidi tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,5% (11/2082) patsientidest. Kõik 31 immuunsüsteemiga seotud koliidiga patsienti said ravi kortikosteroididega ja 19 (61,3%) patsienti 31-st raviti suures annuses kortikosteroididega mediaanse kestusega 19 päeva (vahemik 1 päev kuni 2,3 kuud). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud hepatiit taandunud 22 patsiendil (71%) 31-st.

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud koliit 2,7% (13/489) patsientidest. Neist patsientidest 9-1 (1,8%) tekkis 3. astme immuunsüsteemiga seotud koliit.

Immuunsüsteemiga seotud koliidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 5,1 kuud (vahemik 2,3 nädalat kuni 14 kuud). Mediaanne kestus oli 1,6 nädalat (vahemik 1 päev kuni 9 kuud).

Immuunsüsteemiga seotud koliidi tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,4% (2/489) patsientidest. Kõiki 13 immuunsüsteemiga seotud koliidiga patsienti raviti kortikosteroididega ja 12 patsienti (92,3%) 13-st raviti suures annuses manustavate kortikosteroididega mediaanse kestusega 2,3 nädalat (vahemik 5 päeva kuni 4,6 kuud). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud koliit taandunud 10 patsiendil (76,9%) 13-st.

Immuunsüsteemiga seotud pankreatiit

Kõigis erinevate tuumoritüüpide kliinilistes uuringutes esines immuunsüsteemiga seotud pankreatiiti avelumabi monoterapiat saanud patsientidel alla 1% (1/4000) patsientidest ja avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel 0,6% (3/489) patsientidest, sh 2 patsiendil (0,4%), kes surid.

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit

Kõigis erinevate tuumoritüüpide kliinilistes uuringutes esines immuunsüsteemiga seotud müokardiiti avelumabi monoterapiat saanud patsientidel alla 1% (5/4000) patsientidest ja avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel 0,6% (3/489) patsientidest, sh 2 patsiendil (0,4%), kes surid.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Kilpnäärme häired

Avelumabi monoterapiat saanud patsientidel tekkisid 6,7% (140/2082) patsientidest immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häired, neist 127-l (6,1%) hüpötüreoidism, 23-l (1,1%) hüpertüreoidism ja 7-l (0,3%) türeoidiit. Neist patsientidest 4-l (0,2%) olid immuunsüsteemiga seotud 3. astme kilpnäärme häired.

Immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häirete avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 2,8 kuud (vahemik 2 nädalat kuni 12,8 kuud). Mediaanset kestust ei saanud hinnata (vahemik 3 päeva kuni üle 27,6 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häirete tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,2% (4/2082) patsientidest. Andmete kogumise lõppemisel olid immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häired taandunud 14 patsiendil (10%) 140-st.

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel tekkisid immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häired 24,7% (121/489) patsientidest, neist 111-l (22,7%) hüpötüreoidism, 17-l (3,5%) hüpertüreoidism ja 7-l (1,4%) türeoidiit. Neist patsientidest 2-l (0,4%) olid 3. astme immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häired.

Kilpnäärme häirete avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 2,8 kuud (vahemik 3,6 nädalat kuni 19,3 kuud). Mediaanset kestust ei saanud hinnata (vahemik 8 päeva kuni üle 23,9 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häirete tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,2% (1/489) patsientidest. Andmete kogumise lõppemisel olid immuunsüsteemiga seotud kilpnäärme häired taandunud 15 patsiendil (12,4%) 121-st.

Neerupealiste puudulikkus

Avelumabi monoterapiat saanud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkus 0,5% (11/2082) patsientidest. Neist patsientidest ühel (alla 0,1%) oli 3. astme immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkus.

Immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkuse avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,3 kuud (vahemik 1 päev kuni 7,6 kuud). Mediaanset kestust ei saanud hinnata (vahemik 2 päeva kuni üle 10,4 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkuse tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,1% (2/2082) patsientidest. Kõik 11 immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkusega patsienti said ravi kortikosteroididega ja 5 (45,5%) patsienti 11-st raviti suures annuses süsteemsete kortikosteroididega (≥ 40 mg prednisooni või samaväärset ravimit) mediaanse kestusega 2 päeva (vahemik 1 päev kuni 24 päeva). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkus taandunud 3 (27,3%) patsiendil.

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel tekkis immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkus 1,8% (9/489) patsientidest. Neist patsientidest 2-l (0,4%) oli 3. astme immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkus.

Immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkuse avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 5,5 kuud (vahemik 3,6 nädalat kuni 8,7 kuud). Mediaanne kestus oli 2,8 kuud (vahemik 3 päeva kuni üle 15,5 kuu).

Immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkuse tõttu ei katkestatud ravi avelumabiga mitte ühelgi patsiendil. Kaheksat immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkusega patsienti (88,9%) raviti kortikosteroididega ja 2 patsienti (25%) 8-st raviti suures annuses manustavate kortikosteroididega (≥ 40 mg prednisooni või samaväärset ravimit) mediaanse kestusega 8 päeva (vahemik 5...11 päeva). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud neerupealiste puudulikkus taandunud 4 patsiendil (44,4%) 9-st.

1. tüüpi suhkurtõbi

Avelumabi monoterapiat saanud patsientidel esines alternatiivse etioloogiaga 1. tüüpi suhkurtõbi 0,2% (5/2082) patsientidest. Kõigil 5 patsiendil tekkis 3. astme 1. tüüpi suhkurtõbi.

1. tüüpi suhkurtõve avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 3,3 kuud (vahemik 1 päev...18,7 kuud). Mediaanset kestust ei saanud hinnata (vahemik 14 päeva kuni üle 4,8 kuu).

1. tüüpi suhkurtõve tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,1% (2/2082) patsientidest. Andmete kogumise lõppemisel oli 1. tüüpi suhkurtõbi taandunud 2 (40%) patsiendil.

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines alternatiivse etioloogiaga 1. tüüpi suhkurtõbi 1,0% (5/489) patsientidest. Neist patsientidest ühel (0,2%) oli 3. astme alternatiivse etioloogiaga 1. tüüpi suhkurtõbi.

1. tüüpi suhkurtõve avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 1,9 kuud (vahemik 1,1...7,3 kuud).

1. tüüpi suhkurtõve tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,2% (1/489) patsientidest. Kõiki viit 1. tüüpi suhkurtõvega patsienti raviti insuliiniga. Andmete kogumise lõppemisel ei olnud 1. tüüpi suhkurtõbi taandunud ühelgi patsiendil.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire

Avelumabi monoterapiat saanud patsientidel esines 0,3% (7/2082) patsientidest immuunsüsteemiga seotud nefriit. Ühel (alla 0,1%) patsiendil oli immuunsüsteemiga seotud 3. astme nefriit.

Immuunsüsteemiga seotud nefriidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 2,4 kuud (vahemik 7,1 nädalat...21,9 kuud). Mediaanne kestus oli 6,1 kuud (vahemik 9 päeva...6,1 kuud).

Immuunsüsteemiga seotud nefriidi tõttu katkestati ravi avelumabiga 0,2% (4/2082) patsientidest. Kõiki 7 immuunsüsteemiga seotud nefriidiga patsienti raviti kortikosteroididega. 6 (85,7%) patsienti 7-st immuunsüsteemiga seotud nefriidiga patsiendist raviti suures annuses kortikosteroididega, ravi mediaanne kestus oli 2,5 nädalat (vahemik 6 päeva...2,8 kuud). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud nefriit taandunud 4 (57,1%) patsiendil.

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines immuunsüsteemiga seotud nefriit 0,4% (2/489) patsientidest. Neist patsientidest kahel (0,4%) oli 3. astme immuunsüsteemiga seotud nefriit.

Immuunsüsteemiga seotud nefriidi avaldumiseni kulunud mediaanne aeg oli 1,2 kuud (vahemik 2,9 nädalat kuni 1,8 kuud). Mediaanne kestus oli 1,3 nädalat (vahemik üle 4 päeva kuni 1,3 nädalat).

Immuunsüsteemiga seotud nefriidi tõttu ei katkestatud ravi avelumabiga mitte ühelgi patsiendil. Mõlemat immuunsüsteemiga seotud nefriidiga patsienti raviti suures annuses manustavate kortikosteroididega mediaanse kestusega 1,1 nädalat (vahemik 3 päeva...1,9 nädalat). Andmete kogumise lõppemisel oli immuunsüsteemiga seotud nefriit taandunud 1 patsiendil (50%) 2-st.

Hepatotoksilisus (kombinatsioonis aksitiniibiga)

Avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel teatati ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisest 3. ja 4. astmeni vastavalt 9% ja 7% patsientidest.

Patsientidel, kellel oli ALAT ≥ 3 korda üle ULN-i (2...4. aste, n = 82), taandus ALAT-i aktiivsus 0...1 astmele 92% patsientidest.

73 patsiendist, kes hakkasid uuesti saama kas avelumabi (59%) või aksitiniibi (85%) monoterapiat või mõlemat ravimit (55%), ei suurenenud ALAT-i aktiivsus ≥ 3 korda üle ULN-i 66% patsientidest.

Immunogeensus

1738 patsiendist, keda raviti avelumabi 10 mg/kg intravenoosse infusiooniga iga 2 nädala järel, oli 1627 patsienti hinnatavad ravist tingitud ravimivastaste antikehade suhtes. Neist 96-l (5,9%) oli analüüsitulemus positiivne. Ravimivastaste antikehade suhtes positiivsetel patsientidel võib suurene da infusiooniga seotud reaktsioonide risk (vastavalt ligikaudu 40% patsientidest, kes on kunagi olnud positiivsed ravimivastaste antikehade suhtes, ja 25% patsientidest, kes ei ole kunagi olnud positiivsed ravimivastaste antikehade suhtes).

Uroteliaalse kartsinoomiga patsiente hõlmanud uuringus B9991001 kasutati avelumabi monoterapiat saavatel patsientidel ravist tingitud ravimivastaste antikehade hindamiseks tundlikumat ravimivastaste antikehade analüüsi. Neist 344 patsiendist, kes said lisaks parimale toetavale ravile (*best supportive care*, BSC) avelumabi 10 mg/kg intravenoosse infusioonina iga 2 nädala järel, hinnati 325 patsienti ravist tingitud ravimivastaste antikehade suhtes ja 62 (19,1%) patsiendi analüüsitulemus oli positiivne.

Neerurakk-kartsinoomiga patsiente hõlmanud uuringus B9991002 ja uuringus B9991003 kasutati samuti tundlikumat ravimivastaste antikehade analüüsi. 480 patsiendist, keda raviti avelumabi 10 mg/kg intravenoosse infusiooniga iga 2 nädala järel kombinatsioonis aksitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas ja kellel tehti vähemalt ühel juhul kindlaks ravimivastased antikehad mis tahes ajapunktis, olid 453 patsienti hinnatavad ravist tingitud ravimivastaste antikehade suhtes. Neist 66-l (14,6%) oli analüüsitulemus positiivne.

Kokkuvõttes puudusid tõendid farmakokineetika profiili muutumise, infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse suurenemise või toime kohta efektiivsusele avelumabivastaste antikehade tekkimise korral. Neutraliseerivate antikehade mõju ei ole teada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kolmel patsiendil teatati üleannustamisest avelumabi soovitatavast annusest 5...10% suurema annusega. Patsientidel puudusid sümptomid, nad ei vajanud mingit ravi üleannustamise vastu ja jätkasid ravi avelumabiga.

Üleannustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Ravi on suunatud sümptomite ohjamisele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC31.

Toimemehhanism

Avelumab on inimese immunoglobuliini G1 (IgG1) monoklonaalne antikeha, mis on suunatud programmeeritud rakusurma ligand-1 (*programmed death ligand 1*, PD-L1) vastu. Avelumab seondub PD-L1-ga ja blokeerib PD-L1 ja programmeeritud rakusurm-1 (*programmed death 1*, PD-1) ja B7.1 retseptorite omavahelisi interaktsioone. See kõrvaldab PD-L1 supresseeriva toime tsütotoksilistele CD8⁺ T-rakkudele, mille tulemusena taastub T-rakkude kasvajakvastane toime. Avelumab indutseerib ka loomulike tapjarakkude (*natural killer*, NK) vahendatud otsest kasvajakrakkude lagundamist antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse kaudu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Merkelirakk-kartsinoom (uuring EMR100070-003)

Avelumabi efektiivsust ja ohutust uuriti ühe ravirühmaga mitmekeskuselises uuringus EMR100070-003. A-osa viidi läbi histoloogiliselt kinnitatud metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga, pikema kui 3-kuulise oodatava elulemusega patsientidel, kelle haigus oli süvenenud kaugmetastaatilise haiguse keemiaravi ajal või pärast seda. B-osa hõlmas histoloogiliselt kinnitatud metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga, metastaatilises staadiumis varem süsteemset ravi mittesaanud patsiente.

Välja arvati patsiendid, kellel olid aktiivsed või anamneesis esinenud kesknärvisüsteemi metastaasid, aktiivne või anamneesis esinenud autoimmuunhaigus, muud pahaloomulised kasvajak anamneesis viimase 5 aasta jooksul, organi transplantatsioon, terapeutilist immunosupressiooni nõudnud seisundid või aktiivne HIV-, B- või C-hepatiidi infektsioon.

Patsiendid said avelumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Ravi võisid jätkata patsiendid, kelle haiguse radioloogilist progressiooni ei seostatud olulise kliinilise süvenemisega, st puudusid uued või süvenevad sümptomid, üle kahe nädala kestvad sooritusvõime muutused ja vajadus kasutada päästvat ravi.

Sõltumatu Tulemusnäitajate Hindamiskomitee (*Independent Endpoint Review Committee*, IERC) hindas tuumorite ravivastuseid iga 6 nädala järel soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versiooni 1.1 alusel.

Uuringu 003 A-osa – varem ravi saanud patsiendid

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitatud parim üldine ravivastus, teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muuhulgas ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus.

Efektiivsust analüüsiti kõigil 88 patsiendil pärast vähemalt 36 kuud kestnud jälgimisperioodi. Patsientidele manustatud avelumabi annuste mediaan oli 7 (vahemik 1...95 annust) ja ravi kestuse mediaan oli 17 nädalat (vahemik 2...208 nädalat).

65 patsienti (74%) 88-st olid meessoost, vanuse mediaan oli 73 aastat (vahemik 33...88 aastat), 81 (92%) patsienti olid valgenahalised ja 49 (56%) patsiendil ning 39 (44%) patsiendil oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor vastavalt 0 või 1.

Kokku teatati, et 52 (59%) patsienti olid saanud varem vähivastast ravi merkelirakk-kartsinoomi vastu 1 kord, 26 (30%) olid saanud varem ravi 2 korda ja 10 (11%) olid saanud varem ravi 3 või rohkem korda. Neljakümne seitsmel (53%) patsiendil olid vistseraalsed metastaasid.

Tabelis 4 on esitatud kokkuvõtte efektiivsuse tulemusnäitajatest soovitatavas annuses avelumabi saanud patsientidel tehtud uuringu EMR100070-003 (A-osa) ja vähemalt 36 kuud kestnud jälgimisperioodi andmete põhjal. Üldist elulemust hinnati vähemalt 44 kuud kestnud jälgimisperioodi andmete analüüsimisel. OS-i mediaan oli 12,6 kuud (95% CI 7,5; 17,1).

Tabel 4. Ravivastus uuringus EMR100070-003 (A-osa) osalenud metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga patsientidel, kes said avelumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel*

Tulemusnäitajad (A-osa) (RECIST v1.1, IERC põhjal)	Tulemused (N=88)
Objektiivne ravivastuse määr (ORR) Ravivastuse määr, CR + PR** n (%) (95% CI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Kinnitatud parim üldine ravivastus (BOR) Täielik ravivastus (CR)** n (%) Osaline ravivastus (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Ravivastuse kestus (DOR)^a Mediaan, kuudes (95% CI) Minimaalne, maksimaalne (kuudes) ≥ 6 kuud K-M järgi, (95% CI) ≥ 12 kuud K-M järgi, (95% CI) ≥ 24 kuud K-M järgi, (95% CI) ≥ 36 kuud K-M järgi, (95% CI)	40,5 (18, ei ole hinnatav) 2,8; 41,5+ 93% (75, 98) 71% (51, 85) 67% (47, 82) 52% (26, 73)
Progressioonivaba elulemus (PFS) PFS mediaan, kuudes (95% CI) PFS määr 6. kuul K-M järgi, (95% CI) PFS määr 12. kuul K-M järgi, (95% CI) PFS määr 24. kuul K-M järgi, (95% CI) PFS-i määr 36. kuul K-M järgi, (95% CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29, 50) 29% (19, 39) 26% (17, 36) 21% (12, 32)

CI: usaldusvahemik, RECIST: soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), IERC: Sõltumatu Tulemusnäitajate Hindamiskomitee (*Independent Endpoint Review Committee*), K-M: Kaplan-Meier; + tähistab tsenseeritud väärtusi

* Efektiivsuse tulemusnäitajad vähemalt 36 kuud kestnud jälgimisperioodi andmete põhjal (andmete kogumise lõpetamise kuupäev: 14. september 2018)

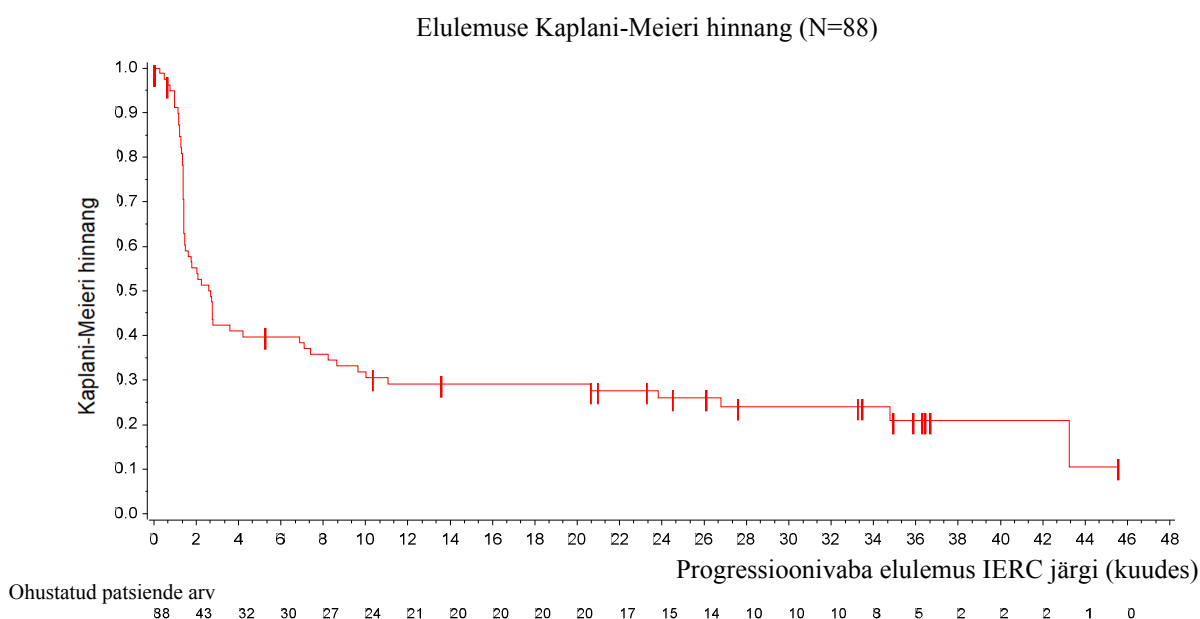
** CR või PR kinnitati järgnenud tuumori hindamisel

^a Kinnitatud ravivastusega (CR või PR) patsientide arvu põhjal

Mediaanne aeg ravivastuseni oli 6 nädalat (vahemik 6...36 nädalat) pärast avelumabi esimest annust. Kakskümmend kaks 29-st (76%) ravivastusega patsiendist saavutasid ravivastuse 7 nädala jooksul pärast avelumabi esimest annust.

Joonisel 1 on esitatud 88 metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga patsiendi (A-osa) progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri hinnang.

Joonis 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri hinnang (RECIST v1.1, IERC põhjal) (A-osa, minimaalne jälgimisperiod 36 kuud)



Tuumoriproove hinnati PD-L1 tuumoriraku ekspressiooni ja Merkeli raku polüoomviiruse suhtes uurimusliku immuunhistokeemia analüüsiga. Tabelis 5 on esitatud kokkuvõtte objektiivse ravivastuse määradest PD-L1 ekspressiooni ja Merkeli raku polüoomviiruse esinemise järgi merkelirakk-kartsinoomiga patsientidel uuringus EMR100070-003 (A-osa).

Tabel 5. Objektiivse ravivastuse määrad PD-L1 ekspressiooni ja Merkeli raku polüoomviiruse esinemise järgi metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga patsientidel uuringus EMR100070-003 (A-osa)

	Avelumab ORR (95% CI)*
PD-L1 ekspressioon andmete kogumise lõpetamisel \geq 1%	N=74 ^a
Positiivne (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negatiivne (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
IHC-MCV esinemine tuumoris	N=77 ^b
Positiivne (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negatiivne (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: immuunhistokeemia analüüs; MCV: Merkeli raku polüoomviirus; ORR: objektiivne ravivastuse määr

* ORR (andmete kogumise lõpetamise kuupäev: 14. september 2018)

^a Põhineb PD-L1 suhtes hinnatavate patsientide andmetel

^b Põhineb immuunhistokeemia analüüsiga Merkeli raku polüoomviiruse suhtes hinnatavate patsientide andmetel

Uuringu 003 B-osa – metastaatilises staadiumis varem süsteemset ravi mittesaanud patsiendid

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli püsiv ravivastus, mida määratleti kui objektiivset ravivastust (täielik ravivastus (CR) või osaline ravivastus (PR)) kestusega vähemalt 6 kuud; teised tulemusnäitajad olid muuhulgas kinnitatud parim üldine ravivastus, ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus.

B-osa esmane analüüs hõlmas 116 patsienti, kes said vähemalt ühe annuse avelumabi ja olid andmete kogumise lõpetamise hetkeks läbinud vähemalt 15-kuulise jälgimisperiodi (andmete kogumise lõpetamise kuupäev: 02. mai 2019).

116 patsiendist 81 (70%) olid meessoost, vanuse mediaan oli 74 aastat (vahemik 41...93 aastat), 75 (65%) patsienti olid valgenahalised ning 72 (62%) patsiendil ja 44 (38%) patsiendil oli ECOG sooritusvõime skoor vastavalt 0 ja 1.

Tabelis 6 on esitatud kokkuvõtte efektiivsuse tulemusnäitajate esmasest analüüsist, sh hinnangulised 24 kuu DOR ja PFS määrad Kaplani-Meieri järgi, soovitatavas annuses avelumabi saanud patsientidel uuringu EMR100070-003 B-osas.

Tabel 6. Ravivastuse esmane analüüs uuringus EMR100070-003 (B-osa) osalenud metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga patsientidel, kes said avelumabi annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel*

Efektiivsuse tulemusnäitajad (B-osa) (RECIST v1.1, IERC põhjal)	Tulemused (N=116)
Püsiv ravivastus ≥ 6 kuud (95% CI)	30,2% (22,0; 39,4)
Objektiivne ravivastuse määr (ORR) Ravivastuse määr, CR+PR** n (%) (95% CI)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Kinnitatud parim üldine ravivastus (BOR) Täielik ravivastus (CR)** n (%) Osaline ravivastus (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Ravivastuse kestus (DOR)^a Mediaan, kuudes (95% CI) Minimaalne, maksimaalne (kuudes) ≥ 3 kuud K-M järgi, (95% CI) ≥ 6 kuud K-M järgi, (95% CI) ≥ 12 kuud K-M järgi, (95% CI) ≥ 18 kuud K-M järgi, (95% CI) ≥ 24 kuud K-M järgi, (95% CI)	18,2 (11,3; ei ole hinnatav) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
Progressioonivaba elulemus (PFS) PFS mediaan, kuudes (95% CI) PFS määr 3. kuul K-M järgi, (95% CI) PFS määr 6. kuul K-M järgi, (95% CI) PFS määr 12. kuul K-M järgi, (95% CI) PFS määr 24. kuul K-M järgi, (95% CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

CI: usaldusvahemik; RECIST: soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); IERC: Sõltumatu Tulemusnäitajate Hindamiskomitee (*Independent Endpoint Review Committee*); K-M: Kaplan-Meier

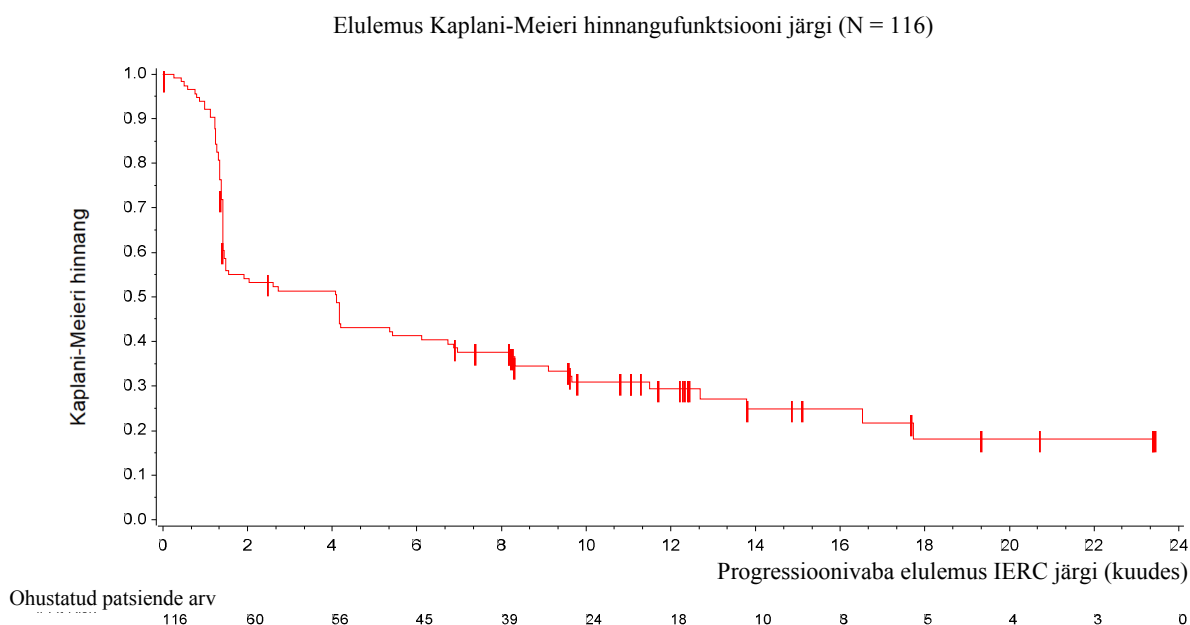
* Efektiivsuse andmed, jälgimisperiodid vähemalt 15 kuud (andmete kogumise lõpetamise kuupäev: 02. mai 2019)

** CR või PR kinnitati järgnenud tuumori hindamisel

^a Kinnitatud ravivastusega (CR või PR) patsientide arvu põhjal

Joonisel 2 on esitatud progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri hinnang B-osasse (jälgimisperiodid vähemalt 15 kuud) kaasatud, esmasest analüüsist osalenud 116 patsiendi kohta.

Joonis 2. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri hinnang RECIST v1.1, IERC põhjal (B-osa, N=116)



Tuumoriproove hinnati PD-L1 tuumoriraku ekspressiooni ja Merkeli raku polüoomviiruse suhtes uurimusliku immuunhistokeemia analüüsiga. Tabelis 7 on esitatud kokkuvõtte objektiivse ravivastuse määradest PD-L1 ekspressiooni ja Merkeli raku polüoomviiruse esinemise järgi metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga patsientidel uuringus EMR100070-003 (B-osa).

Tabel 7. Objektiivse ravivastuse määrad PD-L1 ekspressiooni ja Merkeli raku polüoomviiruse esinemise järgi metastaatilise merkelirakk-kartsinoomiga patsientidel uuringus EMR100070-003 (B-osa)

	Avelumab ORR (95% CI)*
PD-L1 ekspressioon andmete kogumise lõpetamisel $\geq 1\%$	N = 108 ^a
Positiivne (n = 21)	61,9% (38,4; 81,9)
Negatiivne (n = 87)	33,3% (23,6; 44,3)
IHC-MCV tuumori analüüs	N = 107 ^b
Positiivne (n = 70)	34,3% (23,3; 46,6)
Negatiivne (n = 37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: immuunhistokeemia analüüs; MCV: Merkeli raku polüoomviirus; ORR: objektiivne ravivastuse määr

* ORR (andmete kogumise lõpetamise kuupäev: 02. mai 2019)

^a Põhineb PD-L1 suhtes hinnatavate patsientide andmetel

^b Põhineb immuunhistokeemia analüüsiga Merkeli raku polüoomviiruse suhtes hinnatavate patsientide andmetel

Paikselt levinud või metastaatiline uroteliaalne kartsinoom (uuring B9991001)

Avelumabi efektiivsust ja ohutust näidati randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus B9991001 700 mitteopereeritava, paikselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsiendil, kellel haigus ei olnud progresseerunud esmavalikuna kasutatava plaatinapõhise induktsioonkeemiaravi 4...6 tsükliga. Uuringust jäeti välja autoimmuunhaigusega või immunosupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid.

Randomiseerimine stratifitseeriti parima keemiaravile saavutatud ravivastuse (CR/PR või stabiilne haigusseisund [*stable disease*, SD]) ja metastaasi asukoha (vistseraalne või mittevistseraalne) alusel esmavaliku induktsioonravi alustamise ajal. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama kas avelumabi 10 mg/kg intravenoosse infusioonina iga 2 nädala järel koos parima toetava raviga (BSC) või ainult BSC-d.

Avelumabi lubati manustada pärast haiguse progresseerumist (määratletuna soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (RECIST) versiooni 1.1 järgi) sõltumatu pimendatud tsentraalne hindamiskomisjon (*blinded independent central review*, BICR) kohaselt tingimusel, et patsient oli kliiniliselt stabiilne ja ravi oli uuringuarsti seisukohast patsiendile kliiniliselt kasulik. Tuumori seisundit hinnati ravigeelselt, 8 nädalat pärast randomiseerimist, seejärel kuni 12 kuu jooksul pärast randomiseerimist iga 8 nädala järel ja siis iga 12 nädala järel kuni haiguse dokumenteeritud kinnitatud progresseerumiseni BICR-i hinnangu järgi RECIST v 1.1 alusel.

Demograafilised ja uuringueelsed näitajad olid avelumabi koos BSC-ga ja ainult BSC-d saanud ravirühmades üldiselt hästi tasakaalus. Uuringueelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 69 aastat (vahemik 32...90), 66% patsientidest olid 65-aastased või vanemad, 77% olid meessoost, 67% olid valgenahalised ja mõlemas rühmas oli ECOG-i sooritusvõime skoor 0 (61%) või 1 (39%).

56% patsientidest said esmavaliku induktsioonkeemiaraviks tsisplatiini pluss gemtsitabiini, 38% said karboplatiini pluss gemtsitabiini ja 6% said tsisplatiini pluss gemtsitabiini ja karboplatiini pluss gemtsitabiini (st need patsiendid said igat kombinatsiooni vähemalt ühe tsükli). Parim ravivastus esmavaliku induktsioonkeemiaravile oli CR või PR (72%) või SD (28%). Enne keemiaravi olid metastaaside asukohad vistseraalsed (55%) või mittevistseraalsed (45%). Kasvajarakud olid PD-L1-positiivsed 51% patsientidest. Pärast ravi lõpetamist said 6% avelumabi pluss BSC-d saava rühma patsientidest ja 44% ainult BSC-d saava rühma patsientidest veel üht PD-1/PD-L1 kontrollpunkti inhibiitorit.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) kõigi randomiseeritud patsientide hulgas ja nende patsientide hulgas, kelle kasvajarakud olid PD-L1-positiivsed. Täiendav efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) BICR-i hinnangu kohaselt RECIST v 1.1 järgi. Efektiivsuse tulemusnäitajaid hinnati alates randomiseerimisest kuni plaatinapõhise induktsioonkeemiaravi 4...6 tsükli läbimiseni.

Kasvajarakke hinnati PD-L1 suhtes Ventana PD-L1 (SP263) analüüsiga. Kasvajarakud olid PD-L1-positiivsed juhul, kui $\geq 25\%$ kasvajarakkudest värvusid PD-L1 suhtes positiivselt või $\geq 25\%$ immuunrakkudest värvusid PD-L1 suhtes positiivselt, juhul kui $> 1\%$ tuumori piirkonnast sisaldas immuunrakke, või 100% immuunrakkudest värvusid PD-L1 suhtes positiivselt, juhul kui = 1% tuumori piirkonnast sisaldas immuunrakke.

Planeeritud vaheanalüüsi kohaselt (andmete kogumise lõppkuupäev 21. oktoober 2019) saavutati uuringus B9991001 esmane OS-i tulemusnäitaja mõlemas esmase tulemusnäitaja valimis: kõigi randomiseeritud patsientide hulgas oli OS-i mediaan avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas 21,4 kuud (95% CI: 18,9; 26,1; riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 0,69; 95% CI: 0,556; 0,863) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli OS-i mediaan 14,3 kuud (95% CI: 12,9; 17,8). Nende patsientide hulgas, kelle kasvajarakud olid PD-L1-positiivsed, avelumabi + BSC-d saanud ravirühmas OS-i mediaani ei saavutatud (95% CI: 20,3; ei saavutatud; HR 0,56; 95% CI: 0,404; 0,787) ja ainult BSC-d saanud ravirühmas oli OS-i mediaan 17,1 kuud (95% CI: 13,5; 23,7). OS-i uuendatud tulemused andmete kogumise lõppkuupäevaga 19. jaanuar 2020 ja andmed PFS-i kohta andmete kogumise lõppkuupäevaga 21. oktoober 2019 on esitatud allpool tabelis 8 ning joonisel 3 ja joonisel 4.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemused PD-L1 ekspressiooni järgi uuringus B9991001

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Avelumab pluss BSC (N = 350)	BSC (N = 350)	Avelumab pluss BSC (N = 189)	BSC (N = 169)	Avelumab pluss BSC (N = 139)	BSC (N = 131)
	Kõik randomiseeritud patsiendid		PD-L1-positiivsed kasvajakud		PD-L1-negatiivsed kasvajakud ^c	
Üldine elulemus (OS)^a						
Juhte (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediaan kuudes (95% CI)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	NE (20,6; NE)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
2-poolne p-väärtus ^d	0,0008		0,0019		-	
Progressioonivaba elulemus (PFS)^{b, e, f}						
Juhte (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediaan kuudes (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)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
2-poolne p-väärtus ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: usaldusvahemik; K-M: Kaplan-Meier, NE: ei saa hinnata (*not estimable*)

Märkus. 72 patsiendil (22 patsienti avelumabi pluss BSC rühmas ja 50 patsienti ainult BSC rühmas) oli tuumor, mille PD-L1 ekspressioon oli teadmata

^a OS-i andmete kogumise lõpetamise kuupäev 19. jaanuar 2020

^b PFS-i andmete kogumise lõpetamise kuupäev 21. oktoober 2019

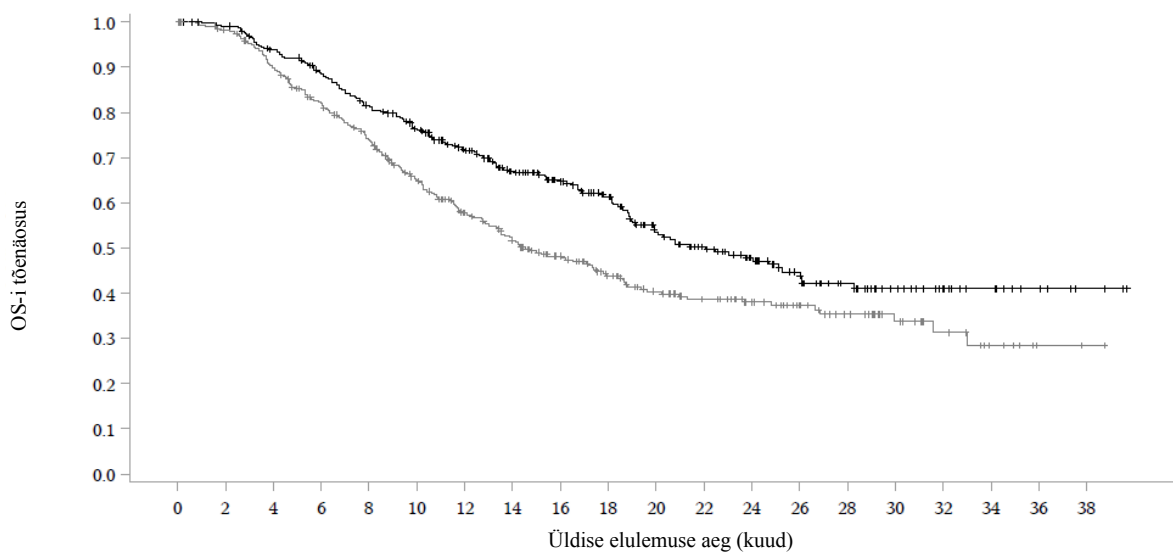
^c PD-L1-negatiivse analüüsitulemusega populatsiooni andmete analüüs oli esialgne ja vormikohast testi ei tehtud

^d p-väärtus põhines stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

^e Põhines BICR-i hinnangul RECIST v 1.1 järgi

^f PFS tsenseerimise põhjused järgivad hierarhiat sekventsiaalselt: ebapiisav uuringueelne hindamine, uue vähivastase ravi alustamine, juht pärast kahte või enamat puuduvat hindamist, nõusoleku tagasivõtmine, patsient ei osale järelkontrollis, tuumori ebapiisav hindamine pärast uuringus osalemise alustamist, jätkab osalemist ilma ühegi juhu esinemiseta

Joonis 3. Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri hinnang PD-L1 ekspressiooni järgi (andmete kogumise lõpetamise kuupäev 19. jaanuar 2020) – täieliku andmekogumi analüüs

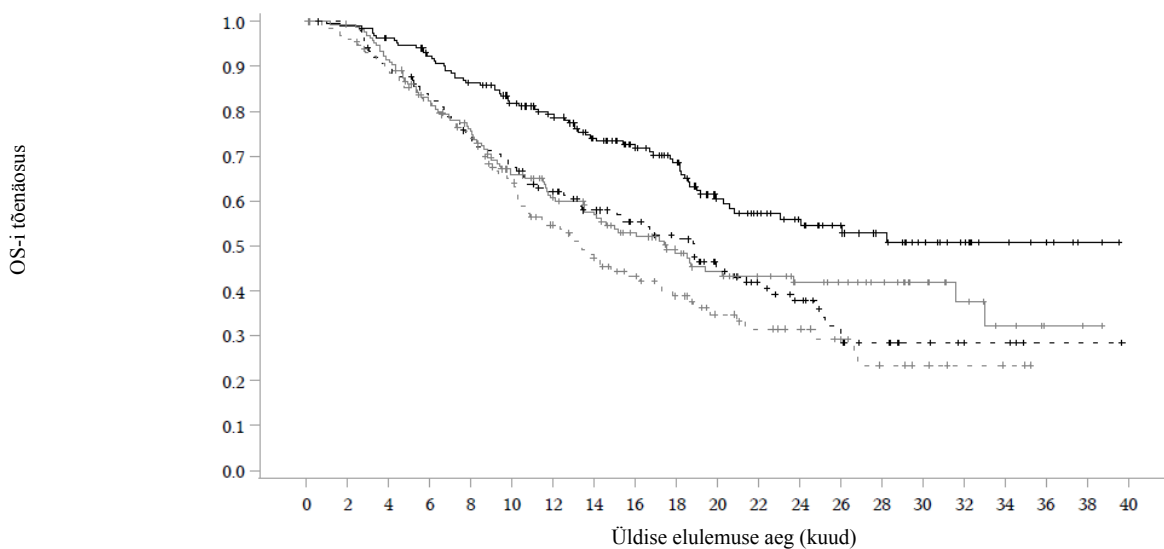


Ohustatud patsientide arv

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

—+— Avelumab+BSC - - - BSC

(A): kõik randomiseeritud patsiendid



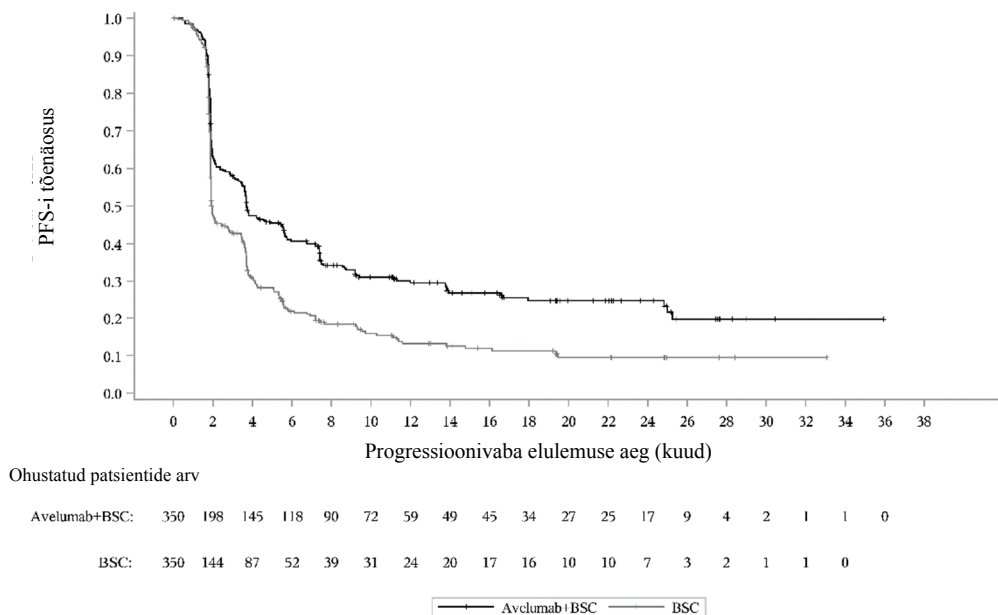
Ohustatud patsientide arv

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

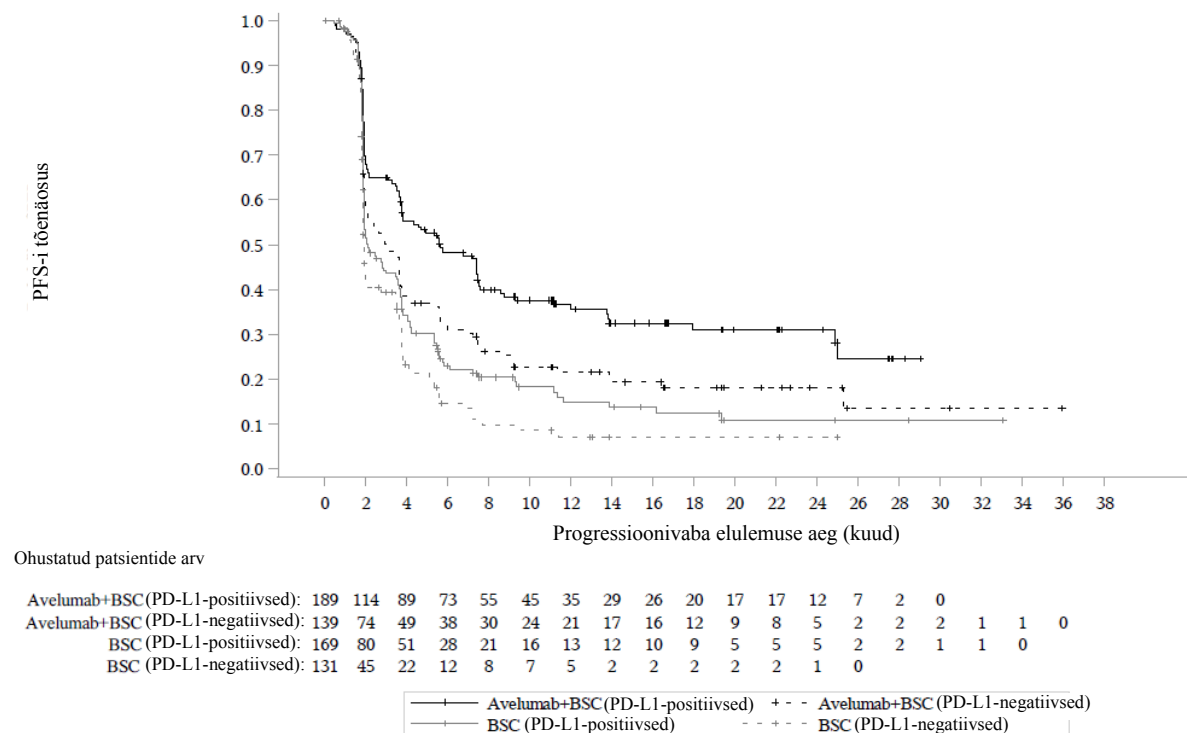
—+— Avelumab+BSC (PD-L1-positiivsed) + - - Avelumab+BSC (PD-L1-negatiivsed)
 - - - BSC (PD-L1-positiivsed) - - - - BSC (PD-L1-negatiivsed)

(B): patsiendid PD-L1 ekspressiooni järgi

Joonis 4. Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri hinnang PD-L1 ekspressiooni järgi, põhineb BICR-i hinnangul (RECIST v 1.1) (andmete kogumise lõpetamise kuupäev 21. oktoober 2019) - täieliku andmekogumi analüüs



(A): kõik randomiseeritud patsiendid



(B): patsiendid PD-L1 ekspressiooni järgi

Neerurakk-kartsinoom (uuring B9991003)

Avelumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis aksitiniibiga näidati avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus B9991003 886 mitteravitud kaugelearenenud või heledarakulise komponendiga metastaatilise neerurakk-kartsinoomiga patsiendil.

Patsiendid kaasati uuringusse prognostilistest riskirühmadest või kasvaja PD-L1 ekspressioonist olenemata ja neil pidi olema vähemalt üks, soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite

(*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) versiooni 1.1 kohaselt mõõdetav, varasemat kiiritusravi mittesaanud lesioon. Uuringusse kaasamiseks ei sobinud patsiendid, kes olid varem saanud kaugelearenenud või metastaatilise neerurakk-kartsinoomi süsteemset ravi; varasemat süsteemset immuunravi IL-2, IFN- α , PD-1-vastaste, PD-L1-vastaste või CTLA-4-vastaste antikehadega või kellel olid aktiivsed ajumetastaasid; aktiivne autoimmuunhaigus, mis oleks võinud immuunstimuleeriva ravimi saamisel süveneda; teised pahaloomulised kasvaja anamneesis viimase 5 aasta jooksul; organi siirdamine.

Randomiseerimisel toimus stratifitseerimine Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoori (0 vs. 1) alusel ja piirkonniti (USA vs. Kanada/Lääne-Euroopa vs. ülejäänud maailm). Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) ühte järgmistest ravirühmadest.

- Avelumab annuses 10 mg/kg intravenoosse infusioonina iga 2 nädala järel kombinatsioonis aksitiniibi 5 mg annusega kaks korda ööpäevas suukaudselt (N = 442). Patsientidel, kes talusid 2 järjestikuse nädala jooksul aksitiniibi 5 mg annust kaks korda ööpäevas, ilma et oleksid tekkinud aksitiniibiga seotud, 2. või kõrgema astme kõrvaltoimed, võidi annust suurendada 7 mg-ni ja seejärel 10 mg-ni kaks korda ööpäevas. Toksilisuse vältimiseks võidi aksitiniibiga ravi katkestada või annust vähendada 3 mg-ni kaks korda ööpäevas.
- Sunitiniib annuses 50 mg üks kord ööpäevas suukaudselt, millele järgnes 2-nädalane ravita periood (N = 444) kuni radiograafilise või kliinilise progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Ravi avelumabi ja aksitiniibiga jätkus kuni haiguse progressioonini sõltumatu tsentraalse hinnangu (kohaldati pimemenetlust) kohaselt (*blinded independent central review*, BICR) RECIST-i versiooni 1.1 alusel või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Avelumabi ja aksitiniibi lubati manustada pärast haiguse progressiooni, mida määratleti RECIST-i kriteeriumite järgi, uuringuarsti patsiendipõhise hinnangu alusel kasulikkuse ja riskide ning kliinilise seisundi (sh sooritusvõime, kliinilised sümptomid, kõrvalnähud ja laboratoorsed andmed) kohta. Enamik (n = 160; 71,4%) progresseeruva haigusega patsientidest jätkas pärast progressiooni ravi mõlema ravimiga. Tuumori staatust hinnati uuringueelselt, 6 nädalat pärast randomiseerimist, siis iga 6 nädala järel kuni 18 kuud pärast randomiseerimist ja siis iga 12 nädala järel, kuni BICR kinnitas ja dokumenteeris haiguse progressiooni.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) BICR-i hinnangu kohaselt, kasutades RECIST-i versiooni 1.1 kriteeriume, ja üldine elulemus (*overall survival*, OS) nende kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsientide esmavaliku ravis, kelle kasvajakud olid PD-L1-positiivsed (PD-L1 ekspressiooni tase $\geq 1\%$). Olulised teised tulemusnäitajad olid PFS BICR kohaselt ja RECIST v1.1 järgi ning OS olenemata PD-L1 ekspressioonist. PD-L1 ekspressiooni hinnati immunohistokeemiliselt. Täiendavad teised tulemusnäitajad olid muuhulgas objektiivne ravivastus (*objective response*, OR), aeg ravivastuseni (*time to response*, TTR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Uuringu populatsiooni iseloomustavad näitajad: mediaanne vanus oli 61 aastat (vahemik 27,0...88,0), 38% patsientidest olid 65-aastased või vanemad, 75% olid meessoost, 75% olid valgenahalised ja ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (63%) või 1 (37%).

Patsientide jagunemine rahvusvahelise metastaatiliste neerurakuliste kartsinoomide andmebaasi konsortsiumi (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*, IMDC) riskirühmade alusel oli järgmine: 21% soodsa prognoosiga, 62% mõõduka prognoosiga ja 16% halva prognoosiga. Patsientide jagunemine vähikeskuse *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) riskirühmade alusel oli järgmine: 22% soodsa prognoosiga, 65% mõõduka prognoosiga ja 11% halva prognoosiga.

Efektiivsuse tulemusnäitajad on esitatud tabelis 9 ja joonisel 5 ning on andmete kogumise lõppkuupäeva (28. jaanuar 2019) seisuga. OS-i mediaani järelkontroll kestis 19 kuud: OS-i andmed ei olnud veel lõplikud (27% juhtudest olid lõppenud surmaga). Võrreldes sunitiniibiga oli avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni puhul OS-i täheldatud riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 0,80 (95% CI: 0,616; 1,027).

Tabel 9. Uuringu B9991003 efektiivsuse tulemusnäitajad, olenemata PD-L1 ekspressioonist patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitajad (BICR alusel)	Avelumab pluss aksitiniib (N=442)	Sunitiniib (N=444)
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Episoodide (%)	229 (52)	258 (58)
Mediaan kuudes (95% CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-väärtus*	< 0,0001	
12 kuu PFS määr K-M järgi, (95% CI)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
18 kuu PFS määr K-M järgi, (95% CI)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
Kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (ORR)		
Objektiivne ravivastuse määr (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(95% CI)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Täielik ravivastus (<i>complete response</i> , CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Osaline ravivastus (<i>partial response</i> , PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Aeg ravivastuseni (TTR)		
Mediaan, kuud (vahemik)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Ravivastuse kestus (DOR)		
Mediaan, kuud (95% CI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

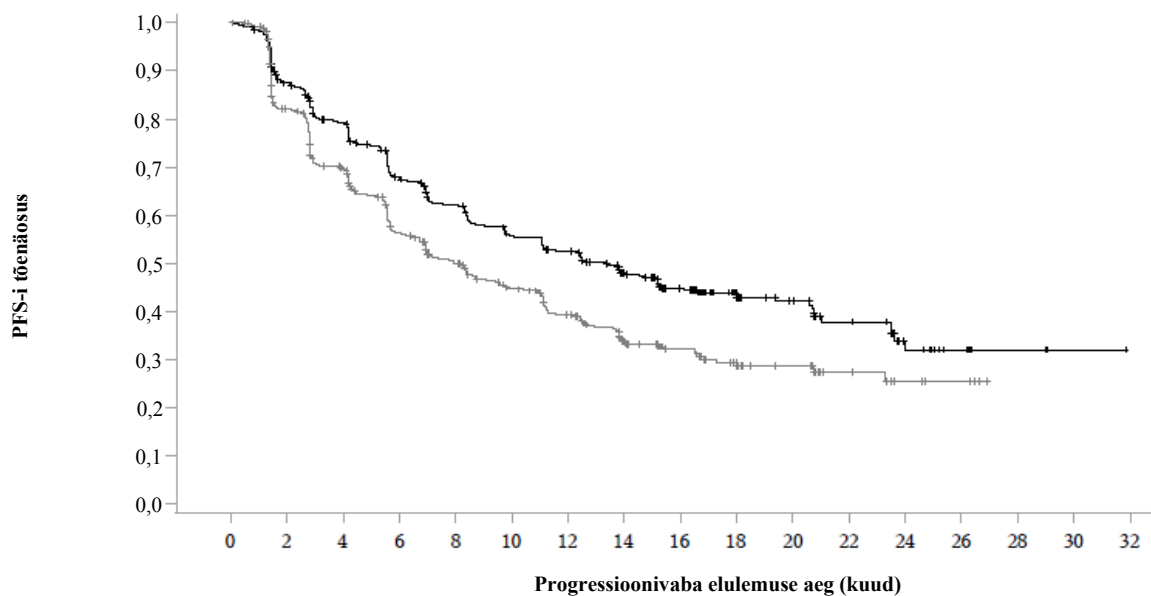
BICR: sõltumatu tsentraalne hinnang (pimemenetlusega); CI: usaldusvahemik (*confidence interval*);

K-M: Kaplan-Meier; NE: ei saa hinnata (*not estimable*)

* Ühepoolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktetil

** Usaldusvahemikud on tuletatud log-log teisendusega, teisendades tagasi teisendamata skaalale

Joonis 5. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse hinnangud BICR-i alusel, olenemata PD-L1 ekspressioonist patsientidel



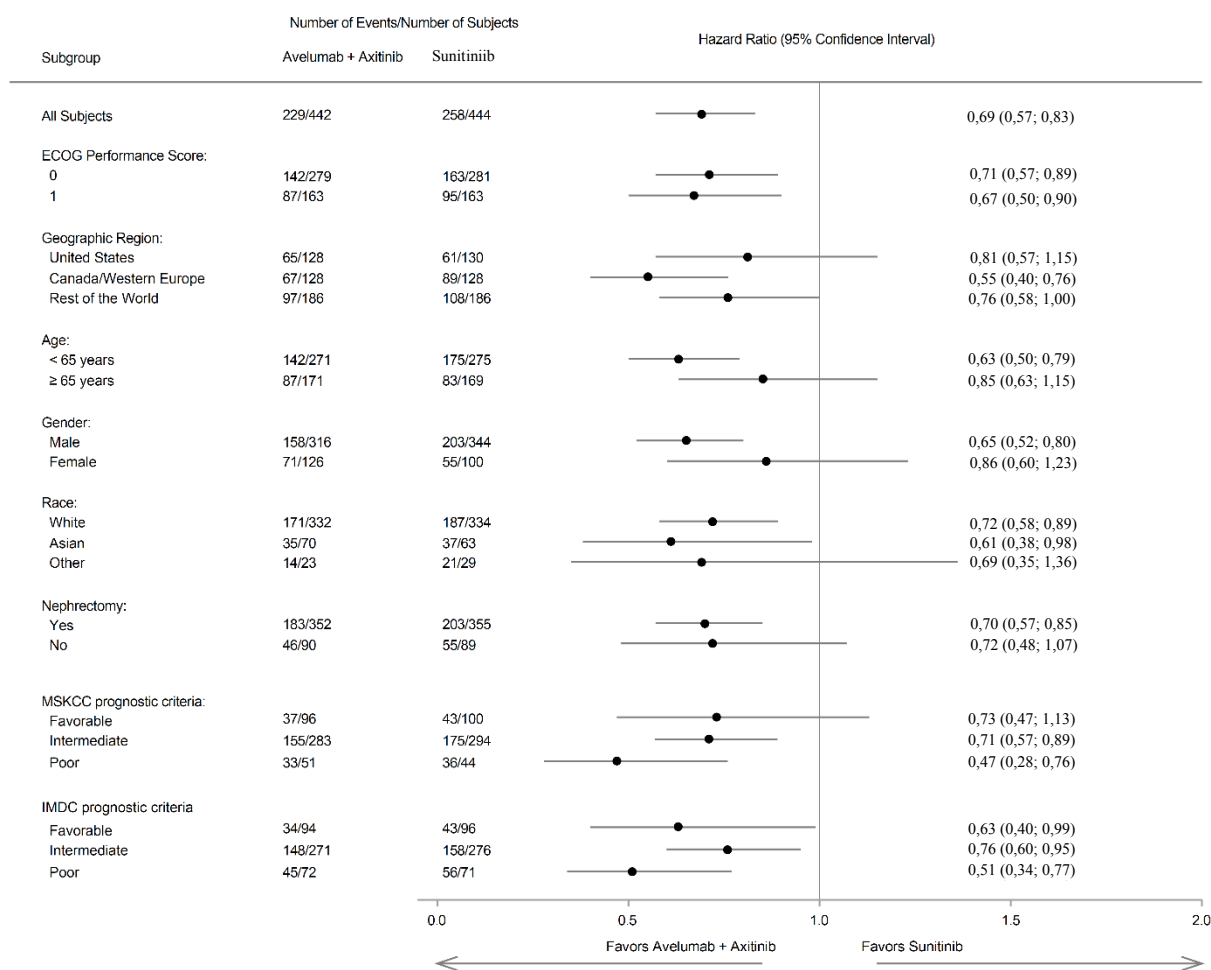
Ohustatud patsientide arv

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

—+—	Avelumab + akitiniib: (N = 442, episoode = 229, mediaan = 13,3 kuud, 95% CI (11,1; 15,3))
—+—	Sunitiniib: (N = 444, episoode = 258, mediaan = 8,0 kuud, 95% CI (6,7; 9,8))

PFS-i paranemist täheldati kõigis eelmääratletud alarühmades.

Joonis 6. Progressioonivaba elulemuse blobogramm BICR-i hinnangu alusel, olenemata PD-L1 ekspressioonist patsientidel



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Bavencioga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta merkelirakk-kartsinoomi, uroteliaalse kartsinoomi ja neerurakk-kartsinoomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Avelumabi farmakokineetika (FK) hindamiseks tehti populatsiooni FK analüüs nii avelumabi monoterapia kui ka avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni puhul.

Populatsiooni FK analüüsi alusel ei ole eeldatavasti avelumabi monoterapia ega avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni korral kliiniliselt olulisi erinevusi avelumabi ekspositsioonis, kui ravimit manustatakse iga 2 nädala järel annuses 800 mg või 10 mg/kg.

Jaotumine

Avelumab jaotub eeldatavasti süsteemses vereringes ja vähemal määral rakuvälises ruumis. Tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli 4,72 l.

Kooskõlas piiratud ekstravaskulaarse jaotumisega on avelumabi tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala väike. Nagu antikeha puhul eeldatav, ei seondu avelumab spetsiifilisel viisil plasmavalkudega.

Eritumine

1629 patsiendiga populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on kogu süsteemse kliirensi väärtus 0,59 l/ööpäevas. Lisaanalüüsi tegemisel leiti, et avelumabi kogu süsteemne kliirens aeglustub aja jooksul: suurim keskmine maksimaalne vähenemine (variatsioonikoefitsiendi % [CV%]) võrreldes ravieelse väärtusega oli erinevate tuumoritüüpide puhul ligikaudu 32,1% (CV 36,2%).

Avelumabi tasakaalukontsentratsioonid saavutati pärast 10 mg/kg korduvat manustamist iga 2 nädala järel ligikaudu 4...6 nädala jooksul (2...3 tsüklit) ja süsteemne akumulatsioon oli ligikaudu 1,25-kordne.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) soovitatava annuse korral 6,1 päeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Avelumabi kontsentratsioon suurenes annusevahemikus 10 mg/kg kuni 20 mg/kg iga 2 nädala järel annusega proportsionaalselt.

Avelumabi 10 mg/kg manustamisel kombinatsioonis aksitiniibi 5 mg annusega jäid avelumabi ja aksitiniibi vastavad ekspositsioonid samaks võrreldes ravimite eraldi manustamisega. Puudusid tõendid, mille alusel saaks kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel eeldada kliiniliselt olulist avelumabi kliirensi muutust aja jooksul.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsimisel ei ilmnenud east, soost, rassist, PD-L1 esinemisest, kasvajakoomusest, neerufunktsiooni kahjustusest ega kergest või mõõdukast maksafunktsiooni kahjustusest tingitud erinevusi avelumabi süsteemses kogukliirensis.

Süsteemne kogukliirens suureneb kehakaalu suurenemisel. Kehakaalu alusel kohandatud annuse korral oli tasakaalukontsentratsioon väga laias kehakaaluvahemikus (30...204 kg) ligikaudu ühesugune.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) 60...89 ml/min, Cockcrofti-Gaulti kreatiniini kliirens (CrCL); n=623), mõõduka neerukahjustusega (GFR 30...59 ml/min, n=320) ja normaalse (GFR \geq 90 ml/min, n=671) neerufunktsiooniga patsientide võrdlemisel ei leitud avelumabi kliirensis kliiniliselt olulisi erinevusi.

Raske neerukahjustusega (GFR 15...29 ml/min) patsientidel ei ole avelumabi uuritud.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsimisel ei leitud kerge maksakahjustusega (bilirubiin \leq ULN ja ASAT $>$ ULN või bilirubiin vahemikus 1...1,5-kordne ULN, n=217) ja normaalse maksafunktsiooniga (bilirubiin ja ASAT \leq ULN, n=1388) patsientide võrdlemisel avelumabi kliirensis kliiniliselt olulisi erinevusi. Maksakahjustus määratleti Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) maksafunktsiooni häire kriteeriumite alusel.

Mõõduka maksakahjustusega (bilirubiin vahemikus 1,5...3-kordne ULN) või raske maksakahjustusega (bilirubiin $>$ 3 korda üle ULN) patsientidel ei ole avelumabi uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud Jaava makaakidel, kellele manustati 1 kuu ja 3 kuu jooksul intravenoosselt annuseid 20, 60 või 140 mg/kg üks kord nädalas, millel järgnes 2-kuuline taastumisperiood pärast 3-kuulist manustamisperioodi, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Perivaskulaarset mononukleaarsete rakkude akumulatsioonist täheldati 3 kuu jooksul annuses \geq 20 mg/kg avelumabi saanud ahvide pea- ja seljaajus. Kuigi selge seos annuse ja ravivastuse vahel puudus, ei saanud välistada selle leiu seost avelumabiga teostatud raviga.

Avelumabiga ei ole loomade reproduktsiooniuringud läbi viidud. Arvatakse, et PD-1/PD-L1 rada osaleb loote suhtes taluvuse säilitamisel kogu tiinuse jooksul. Tiinuse hiiremodelitel on täheldatud, et PD-L1 signaali blokaad häirib tolerantsust loote suhtes, mille tagajärjel sageneb tiinuse katkemine. Need tulemused näitavad võimalikku riski, et avelumabi manustamine raseduse ajal võib kahjustada loodet, sh suurendada abortide ja surnultsündide arvu.

Avelumabi võimaliku kartsinogeensuse või genotoksilisuse hindamiseks ei ole uuringuid tehtud.

Avelumabiga ei ole loomade fertiilsuuringud läbi viidud. 1-kuulises ja 3-kuulises korduvtoksilisuse uuringus ahvidel ei esinenud märkimisväärseid toimeid emasloomade reproduktiivorganitele. Paljud uuringutes kasutatud isasahvid ei olnud suguküpsed, seetõttu ei saa teha selgeid järeldusi toimete kohta isasloomade reproduktiivorganitele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Jää-äädikhape
Polüsorbaat 20
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Pärast avamist
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim lahjendada ja infundeerida kohe pärast avamist.

Pärast infusiooni ettevalmistamist
Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C päevavalguses. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentraati viaalis (I tüüpi klaas), millel on halobutüülkummist punnkork ja eemaldatava plastkaanega alumiiniumümbris.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Bavencio sobib kasutamiseks polüetüleenist, polüpropüleenist ja etüleenvinüülatsetaadist infusioonikottidega, klaaspudelitega, polüvinüülkloriidist infusioonikomplektide ja süsteemisestest filtritega, millel on 0,2-mikromeetriste avadega polüeetersulfoonmembraanid.

Kasutusjuhised

Infusioonilahuse ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

- Viaali tuleb visuaalselt kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes. Bavencio on selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui lahus on hägune, sisaldab nähtavaid osakesi või selle värvus on muutunud, tuleb viaal ära visata.
- Kasutada tuleb sobiva suurusega (eelistatavalt 250 ml) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust sisaldavat infusioonikotti. Viaali(de)st tuleb võtta vajalik kogus Bavenciot ja kanda üle infusioonikotti. Kõik poolikud või tühjad viaalid tuleb ära visata.
- Lahjendatud lahust tuleb segada ettevaatlikult kotti üles-alla pöörates, et vältida vahu tekkimist või lahuse ülemäärast loksutamist.
- Tuleb kontrollida, et lahus oleks selge, värvitu ja ilma nähtavate osakesteta. Lahjendatud lahust tuleb kasutada kohe pärast selle valmistamist.
- Ärge manustage samaaegselt sama intravenoosse süsteemi kaudu muid ravimpreparaate. Manustage infusioonilahus läbi steriilse, mittepürogeense, valku vähesiduvast materjalist 0,2-mikromeetriste avadega süsteemisestse või lisatava filtri nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.

Pärast Bavencio manustamist tuleb süsteemi loputada kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega.

Lahjendatud lahust mitte loksutada ega lasta külmuda. Külmkapis säilitatud lahjendatud intravenoosse lahuse kottidel tuleb lasta enne kasutamist soojeneda toatemperatuurini.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1214/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuli 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Bavencio turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja ülesehituse, sh teavitusemeediumid ja levituskanalid ning programmi kõik muud aspektid.

Koolitusprogramm on suunatud teadlikkuse tõstmisele ja teabe jagamisele avelumabi teatud oluliste tuvastatud riskide, sh immuunsüsteemiga seotud pneumoniidi, hepatiidi, koliidi, pankreatiidi, müokardiidi, kilpnäärme häirete, neerupealiste puudulikkuse, 1. tüüpi suhkurtõve, nefriidi ja neerufunktsiooni häire, müosiidi, hüpopituitarismi, uveidi, Guillaini-Barré sündroomi ja infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite ning nende ravi kohta.

Müügiloa hoidja tagab, et kõigile patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti kasutavad Bavenciot liikmesriigis, kus Bavenciot turustatakse, on kättesaadavad või neid varustatakse järgmiste koolitusmaterjalidega.

- Patsienditeabe brošüür
- Patsiendi hoiatuskaart

Patsiendi koolitusmaterjalid peavad sisaldama järgmist.

- Pakendi infoleht
- Patsienditeabe brošüür
- Patsiendi hoiatuskaart

Patsienditeabe brošüür peab sisaldama järgmist olulist teavet.

- Brošüüri lühitutvustus ja selle eesmärk
- Bavencioga teostatava ravi lühitutvustus
- Soovitus lugeda pakendi infolehte
- Teave selle kohta, et avelumab võib põhjustada ravi ajal või pärast seda tõsiseid kõrvaltoimeid, mida tuleb kohe ravida, ja hoiatus selle kohta, et on oluline olla ravi ajal avelumabiga ja pärast seda teadlik nähtudest ja sümptomitest
- Meeldetuletus selle kohta, et enne ravi mis tahes muutmist või mis tahes kõrvaltoime ilmnmisel on oluline pidada nõu oma arstiga

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist olulist teavet.

- Avelumabi lühitutvustus (näidustus ja selle teabematerjali eesmärk)
- Järgmiste ohutusprobleemide peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus ja meeldetuletus, et on oluline oma raviarsti viivitamatult teavitada, kui sümptomid ilmnevad, püsivad või süvenevad:
 - immuunsüsteemiga seotud pneumoniit
 - immuunsüsteemiga seotud hepatiit
 - immuunsüsteemiga seotud koliit
 - immuunsüsteemiga seotud pankreatiit
 - immuunsüsteemiga seotud müokardiit
 - immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiaid (suhkurtõbi, kilpnäärme häired, neerupealiste puudulikkus)
 - immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire
 - muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, sh müosiit, hüpopituitarism, uveit ja Guillaini-Barré sündroom
 - infusiooniga seotud reaktsioonid
- Hoiatus patsientidele, et on oluline pidada viivitamatult nõu oma arstiga, kui neil tekivad mis tahes loetletud nähud või sümptomid ja et on oluline mitte püüda ennast ise ravida.
- Meeldetuletus kanda patsiendi hoiatuskaarti igal ajal endaga kaasas ja näidata seda kõigile tervishoiutöötajatele, kes neid võivad ravida.
- Kaart peab sisaldama kohta arsti kontaktandmete sisestamiseks ja hoiatust patsienti mis tahes ajal ravivale tervishoiutöötajale, sh erakorralistes olukordades, et patsient kasutab Bavenciot.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BAVENCIO 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
avelumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg avelumabi.
Üks 10 ml vial sisaldab 200 mg avelumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, jää-äädikhape, polüsorbaat 20, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.

200 mg/10 ml

1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1214/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE 'KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR –2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR –INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BAVENCIO 20 mg/ml steriilne kontsentraat
avelumab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Bavencio 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat avelumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bavencio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bavencio kasutamist
3. Kuidas Bavenciot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bavenciot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bavencio ja milleks seda kasutatakse

Bavencio sisaldab toimeainet avelumabi, monoklonaalset antikeha (teatud tüüpi valk), mis kinnitub organismis konkreetsele sihtmärgile, mida nimetatakse PD-L1-ks.

PD-L1 leidub teatud kasvajakude pinnal ja see aitab neid kaitsta immuunsüsteemi (organismi loomulik kaitsesüsteem) eest. Bavencio seondub PD-L1-ga ja blokeerib selle kaitsva toime, võimaldades immuunsüsteemil kasvajakke rünnata.

Bavenciot kasutatakse täiskasvanutel järgmiste seisundite raviks:

- **haruldast tüüpi nahavähi**, merkelirakk-kartsinoomi ravimiseks, kui see on andnud metastaase (on levinud edasi organismi teistesse osadesse);
- **kuseteedes tekkinud vähi**, uroteliaalse kartsinoomi ravimiseks, kui see on kaugelearenenud või metastaatiline (on levinud kusepõiest edasi või organismi teistesse osadesse). Bavenciot kasutatakse säilitusraviks juhul, kui kasvaja ei ole suurenenud pärast esmase ravina saadud nn plaatinapõhist keemiaravi;
- **teatavat tüüpi neeruvähi**, neerurakk-kartsinoomi ravimiseks, kui see on kaugelearenenud (levinud väljapoole neere või organismi teistesse osadesse).

Neerurakk-kartsinoomi korral tuleb Bavenciot kasutada kombinatsioonis aksitiniibiga.

Oluline on kindlasti läbi lugeda aksitiniibi sisaldava ravimi pakendi infoleht. Kui teil on küsimusi aksitiniibi kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Bavencio kasutamist

Bavenciot ei tohi kasutada

kui olete avelumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Vereanalüüsid ja kehakaalu kontrollimine:

Teie arst kontrollib teie üldist tervislikku seisundit enne ravi Bavencioga ja selle ajal. Ravi ajal tehakse teile vereanalüüse ja arst jälgib teie kehakaalu enne ravi ja selle ajal.

Enne Bavencio saamist pidage nõu oma arstiga.

See võib põhjustada kõrvaltoimeid (vt lõik 4). Pange tähele, et sümptomid võivad vahel ilmnedagi hiljem ja tekkida pärast viimase annuse saamist. Kui teil tekib ükskõik milline neist, **pöörduge viivitamatult arsti poole:**

- infusiooniga seotud reaktsioonid;
- kopsupõletikust (pneumoniit) tingitud probleemid;
- maksapõletik (hepatiit) või teised maksaprobleemid;
- soolepõletik (koliit), kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide) või tavalisest sagedasem sooletegevus;
- kõhunäärmpõletik (pankreatiit);
- südamelihasepõletik (müokardiit);
- probleemid hormoone tootvate näärmetega (kilpnääre, neerupealised ja ajuripats), mis võivad mõjutada nende näärmete toimimist;
- 1. tüüpi suhkurtõbi, sh vere happesus suhkurtõve tagajärjel (diabeetiline ketoatsidoos);
- probleemid neerudega;
- lihasepõletik (müosiit).

Kui teil tekib Bavencio võtmise ajal ükskõik milline neist sümptomitest, **ärge** proovige neid ise mõne muu ravimiga ravida. Teie arst võib

- anda teile tüsistuste vältimiseks ja sümptomite leevendamiseks muid ravimeid,
- jätta ära Bavencio järgmise annuse,
- või lõpetada ravi Bavencioga täielikult.

Enne Bavencio saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (seisund, mille korral organism ründab omaenese rakke);
- teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- teil on kunagi olnud krooniline maksa viirusinfektsioon, sh B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- te saate immuunsüsteemi nõrgestavaid ravimeid;
- teile on siirdatud mõni elund.

Lapsed ja noorukid

Bavenciot ei ole uuritud lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Bavencio

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Bavencio võib kahjustada teie sündimata last. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Te ei tohi raseduse ajal Bavenciot kasutada, välja arvatud juhul, kui teie arst seda spetsiaalselt soovib.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Bavencioga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist.

Imetamine

Teatage oma arstile, kui toidate last rinnaga.

Ärge toitke last rinnaga Bavencio manustamise ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist.

Ei ole teada, kas Bavencio eritub rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teile on manustatud Bavenciot ja te ei tunne ennast piisavalt hästi. Väsimus on Bavencio väga sage kõrvaltoime ja võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Bavencio sisaldab vähesel määral naatriumi

Bavencio sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Bavenciot kasutada

Bavencio't manustatakse teile haiglas või polikliinikus kogenud arsti järelevalve all.

Kui palju teile Bavenciot manustatakse

Avelumabi soovitatav annus on 800 mg iga 2 nädala järel. Teie arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kuidas teile Bavenciot manustatakse

Bavenciot manustatakse infusiooni teel (tilgutiga) veeni (intravenoosselt) 1 tunni jooksul. Bavencio lisatakse enne kasutamist naatriumkloriidi sisaldavasse infusioonikotti.

Enne Bavencio manustamist

Vähemalt esimesed 4 ravikorda saate enne Bavencio manustamist paratsetamooli ja antihistamiini, mis aitavad vältida võimalikke infusiooniga seotud kõrvaltoimeid. Olenevalt sellest, kuidas teie organism ravile reageerib, võib teie arst otsustada jätkata teile nende ravimite andmist enne kõiki Bavencio manustamiskordi.

Kui Bavencio annus jääb vahele

On väga tähtis, et käiksite kõigil Bavencio manustamise visiitidel. Kui teil jääb visiit vahele, pidage nõu oma arstiga, et kokku leppida aeg järgmise annuse saamiseks.

Kui te lõpetate Bavencio manustamise

Ärge lõpetage ravi Bavencioga ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata. Ravi lõpetamisel võib ravimi toime kaduda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimed võivad ilmned a nädalaid või kuid pärast viimase annuse saamist.

Bavencio avaldab toimet teie immuunsüsteemile ja võib põhjustada põletikku teie kehaosades (vt lõik 2). Põletik võib teie organismi tõsiselt kahjustada ja mõned põletikulised seisundid võivad olla eluohtlikud ja vajada ravi või Bavencio kasutamise lõpetamist.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekib põletik mis tahes kehaosas või kui teil esineb ükskõik milline järgmistest nähtudest või sümptomitest või kui need süvenevad.

- Infusiooniga seotud reaktsioonide nähud, nt **õhupuudus või vilistav hingamine, külmavärinad või värisemine, kühmlik lööve või nahakublad, nahaõhetus, madal vererõhk** (pearinglus, väsimus, iiveldus), **palavik, seljavalu ja kõhuvalu**. Need esinevad väga sageli.
- Hormoone tootvate näärmete põletiku nähud (mis võivad mõjutada näärmete tööd) võivad olla **äärmuslik väsimus, kiire südamelöögisagedus, suurenenud higistamine, meeleolumuutused või muutused käitumises**, nt ärrituvus või unustamine; **külmatunne, väga madal vererõhk** (minestamine, pearinglus, väsimus, iiveldus), **kehakaalu muutused või peavalu**. Need esinevad väga sageli kilpnäärme, sageli neerupealiste ja aeg-ajalt ajuripatsi puhul.
- Kopsupõletiku (pneumoniit) nähud võivad olla **hingamisraskused ja köha**. Need esinevad sageli.
- Soolepõletiku (koliit) nähud võivad olla muuhulgas **kõhulahtisus** (vedel väljaheide) või **tavalisest sagedam sooletegevus, veri väljaheites või tume tõrvataoline kleepuv väljaheide või tugev kõhuvalu või hellustunne kõhus**. Need esinevad sageli.
- Maksaprobleemide, sh maksapõletiku (hepatiit) nähud võivad olla muuhulgas **naha kollaseks muutumine** (kollatõbi) või **silmavalgete kollaseks muutumine, raskekujuline iiveldus või oksendamine, valu paremal pool kõhus, unisus, tume uriin** (tee värvi), **tavalisest sagedasem veritsuse või verevalumite tekkimine, tavalisest väiksem näljatunne, väsimus või kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid**. Need esinevad sageli.
- Kõhunäärme põletiku (pankreatiit) nähud võivad olla muuhulgas **kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine**. Need esinevad aeg-ajalt.
- Südamelihase põletiku (müokardiit) nähud võivad olla **hingamisraskused, pearinglus või minestamine, palavik, valu ja pitsitustunne rindkeres või gripilaadsed sümptomid**. Need esinevad aeg-ajalt.
- 1. tüüpi suhkurtõve nähud võivad olla **tavalisest suurem nälja- või janutunne, sagedasem urineerimisvajadus, kehakaalu vähenemine ja väsimustunne**. Need esinevad aeg-ajalt.
- Neerupõletiku nähud võivad olla **kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüsid, tavalisest harvem urineerimine, veri uriinis või pahklude turse**. Need esinevad aeg-ajalt.
- Lihase põletiku (müosiit) nähud võivad olla **lihaskõhuvalu või -nõrkus**. Need esinevad aeg-ajalt.

Ärge proovige ennast muude ravimitega ise ravida.

Muud kõrvaltoimed

Mõnel kõrvaltoimel ei pruugi olla sümptomeid ja neid saab kindlaks teha ainult vereanalüüsidega.

Ainult avelumabiga tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähenemine
- iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine
- kõhuvalu, seljavalu, liigesevalu
- köha, õhupuudus

- väsimus- või nõrkustunne
- palavik
- käte, jalgade või jalalabade turse
- kehakaalu vähenemine, väiksem näljatunne

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede (lümfootsüüdid) arvu vähenemine
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- vererõhu tõus
- väike naatriumisisaldus
- peavalu, pearinglus
- külmatunne
- suukuivus
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- pankrease ensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- nahalööve, sügelus
- lihasevalu
- gripilaadne haigus (sh palavikutunne ja lihasevalu)
- tuimus, surin, nõrkus, põletustunne kätes või jalgades

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- nahapunetus
- soolesulgus
- punased, sügelevad, kestendavad laigud nahal, nahakuivus
- vererõhu langus
- lihaseensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- teatud tüüpi vere valgeliblede (eosinofiilid) arvu suurenemine
- liigete põletik (reumatoidartriit)
- raske müasteenia, müasteeniline sündroom, lihaseensüümide aktiivsuse suurenemine veres

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud avelumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni kliinilistes uuringutes.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vedel väljaheide, iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine
- vererõhu tõus
- väsimus- või nõrkustunne
- häälekähedus, köha, õhupuudus
- väiksem näljatunne, kehakaalu vähenemine
- peavalu, pearinglus
- liigesevalu, seljavalu, kõhuvalu, lihasevalu
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- külmatunne
- nahalööve, sügelus
- palavik

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- punased, sügelevad, kestendavad laigud nahal, aknelaadne lööve
- käte, jalgade või jalalabade turse
- suukuivus
- pankrease ensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- neerufunktsiooni vähenemine
- vere punaliblede arvu vähenemine
- vererõhu langus
- glükoosisisalduse suurenemine veres

- gripilaadne haigus (sh palavikutunne ja lihasevalu)
- lihaseensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- tuimus, surin, nõrkus, põletustunne kätes või jalgades
- nahapunetus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede (lümfootsüüdid) arvu vähenemine
- teatud tüüpi vere valgeliblede (eosinofiilid) arvu suurenemine
- soolesulgus
- raske müasteenia, müasteeniline sündroom, lihase nõrkust põhjustada võiv haigus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bavenciot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge säilitage kontsentradi kasutamata jääke ega lahjendatud infusioonilahust korduvaks kasutamiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bavencio sisaldab

Toimeaine on avelumab.

Üks 10 ml viaal sisaldab 200 mg avelumabi. Üks ml kontsentradi sisaldab 20 mg avelumabi.

Teised koostisosad on mannitool, jää-äädikhape, polüsorbaat 20, naatriumhüdroksiid, süstevesi (vt lõik 2 „Bavencio sisaldab vähesel määral naatriumi“).

Kuidas Bavencio välja näeb ja pakendi sisu

Bavencio on selge, värvitu kuni kergelt kollakas infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Pakendi suurus: 1 klaasviaal ühe karbi kohta.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

KasutusjuhisedEttevalmistamine ja manustamine

Infusioonilahuse ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

- Viaali tuleb visuaalselt kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes. Bavencio on selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui lahus on hägune, sisaldab nähtavaid osakesi või selle värvus on muutunud, tuleb viaal ära visata.
- Kasutada tuleb sobiva suurusega (eelistatavalt 250 ml) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust sisaldavat infusioonikotti. Viaali(de)st tuleb võtta vajalik kogus Bavenciot ja kanda üle infusioonikotti. Kõik poolikud või tühjad viaalid tuleb ära visata.
- Lahjendatud lahust tuleb segada ettevaatlikult kotti üles-alla pöörates, et vältida vahu tekkimist või lahuse ülemäärast loksutamist.
- Tuleb kontrollida, et lahus oleks selge, värvitu ja ilma nähtavate osakesteta. Lahjendatud lahust tuleb kasutada kohe pärast selle valmistamist.
- Ärge manustage samaaegselt sama intravenoosse süsteemi kaudu muid ravimpreparaate. Manustage infusioonilahus läbi steriilse, mittepürogeense, valku vähesiduvast materjalist 0,2-mikromeetriste avadega süsteemisisesest või lisatava filtri.

Pärast Bavencio manustamist tuleb süsteemi loputada kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega.

Lahjendatud lahust mitte loksutada ega lasta külmuda. Külmkapis säilitatud intravenoosse lahuse kottidel tuleb lasta enne kasutamist soojeneda toatemperatuurini.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ANDMISE ÜHE AASTA PIKKUSE
MÜÜGIKAITSE TAOTLUSE KOHTA**

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.