

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Bavencio 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af avelúmabi.
Eitt hettuglas með 10 ml inniheldur 200 mg af avelúmabi.

Avelúmab er einstofna IgG1 mótefni manna sem beint er gegn PD-L1, sem er ónæmistemprandi bindiprótein á frumuyfirborði, og er framleitt í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus eða örllítið gul lausn. Lausnin hefur pH gildi á bilinu 5,0-5,6 og osmólalstyrk á milli 270 og 330 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bavencio er ætlað sem einlyfjameðferð til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með bjákkakrabbamein með meinvörpum.

Bavencio er ætlað sem einlyfjameðferð sem fyrsta meðferðarúrræði hjá fullorðnum sjúklingum með þvaggfæraþekjukrabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk líffæris eða með meinvörpum, þegar sjúkdómur hefur ekki versnað eftir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínu.

Bavencio samhliða axitinibi er ætlað sem fyrsta meðferðarúrræði hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin og fara fram undir umsjón læknis sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferðum.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Bavencio sem einlyfjameðferð er 800 mg, gefinn í bláæð á 60 mínútum á 2 vikna fresti.

Halda skal gjöf Bavencio áfram samkvæmt ráðlagðri áætlun þar til sjúkdómur versnar eða vart verður við óviðunandi eiturverkanir.

Ráðlagður skammtur af Bavencio samhliða axitinibi er 800 mg, gefinn í bláæð á 60 mínútum á 2 vikna fresti ásamt 5 mg af axitinibi til inntöku tvisvar á dag (með 12 klst. millibili) með eða án fæðu þar til sjúkdómur versnar eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

Varðandi skömmtun axitinibs, sjá lyfjaupplýsingarnar um axitinib.

Forlyfjagjöf

Sjúklingar þurfa að fá forlyfjagjöf með andhistamíni og parasetamóli fyrir fyrstu 4 innrennslin af Bavencio. Ef fjórða innrennslinu lýkur án innrennslistengdrar aukaverkunar skal gefa forlyf fyrir næstu skammta samkvæmt ákvörðun læknis.

Breytingar á meðferð

Ekki er mælt með því að auka eða minnka skammta. Hugsanlega þarf að seinka eða hætta skömmtun, byggt á öryggi og þoli hjá hverjum einstaklingi; sjá töflu 1.

Nánari viðmiðunarreglur varðandi meðhöndlun ónæmistengdra aukaverkana er að finna í kafla 4.4.

Tafla 1: Viðmiðunarreglur varðandi það að gera hlé á eða hætta notkun Bavencio

Meðferðartengd aukaverkun	Alvarleiki*	Breyting á meðferð
Innrennslistengdar aukaverkanir	Innrennslistengd aukaverkun af stigi 1	Hægja á innrennsli um 50%
	Innrennslistengd aukaverkun af stigi 2	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1; hefja innrennsli á ný með 50% minni hraða
	Innrennslistengd aukaverkun af stigi 3 eða 4	Notkun hætt fyrir fullt og allt
Lungnabólga	Lungnabólga af stigi 2	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka aðstigi 0-1
	Lungnabólga af stigi 3 eða 4 eða endurtekin lungnabólga af stigi 2	Notkun hætt fyrir fullt og allt
Lifrabólga Varðandi gjöf Bavencio samhliða axitinibi, sjá hér að neðan	Hærri aspartatamínótransferasi (AST) eða alanínámínótransferasi (ALT) en sem nemur 3 og allt að 5 sinnum eðlilegum efri mörkum (ULN) eða hærri heildargallrauði en sem nemur 1,5 og allt að 3 sinnum ULN	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka aðstigi 0-1
	Hærri AST eða ALT en 5 sinnum ULN eða hærri heildargallrauði en 3 sinnum ULN	Notkun hætt fyrir fullt og allt
Ristilbólga	Ristilbólga eða niðurgangur af stigi 2 eða 3	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1
	Ristilbólga eða niðurgangur af stigi 4 eða endurtekin ristilbólga af stigi 3	Notkun hætt fyrir fullt og allt
Brisbólga	Grunuð brisbólga	Hlé á meðferð
	Staðfest brisbólga	Notkun hætt fyrir fullt og allt
Hjartavöðvabólga	Grunuð hjartavöðvabólga	Hlé á meðferð
	Staðfest hjartavöðvabólga	Notkun hætt fyrir fullt og allt

Meðferðartengd aukaverkun	Alvarleiki*	Breyting á meðferð
Innkirtlakvillar (skjaldkirtilsvanstarfsemi, skjaldkirtilsofstarfsemi, nýrnahettubilun, blóðsykurshækkun)	Innkirtlakvillar af stigi 3 eða 4	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1
Nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna	Hærra kreatínín í sermi en sem nemur 1,5 og allt að 6 sinnum ULN	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1
	Hærra kreatínín í sermi en sem nemur 6 sinnum ULN	Notkun hætt fyrir fullt og allt
Húðviðbrögð	Útbrot af stigi 3	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1
	Útbrot af stigi 4 eða endurtekin útbrot af stigi 3, eða staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos	Notkun hætt fyrir fullt og allt
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir (þ.m.t. vöðvabólga, vanstarfsemi heiladíngruls, æðahjúpsbólga, vöðvaslensfár, vöðvaslensheilkenni, Guillain-Barré heilkenni)	Ef um eftirfarandi er að ræða: <ul style="list-style-type: none"> Klínísk merki eða einkenni um ónæmistengda aukaverkun sem ekki er lýst hér að ofan, af stigi 2 eða 3 	Hlé á meðferð þar til aukaverkanir ganga til baka að stigi 0-1
	Ef um eftirfarandi er að ræða: <ul style="list-style-type: none"> Lífshættuleg aukaverkun eða aukaverkun af stigi 4 (að frátöldum innkirtlakvillum sem unnt var að meðhöndla með hormónauppbótarmeðferð) Endurtekin ónæmistengd aukaverkun af stigi 3 Þörf á 10 mg á dag eða meira af prednisóni eða sambærilegu lengur en 12 vikur Þrálátar ónæmistengdar aukaverkanir af stigi 2 eða 3 sem vara í 12 vikur eða lengur 	Notkun hætt fyrir fullt og allt

* Eiturverkun var flokkuð samkvæmt *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* útgáfu 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

Breytingar á meðferð þegar Bavencio er notað samhliða axitiníbi

Ef ALT eða AST er ≥ 3 sinnum ULN en < 5 sinnum ULN eða heildargallrauði $\geq 1,5$ sinnum ULN en < 3 sinnum ULN, skal gera hlé bæði á gjöf Bavencio og axitiníbs þar til þessar aukaverkanir ná aftur stigi 0-1. Ef ástandið er viðvarandi (lengra en 5 dagar), skal íhuga barksterameðferð með prednisóni eða sambærilegu og síðan stigminnkandi meðferð. Íhuga skal endurgjöf (rechallenge) með Bavencio eða axitiníbi eða raðbundna endurgjöf bæði með Bavencio og axitiníbi eftir afturbata. Íhuga skal skammtaminnkun samkvæmt lyfjaupplýsingunum um axitiníbi við endurgjöf með axitiníbi.

Ef ALT eða AST er ≥ 5 sinnum ULN eða > 3 sinnum ULN og heildargallrauði er ≥ 2 sinnum ULN eða heildargallrauði er ≥ 3 sinnum ULN, skal stöðva meðferð með Bavencio og axitiníbi til frambúðar og íhuga barksterameðferð.

Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum axitiníbs við notkun með Bavencio

Þegar Bavencio er gefið samhliða axitiníbi, skal lesa lyfjaupplýsingar varðandi axitiníbi til að fá ráðleggingar um breytingar á skömmtum axitiníbs.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bavencio hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi til þess að hægt sé að veita ráðleggingar um skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um sjúklinga með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi til þess að hægt sé að veita ráðleggingar um skammta.

Lyfjagjöf

Bavencio er aðeins til innrennslis í bláæð. Ekki má gefa það sem beina eða staka inndælingu (push or bolus) í bláæð.

Bavencio þarf annaðhvort að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða með natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi. Það er gefið á 60 mínútum sem innrennsli í bláæð með sæfðri, 0,2 míkrometra slöngusíu eða viðbættri síu, með lítilli próteinbindingu og án sótthitavalda.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning og gjöf lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslistengdar aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um innrennslistengdar aukaverkanir, sem kunna að reynast alvarlegar, hjá sjúklingum sem fengu avelúmab (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um innrennslistengdar aukaverkanir, þ.m.t. sótthita, kuldahroll, roðapöt, lágþrýsting, mæði, mäs, bakverki, kviðverki og ofsakláða.

Ef um er að ræða innrennslistengdar aukaverkanir af stigi 3 eða 4 skal stöðva innrennslið og hætta notkun avelúmabs fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Ef um er að ræða innrennslistengdar aukaverkanir af stigi 1 skal hægja á hraða þess innrennslis sem er í gangi um 50%. Hjá sjúklingum með innrennslistengdar aukaverkanir af stigi 2 skal gera tímabundið hlé á innrennsli þar til aukaverkanir hafa náð stigi 1 eða gengið til baka og síðan er innrennslið hafið á ný með 50% hægari innrennslishraða (sjá kafla 4.2).

Ef um er að ræða endurkomu innrennslistengdra aukaverkana af stigi 1 eða stigi 2 má sjúklingurinn fá avelúmab áfram undir nákvæmu eftirliti, eftir viðeigandi breytingu á innrennslisraða og forlyfjagjöf með parasetamóli og andhistamíni (sjá kafla 4.2).

Í klínískum rannsóknum fengu 98,6% (433/439) sjúklinga með innrennslistengdar aukaverkanir fyrstu innrennslistengdu aukaverkunina meðan á fyrstu 4 innrennslum stóð og hjá 2,7% (12/439) voru þær af stigi ≥ 3 . Hjá því 1,4% (6/439) sjúklinga sem eftir var komu innrennslistengdar aukaverkanir fram að loknum fyrstu 4 innrennslunum og þær voru allar af stigi 1 eða stigi 2.

Ónæmistengdar aukaverkanir

Flestar ónæmistengdar aukaverkanir við notkun avelúmabs voru afturkræfar og hægt að meðhöndla þær með því að hætta notkun avelúmabs tímabundið eða varanlega, gefa barkstera og/eða veita stuðningsumönnun.

Ef grunur leikur á um ónæmistengdar aukaverkanir skal framkvæma fullnægjandi mat til þess að staðfesta upprunann eða útiloka aðrar orsakir. Byggt á vægi aukaverkana skal hætta notkun avelúmabs og gefa barkstera. Ef barkstera eru notaðir til þess að meðhöndla aukaverkun skal hefja stigminnkandi meðferð sem stendur í a.m.k. 1 mánuð þegar bata verður vart.

Hjá sjúklingum þar sem ekki er unnt að meðhöndla ónæmistengdar aukaverkanir með notkun barkstera skal íhuga gjöf annarra altækra ónæmisbælandi lyfja.

Ónæmistengd lungnabólga

Ónæmistengd lungnabólga kom fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með avelúmabi. Tilkynnt var um eitt banvænt tilfelli hjá sjúklingum sem fengu avelúmab (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um ónæmistengda lungnabólgu og útiloka skal aðrar orsakir en ónæmistengda lungnabólgu. Staðfesta skal grun um lungnabólgu með myndgreiningu.

Gefa skal barkstera við tilfellum af stigi ≥ 2 (upphafsskammtur sem nemur 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða sambærilegu og síðan stigminnkandi meðferð með barksterum).

Ef um er að ræða ónæmistengda lungnabólgu af stigi 2 skal hætta notkun avelúmabs þar til hún gengur til baka og hætta notkun alveg ef um er að ræða ónæmistengda lungnabólgu af stigi 3, stigi 4 eða endurtekna ónæmistengda lungnabólgu af stigi 2 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd lifrabólga

Ónæmistengd lifrabólga kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi. Tilkynnt var um tvö banvæn tilfelli hjá sjúklingum sem fengu avelúmab (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til breytinga á starfsemi lifrar og einkenna um ónæmistengda lifrabólgu og útiloka skal aðrar orsakir en ónæmistengda lifrabólgu.

Gefa skal barkstera við tilfellum af stigi ≥ 2 (upphafsskammtur sem nemur 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða sambærilegu og síðan stigminnkandi meðferð með barksterum).

Ef um er að ræða ónæmistengda lifrabólgu af stigi 2 skal hætta notkun avelúmabs þar til hún gengur til baka og hætta notkun alveg ef um er að ræða ónæmistengda lifrabólgu af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd ristilbólga

Tilkynnt hefur verið um ónæmistengda ristilbólgu hjá sjúklingum sem fengu avelúmab (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um ónæmistengda ristilbólgu og útiloka skal aðrar orsakir en ónæmistengda ristilbólgu. Gefa skal barkstera við tilfellum af stigi ≥ 2

(upphafsskammtur sem nemur 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða sambærilegu og síðan stigminnkandi meðferð með barksterum).

Ef um er að ræða ónæmistengda ristilbólgu af stigi 2 eða 3 skal hætta notkun avelúmabs þar til hún gengur til baka og hætta notkun alveg ef um er að ræða ónæmistengda ristilbólgu af stigi 4 eða endurtekna ónæmistengda ristilbólgu af stigi 3 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd brisbólga

Tilkynnt hefur verið um ónæmistengda brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu avelúmab. Tilkynnt var um tvö banvæn tilfelli hjá sjúklingum sem fengu avelúmab samhliða axitinibi (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um ónæmistengda brisbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni skal leita ráðgjafar meltingarlæknis og framkvæma rannsóknir (þ.m.t. myndgreiningu) til að tryggja að viðeigandi ráðstafanir verði hafnar á frumstigi. Gefa skal barkstera við ónæmistengdri brisbólgu (upphafsskammtur sem nemur 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða sambærilegu og síðan stigminnkandi meðferð með barksterum).

Ef grunur leikur á ónæmistengdri brisbólgu skal hætta notkun avelúmabs. Hætta skal notkun avelúmabs alveg ef ónæmistengd brisbólga er staðfest (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Tilkynnt hefur verið um ónæmistengda hjartavöðvabólgu hjá sjúklingum sem fengu avelúmab. Tilkynnt var um tvö banvæn tilfelli hjá sjúklingum sem fengu avelúmab samhliða axitinibi (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um ónæmistengda hjartavöðvabólgu. Hjá sjúklingum með einkenni skal leita ráðgjafar hjartalæknis og framkvæma rannsóknir til að tryggja að viðeigandi ráðstafanir verði hafnar á frumstigi. Gefa skal barkstera við ónæmistengdri hjartavöðvabólgu (upphafsskammtur sem nemur 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða sambærilegu og síðan stigminnkandi meðferð með barksterum). Ef bati næst ekki innan 24 klst. við meðferð með barksterum, skal íhuga viðbótar ónæmisbælingu (t.d. mýkófenólat, inflixímab, mótefni gegn T-frumum (anti-thymocyte globulin)).

Ef grunur leikur á ónæmistengdri hjartavöðvabólgu skal hætta notkun avelúmabs. Hætta skal notkun avelúmabs alveg ef ónæmistengd hjartavöðvabólga er staðfest (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Tilkynnt hefur verið um ónæmistengdar skjaldkirtilsraskanir, ónæmistengda nýrnahettubilun og sykursýki af gerð 1 hjá sjúklingum sem fengu avelúmab (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um innkirtlakvilla. Ef um er að ræða innkirtlakvilla af stigi 3 eða 4 skal hætta notkun avelúmabs þar til þeir ganga til baka (sjá kafla 4.2).

Skjaldkirtilsraskanir (skjaldkirtilsvanstarfsemi/skjaldkirtilsofstarfsemi)

Skjaldkirtilsraskanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til breytinga á skjaldkirtilsstarfsemi (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferð stendur og eftir því sem við á samkvæmt klínísku mati), klínískra merkja og einkenna um skjaldkirtilsraskanir. Meðhöndla skal skjaldkirtilsvanstarfsemi með uppbótarmeðferð og skjaldkirtilsofstarfsemi með lyfi sem dregur úr virkni skjaldkirtils, eftir þörfum.

Ef um er að ræða skjaldkirtilsraskanir af stigi 3 eða 4 skal hætta notkun avelúmabs (sjá kafla 4.2).

Nýrnahettubilun

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um nýrnahettubilun meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur. Gefa skal barkstera (upphafsskammtur sem nemur 1

til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða sambærilegu lyfi til inntöku) við nýrnahettubilun af stigi ≥ 3 og síðan stigminnkandi meðferð þar til skammti sem nemur 10 mg/dag eða minna er náð.

Ef um er að ræða nýrnahettubilun ásamt einkennum af stigi 3 eða 4 skal hætta notkun avelúmabs (sjá kafla 4.2).

Sykursýki af gerð 1

Avelúmab getur valdið sykursýki af gerð 1, þ.m.t. ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðsykurshækkunar eða annarra merkja og einkenna um sykursýki. Hefja skal meðferð með insúlíni við sykursýki af gerð 1. Hætta skal notkun avelúmabs og gefa blóðsykurslækkandi lyf hjá sjúklingum með blóðsykurshækkun af stigi ≥ 3 . Hefja skal meðferð með avelúmabi á ný þegar stjórn hefur verið náð á efnaskiptum við uppbótarmeðferð með insúlíni.

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Avelúmab getur valdið ónæmistengdri nýrnabólgu (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til hækkunar á kreatíníni í sermi áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Gefa skal barkstera (upphafsskammtur sem nemur 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða sambærilegu og síðan stigminnkandi meðferð með barksterum) við nýrnabólgu af stigi ≥ 2 . Ef um er að ræða nýrnabólgu af stigi 2 eða 3 skal hætta notkun avelúmabs þar til hún gengur til baka sem nemur \leq stigi 1 og hætta notkun alveg ef um er að ræða nýrnabólgu af stigi 4.

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Tilkynnt var um aðrar ónæmistengdar aukaverkanir sem höfðu klínískt vægi hjá færri en 1% sjúklinga: vöðvabólga, vanstarfsemi heiladinguls, æðahjúpsbólga, vöðvaslensfár, vöðvaslensheilkenni og Guillain-Barré heilkenni (sjá kafla 4.8).

Ef grunur leikur á um ónæmistengdar aukaverkanir skal framkvæma fullnægjandi mat til þess að staðfesta upprunann eða útiloka aðrar orsakir. Byggt á vægi aukaverkana skal hætta notkun avelúmabs og gefa barkstera. Hefja skal notkun avelúmabs á ný þegar ónæmistengd aukaverkun nær stigi 1 eða minna á ný eftir stigminnkandi skömmtun barkstera. Ef um er að ræða endurkomna ónæmistengda aukaverkun af stigi 3 eða ónæmistengda aukaverkun af stigi 4 skal hætta alveg notkun avelúmabs (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á lifur (samhliða axitiníbi)

Eiturverkanir á lifur komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitiníbi með hærri tíðni ALT og AST hækkunar af stigi 3 og stigi 4 en búist var við, samanborið við avelúmab eitt og sér (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal oftast með sjúklingum með tilliti til breytinga á lifrarstarfsemi og einkenna en við notkun avelúmabs sem einlyfjameðferðar.

Ef um er að ræða eiturverkanir á lifur af stigi 2 skal hætta notkun avelúmabs þar til hún gengur til baka og hætta notkun alveg ef um er að ræða eiturverkanir á lifur af stigi 3 eða stigi 4. Íhuga skal gjöf barkstera við tilfellum af stigi ≥ 2 (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirfarandi ástand voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: virk meinvörp í miðtaugakerfi; virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sögu um slíkt; sögu um aðra illkynja sjúkdóma á síðustu 5 árum; líffæraígræðslu; sjúkdóma sem kröfðust ónæmisbælandi meðferðar eða virka sýkingu af völdum HIV, eða lifrabólgu B eða C.

Natriummagn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með avelúmabi.

Avelúmab umbrotnar að mestu með efnasundrunarferlum og því er ekki búist við því að avelúmab valdi lyfjahvarfamilliverkunum við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan þær fá avelúmab og nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með avelúmabi og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammtinn af avelúmabi.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun avelúmabs á meðgöngu.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á æxlun hjá dýrum með avelúmabi. Hins vegar kom í ljós í músalíkönunum á meðgöngu að blokkun PD-L1 merkja truflar þol gagnvart fósturinu og veldur aukinni hættu á fósturláti (sjá kafla 5.3). Þessar niðurstöður gefa til kynna hugsanlega hættu á því, byggt á verkunarhætti, að gjöf avelúmabs á meðgöngu valdi fósturskaða, þar með talið fjölgun fósturláta eða lífvana fæðinga.

Þekkt er að IgG1 ónæmisglóbúlín manna berast yfir fylgju. Því getur avelúmab borist frá móður til fósturs sem enn er að þroskast. Ekki er mælt með að nota avelúmab á meðgöngu nema meðferð með avelúmabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort avelúmab skilst út í brjóstamjólki. Þar sem þekkt er að mótefni geta borist í brjóstamjólki er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Ráðleggja skal konum með börn á brjósti að gefa ekki brjóst meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammtinn þar sem möguleiki er á alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti.

Frjósemi

Áhrif avelúmabs á frjósemi karla og kvenna eru ekki þekkt.

Þó ekki hafi verið framkvæmdar rannsóknir til þess að meta áhrif avelúmabs á frjósemi varð ekki vart við nein greinileg áhrif á æxlunarferri kvenapa byggt á 1 mánaðar og 3 mánaða rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Avelúmab hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu eftir gjöf avelúmabs (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla þar til öruggt er að þeir fái ekki aukaverkanir af avelúmabi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Avelúmab tengist ónæmistengdum aukaverkunum. Flestar þeirra, þ.m.t. alvarlegar aukaverkanir, gengu til baka eftir að viðeigandi lækni meðferð var hafin og notkun avelúmabs var hætt (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér að neðan).

Algengustu aukaverkanirnar af avelúmabi voru þreyta (30,0%), ógleði (23,6%), niðurgangur (18,5%), hægðatregða (18,1%), minnkuð matarlyst (17,6%), innrennslistengdar aukaverkanir (15,9%), uppköst (15,6%) og þyngdartap (14,5%).

Algengustu aukaverkanirnar af stigi ≥ 3 voru blóðleysi (5,6%), háprýstingur (3,9%), natríumlækkun í blóði (3,6%), mæði (3,5%) og kviðverkir (2,6%). Alvarlegar aukaverkanir voru ónæmistengdar aukaverkanir og innrennslistengd aukaverkun (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi avelúmabs sem einlyfjameðferðar var metið hjá 2.082 sjúklingum með föst æxli, þ.m.t. þjálkakrabbamein með meinvörpum eða þvagfæraþekjukrabbamein sem vaxið hafði út fyrir mörk líffæris eða með meinvörpum, sem fengu 10 mg/kg af avelúmabi á tveggja vikna fresti í klínískum rannsóknum (sjá töflu 2).

Þessar aukaverkanir eru skráðar eftir líffæraflokk og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmab sem einlyfjameðferð

Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blóðleysi
Algengar	Eitilfrumnafæð, blóðflagnafæð
Sjaldgæfar	Eósínfíklager [§]
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmi, lyfjaofnæmi
Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi af gerð I
Innkirtlar	
Algengar	Skjaldkirtilsvanstarfsemi*, skjaldkirtilsstarfsemi*
Sjaldgæfar	Nýrnahettubilun*, sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólga*, skjaldkirtilsbólga*, sjálfsnæmisskjaldkirtilsvanstarfsemi*
Mjög sjaldgæfar	Bráð nýrnbarkarbilun*, vanstarfsemi heiladinguls*
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Algengar	Natríumlækkun í blóði
Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun*
Mjög sjaldgæfar	Sykursýki*, sykursýki af gerð 1*
Taugakerfi	
Algengar	Höfuðverkur, sundl, úttaugakvilli
Sjaldgæfar	Vöðvaslensfár [†] , vöðvaslensheilkenni [†]
Mjög sjaldgæfar	Guillain-Barré heilkenni*, Miller Fisher heilkenni*
Augu	
Mjög sjaldgæfar	Æðahjúpsbólga*
Hjarta	
Mjög sjaldgæfar	Hjartavöðvabólga*
Æðar	
Algengar	Háprýstingur

Tíðni	Aukaverkanir
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur, roðapöt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Hósti, mæði
Algengar	Lungnabólga*
Mjög sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur*
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur, hægðatregða, uppköst, kviðverkir
Algengar	Munnþurrkur
Sjaldgæfar	Garnastífla, ristilbólga*
Mjög sjaldgæfar	Brisbólga*, sjálfsnæmisristilbólga*, garna- og ristilbólga*, sjálfsnæmisbrislbólga*, garnabólga*, endaparmsbólga*
Lifur og gall	
Sjaldgæfar	Sjálfsnæmislifrabólga*
Mjög sjaldgæfar	Bráð lifrabíln*, lifrabíln*, lifrabólga*, eiturvekanir á lifur*
Húð og undirhúð	
Algengar	Kláði*, útbrot*, þurr húð, dröfnu-örðuútbrot*
Sjaldgæfar	Exem, húðbólga, útbrot ásamt kláða*, sóri*, roði*, útbrot ásamt roða*, almenn útbrot*, dröfnuútbrot*, örðuútbrot *
Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroði*, purpuri*, skjallblettir*, almennur kláði*, skinnflagningsbólga*, húðupphlaup*, húðbólga sem líkist sóra*, lyfjaútbrot*, flatskæningur*
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Bakverkir, liðverkir
Algengar	Vöðvaverkir
Sjaldgæfar	Vöðvabólga*, iktsýki*
Mjög sjaldgæfar	Liðagigt*, fjöllliðagigt*, fáliðagigt*
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar	Nýrnabilun*, nýrnabólga*
Mjög sjaldgæfar	Millivefsbólga í nýrnapiplum*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta, sóttthiti, útlímabjúgur
Algengar	Þröttleysi, kuldahrollur, inflúensulíkur sjúkdómur
Mjög sjaldgæfar	Bólguþótt*
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Þyngdartap
Algengar	Hækkað kreatínín í blóðinu, hækkaður alkalískur fosfatasi í blóðinu, hækkaður lípasi, hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkaður amýlasi
Sjaldgæfar	Hækkaður alanínaminótransferasi (ALT)*, hækkaður aspartataminótransferasi (AST)*, hækkaður kreatínfosfókínasi í blóðinu*
Mjög sjaldgæfar	Hækkaðir transamínasar*, lækkað hreint þýroxín*, hækkuð skjaldkirtilsörvandi hormón í blóði*
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Mjög algengar	Innrennslistengd aukaverkun

* Önæmistengd aukaverkun byggð á lækisfræðilegu mati

† Aukaverkanir komu fram hjá u.þ.b. 4.000 sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með avelúmabi fram yfir samsettu greininguna

§ Aukaverkun kom eingöngu fram í rannsókn EMR100070-003 (Hluta B) eftir lokadag gagnasöfnunar í samsettu greiningunni, af þeim sökum er tíðni áætluð

Nýrnafrumukrabbamein

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi avelúmabs samhlíða axitinibi var metið hjá 489 sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein sem fengu 10 mg/kg af avelúmabi á 2 vikna fresti og axitinib 5 mg til inntöku tvisvar á dag í tveimur klínískum rannsóknum.

Hjá þessum sjúklingahópi voru algengustu aukaverkanirnar niðurgangur (62,8%), háþrýstingur (49,3%), þreyta (42,9%), ógleði (33,5%), raddtruflun (32,7%), minnkuð matarlyst (26,0%), skjaldkirtilsvanstarfsemi (25,2%), hósti (23,7%), höfuðverkur (21,3%), mæði (20,9%) og liðverkir (20,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá 489 sjúklingum með langt gengið nýrnafrumkrabbamein sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi í tveimur klínískum rannsóknum koma fram í töflu 3.

Þessar aukaverkanir eru skráðar eftir líffæraflokk og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi í klínísku rannsóknum B9991002 og B9991003

Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sjaldgæfar	Graftarútbrot
Blóð og eitlar	
Algengar	Blóðleysi, blóðflagnafæð
Sjaldgæfar	Eitilfrumnafæð, eósinfiklager
Ónæmiskerfi	
Algengar	Ofnæmi
Innkirtlar	
Mjög algengar	Skjaldkirtilsvanstarfsemi
Algengar	Skjaldkirtilsfstarfsemi, nýrnaheittubilun, skjaldkirtilsbólga
Sjaldgæfar	Sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólga, heiladingulsbólga
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Algengar	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar	Sykursýki, sykursýki af gerð 1
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
Algengar	Úttaugakvilli
Sjaldgæfar	Vöðvaslensfár, vöðvaslensheilkenni
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartavöðvabólga
Æðar	
Mjög algengar	Háþrýstingur
Algengar	Lágþrýstingur, roðapöt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Raddtruflun, hósti, mæði
Algengar	Lungnabólga
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, hægðatregða, uppköst, kviðverkir
Algengar	Munnþurrkur, ristilbólga
Sjaldgæfar	Sjálfsnæmis ristilbólga, sjálfsnæmis brisbólga, garna- og ristilbólga, garnastífla, brisbólga ásamt drepi
Lifur og gall	
Algengar	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Sjaldgæfar	Lifrabólga, eiturverkanir á lifur, ónæmismiðluð lifrabólga, lifrarröskun

Tíðni	Aukaverkanir
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot, kláði
Algengar	Útbrot ásamt kláða, dröfnu-örðuútbrot, almennur kláði, húðbólga sem líkist þrymlabólum, roði, dröfnuútbrot, örðuútbrot, roðaútbrot, húðbólga, exem, almenn útbrot
Sjaldgæfar	Lyfjaútbrot, regnbogaroði, sóri
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Liðverkir, bakverkir, vöðvaverkir
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Bráður nýrnaáverki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta, kuldaþrollur, þróttleysi, sóthiti
Algengar	Útlimabjúgur, inflúensulíkur sjúkdómur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Þyngdartap, hækkaður alanínaminótransferasi (ALT), hækkaður aspartataminótransferasi (AST)
Algengar	Hækkað kreatínín í blóðinu, hækkaður amýlasi, hækkaður lípasi, hækkaður gammaglútamýltransferasi, hækkaður alkalískur fosfatasi í blóðinu, hækkaður kreatínfosfókínasi í blóðinu, lækkað stýrihormón skjaldkirtils í blóðinu, hækkaðir transamínasar
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarpróf
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Mjög algengar	Innrennslistengd aukaverkun

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingar um ónæmistengdar aukaverkanir varðandi avelúmab sem einlyfjameðferð eru byggðar á 2.082 sjúklingum, þ.m.t. 1.650 sjúklingum í I. fasa rannsókninni EMR100070-001 á föstum æxlum, 88 sjúklingum í rannsókn EMR100070-003 á bjálkkrabbameini og 344 sjúklingum í rannsókn B9991001 á þvagfæraþekjukrabbameini, og varðandi avelúmab samhliða axitinibi eru byggðar á 489 sjúklingum í rannsókn B9991002 og B9991003 á nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 5.1).

Leiðbeiningar um meðhöndlun þessara aukaverkana er að finna í kafla 4.4.

Ónæmistengd lungnabólga

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð fengu 1,3% (28/2.082) sjúklinga ónæmistengda lungnabólgu. Af þessum sjúklingum fékk 1 (innan við 0,1%) sjúklingur banvæna útkomu, 1 (innan við 0,1%) sjúklingur fékk ónæmistengda lungnabólgu af stigi 4 og 6 (0,3%) sjúklingar fengu ónæmistengda lungnabólgu af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd lungnabólga hófst var 2,5 mánuðir (bil: 3 dagar til 13,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var 8,1 vikur (bil: 4 dagar til meira en 4,9 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,4% (9/2.082) sjúklinga vegna ónæmistengdrar lungnabólgu. Allir sjúklingarnir 28 með ónæmistengda lungnabólgu voru meðhöndlaðir með barksterum og 21 (75%) af sjúklingunum 28 voru meðhöndlaðir með stórum skömmtum af barksterum í 9 daga að miðgildi (bil: 1 dagur til 2,3 mánuðir). Ónæmistengd lungnabólga gekk til baka hjá 18 (64,3%) af 28 sjúklingum í lok rannsóknartímans.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi fengu 0,6% (3/489) sjúklinga ónæmistengda lungnabólgu. Af þessum sjúklingum fékk enginn ónæmistengda lungnabólgu af stigi ≥ 3 .

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd lungnabólga hófst var 3,7 mánuðir (bil: 2,7 mánuðir til 8,6 mánuðir). Miðgildi lengdar var 2,6 mánuðir (bil: 3,3 vikur til meira en 7,9 mánuðir).

Ónæmistengd lungnabólga leiddi ekki til þess að notkun avelúmabs væri hætt hjá neinum sjúklingi. Allir sjúklingarnir 3 með ónæmistengda lungnabólgu voru meðhöndlaðir með stórum skammti af barksterum í 3,3 mánuði að miðgildi (bil: 3 vikur til 22,3 mánuðir). Ónæmistengd lungnabólga gekk til baka hjá 2 (66,7%) af 3 sjúklingum í lok rannsóknartímans.

Ónæmistengd lifrabólga

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð fengu 1,0% (21/2.082) sjúklinga ónæmistengda lifrabólgu. Af þessum sjúklingum fengu 2 (0,1%) sjúklingar banvæna útkomu og 16 (0,8%) sjúklingar fengu ónæmistengda lifrabólgu af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd lifrabólga hófst var 3,3 mánuðir (bil: 9 dagar til 14,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var 2,5 mánuðir (bil: 1 dagur til meira en 7,4 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,6% (13/2.082) sjúklinga vegna ónæmistengdrar lifrabólgu. Allir sjúklingarnir 21 með ónæmistengda lifrabólgu voru meðhöndlaðir með barksterum og 20 (95,2%) af sjúklingunum 21 voru meðhöndlaðir með stórum skömmtum af barksterum í 17 daga að miðgildi (bil: 1 dagur til 4,1 mánuðir). Ónæmistengd lifrabólga gekk til baka hjá 12 (57,1%) af 21 sjúklingi í lok rannsóknartímans.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi fengu 6,3% (31/489) sjúklinga ónæmistengda lifrabólgu. Af þessum sjúklingum fengu 18 (3,7%) sjúklingar ónæmistengda lifrabólgu af stigi 3 og 3 (0,6%) sjúklingar ónæmistengda lifrabólgu af stigi 4.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd lifrabólga hófst var 2,3 mánuðir (bil: 2,1 vika til 14,5 mánuðir). Miðgildi lengdar var 2,1 vika (bil: 2 dagar til 8,9 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 4,7% (23/489) sjúklinga vegna ónæmistengdrar lifrabólgu. Allir sjúklingarnir 31 með ónæmistengda lifrabólgu fengu meðferð við lifrabólgu, þar af voru 30 (96,8%) sjúklingar meðhöndlaðir með barksterum og 1 sjúklingur með ónæmisbælandi lyfi án stera. Tuttugu og átta (90,3%) af sjúklingunum 31 voru meðhöndlaðir með stórum skömmtum af barksterum í 2,4 vikur að miðgildi (bil: 1 dagur til 10,2 mánuðir). Ónæmistengd lifrabólga gekk til baka hjá 27 (87,1%) af 31 sjúklingi í lok rannsóknartímans.

Ónæmistengd ristilbólga

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð fengu 1,5% (31/2.082) sjúklinga ónæmistengda ristilbólgu. Af þessum sjúklingum fengu 10 (0,5%) sjúklingar ónæmistengda ristilbólgu af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd ristilbólga hófst var 2,0 mánuðir (bil: 2 dagar til 11,5 mánuðir). Miðgildi lengdar var 5,9 vikur (bil: 1 dagur til meira en 14 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,5% (11/2.082) sjúklinga vegna ónæmistengdrar ristilbólgu. Allir sjúklingarnir 31 með ónæmistengda ristilbólgu voru meðhöndlaðir með barksterum og 19 (61,3%) af sjúklingunum 31 voru meðhöndlaðir með stórum skömmtum af barksterum í 19 daga að miðgildi (bil: 1 dagur til 2,3 mánuðir). Ónæmistengd ristilbólga gekk til baka hjá 22 (71%) af 31 sjúklingi í lok rannsóknartímans.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi fengu 2,7% (13/489) sjúklinga ónæmistengda ristilbólgu. Af þessum sjúklingum fengu 9 (1,8%) sjúklingar ónæmistengda ristilbólgu af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd ristilbólga hófst var 5,1 mánuður (bil: 2,3 vikur til 14 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,6 vikur (bil: 1 dagur til meira en 9 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,4% (2/489) sjúklinga vegna ónæmistengdrar ristilbólgu. Allir sjúklingarnir 13 með ónæmistengda ristilbólgu voru meðhöndlaðir með barksterum og 12 (92,3%) af sjúklingunum 13 voru meðhöndlaðir með stórum skömmtum af barksterum í 2,3 vikur að miðgildi

(bil: 5 dagar til 4,6 mánuðir). Ónæmistengd ristilbólga gekk til baka hjá 10 (76,9%) af 13 sjúklingum í lok rannsóknartímans.

Ónæmistengd brisbólga

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd brisbólga fyrir hjá innan við 1% (1/4.000) sjúklinga í klínískum rannsóknum á mörgum æxlisgerðum og hjá 0,6% (3/489) sjúklinga sem fengu avelúmab samhliða axitinibi, þar af 2 (0,4%) sjúklingum með banvæna útkomu.

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd hjartavöðvabólga fyrir hjá innan við 1% (5/4.000) sjúklinga í klínískum rannsóknum á mörgum æxlisgerðum og hjá 0,6% (3/489) sjúklinga sem fengu avelúmab samhliða axitinibi, þar af 2 (0,4%) sjúklingum með banvæna útkomu.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Skjaldkirtilsraskanir

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð fengu 6,7% (140/2.082) sjúklinga ónæmistengdar skjaldkirtilsraskanir, þar á meðal 127 (6,1%) sjúklingar skjaldkirtilsvanstarfsemi, 23 (1,1%) fengu skjaldkirtilsofstarfsemi og 7 (0,3%) fengu skjaldkirtilsbólgu. Af þessum sjúklingum fengu 4 (0,2%) sjúklingar ónæmistengdar skjaldkirtilsraskanir af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til skjaldkirtilsraskanir hófust var 2,8 mánuðir (bil: 2 vikur til 12,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var ekki metanlegt (bil: 3 dagar til meira en 27,6 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,2% (4/2.082) sjúklinga vegna ónæmistengdra skjaldkirtilsraskana. Skjaldkirtilsraskanir gengu til baka hjá 14 (10%) af 140 sjúklingum í lok rannsóknartímans.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi fengu 24,7% (121/489) sjúklinga ónæmistengdar skjaldkirtilsraskanir, þar á meðal fengu 111 (22,7%) sjúklingar skjaldkirtilsvanstarfsemi, 17 (3,5%) fengu skjaldkirtilsofstarfsemi og 7 (1,4%) fengu skjaldkirtilsbólgu. Af þessum sjúklingum fengu 2 (0,4%) sjúklingar ónæmistengdar skjaldkirtilsraskanir af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til skjaldkirtilsraskanir hófust var 2,8 mánuðir (bil: 3,6 vikur til 19,3 mánuðir). Miðgildi lengdar var ekki metanlegt (bil: 8 dagar til meira en 23,9 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,2% (1/489) sjúklinga vegna ónæmistengdra skjaldkirtilsraskana. Skjaldkirtilsraskanir gengu til baka hjá 15 (12,4%) af 121 sjúklingi í lok rannsóknartímans.

Nýrnahettubilun

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð fengu 0,5% (11/2.082) sjúklinga ónæmistengda nýrnahettubilun. Af þessum sjúklingum fékk 1 (innan við 0,1%) sjúklingur ónæmistengda nýrnahettubilun af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd nýrnahettubilun hófst var 3,3 mánuðir (bil: 1 dagur til 7,6 mánuðir). Miðgildi lengdar var ekki metanlegt (bil: 2 dagar til meira en 10,4 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,1% (2/2.082) sjúklinga vegna ónæmistengdrar nýrnahettubilunar. Allir sjúklingarnir 11 með ónæmistengda nýrnahettubilun voru meðhöndlaðir með barksterum og 5 (45,5%) af sjúklingunum 11 fengu meðferð með stórum skömmtum af altækum barksterum (≥ 40 mg af prednisóni eða sambærilegu) í 2 daga að miðgildi (bil: 1 dagur til 24 dagar). Nýrnahettubilun gekk til baka hjá 3 (27,3%) sjúklingum í lok rannsóknartímans.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi fengu 1,8% (9/489) sjúklinga ónæmistengda nýrnahettubílu. Af þessum sjúklingum fengu 2 (0,4%) sjúklingar ónæmistengda nýrnahettubílu af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd nýrnahettubílu hófst var 5,5 mánuðir (bil: 3,6 vikur til 8,7 mánuðir). Miðgildi lengdar var 2,8 mánuðir (bil: 3 dagar til meira en 15,5 mánuðir).

Notkun avelúmabs var ekki hætt hjá neinum sjúklingi vegna ónæmistengdrar nýrnahettubílu. Átta (88,9%) sjúklingar með ónæmistengda nýrnahettubílu voru meðhöndlaðir með barksterum og 2 (25%) af sjúklingunum 8 fengu meðferð með stórum skömmtum af barksterum (≥ 40 mg af prednisóni eða sambærilegu) í 8 daga að miðgildi (bil: 5 dagar til 11 dagar). Nýrnahettubílu gekk til baka hjá 4 (44,4%) af sjúklingunum 9 í lok rannsóknartímans.

Sykursýki af gerð 1

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð kom sykursýki af gerð 1 án annars uppruna fram hjá 0,2% (5/2.082) sjúklinga. Allir sjúklingarnir 5 fengu sykursýki af gerð 1 af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til sykursýki af gerð 1 hófst var 3,3 mánuðir (bil: 1 dagur til 18,7 mánuðir). Ekki var hægt að meta miðgildi tímalengdar (bil: 14 dagar til meira en 4,8 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,1% (2/2.082) sjúklinga vegna sykursýki af gerð 1. Sykursýki af gerð 1 gekk til baka hjá 2 (40%) sjúklingum í lok rannsóknartímans.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi kom sykursýki af gerð 1 án annars uppruna fram hjá 1,0% (5/489) sjúklinga. Af þessum sjúklingum var 1 (0,2%) sjúklingur með sykursýki af gerð 1 af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til sykursýki af gerð 1 hófst var 1,9 mánuðir (bil: 1,1 mánuður til 7,3 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,2% (1/489) sjúklinga vegna sykursýki af gerð 1. Allir sjúklingarnir 5 með sykursýki af gerð 1 voru meðhöndlaðir með insúlíni. Sykursýki af gerð 1 gekk ekki til baka hjá neinum sjúklingi í lok rannsóknartímans.

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd nýrnabólga fram hjá 0,3% (7/2.082) sjúklinga. Einn sjúklingur (innan við 0,1%) var með ónæmistengda nýrnabólgu af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd nýrnabólga hófst var 2,4 mánuðir (bil: 7,1 vikur til 21,9 mánuðir). Miðgildi tímalengdar var 6,1 mánuðir (bil: 9 dagar til 6,1 mánuðir).

Notkun avelúmabs var hætt hjá 0,2% (4/2.082) sjúklinga vegna ónæmistengdrar nýrnabólgu. Allir sjúklingarnir 7 sem voru með ónæmistengda nýrnabólgu fengu meðferð með barksterum. Sex (85,7%) af þessum 7 sjúklingum með ónæmistengda nýrnabólgu fengu meðferð með stórum skömmtum af barksterum í 2,5 vikur að miðgildi (bil: 6 dagar til 2,8 mánuðir). Ónæmistengd nýrnabólga gekk til baka hjá 4 (57,1%) sjúklingum í lok rannsóknartímans.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitinibi kom ónæmistengd nýrnabólga fram hjá 0,4% (2/489) sjúklinga. Af þessum sjúklingum voru 2 (0,4%) sjúklingar með ónæmistengda nýrnabólgu af stigi 3.

Miðgildi tímans þar til ónæmistengd nýrnabólga hófst var 1,2 mánuðir (bil: 2,9 vikur til 1,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,3 vikur (bil: meira en 4 dagar til 1,3 vikur).

Notkun avelúmabs var ekki hætt hjá neinum sjúklingi vegna ónæmistengdrar nýrnabólgu. Báðir sjúklingarnir 2 með ónæmistengda nýrnabólgu voru meðhöndlaðir með stórum skömmtum af

barksterum í 1,1 viku að miðgildi (bil: 3 dagar til 1,9 vikur). Ónæmistengd nýrnabólga gekk til baka hjá 1 (50%) af sjúklingunum 2 í lok rannsóknartímans.

Eiturverkanir á lifur (samhliða axitiníbi)

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avelúmabi samhliða axitiníbi var tilkynnt um ALT og AST hækkun af stigi 3 og stigi 4 hjá 9% og 7% sjúklinga, í sömu röð.

Hjá sjúklingum með ALT \geq 3 sinnum ULN (stig 2-4, n=82) gekk ALT til baka að 0-1 stigi hjá 92%.

Af sjúklingunum 73 sem fengu endurgjöf annað hvort með avelúmabi (59%) eða axitiníbi (85%) sem einlyfjameðferð eða með báðum (55%), fengu 66% enga endurkomu ALT \geq 3 sinnum ULN.

Ónæmissvörun

Af þeim 1.738 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með avelúmabi 10 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti var unnt að meta 1.627 með tilliti til meðferðartengdra mótéfna gegn lyfinu og 96 (5,9%) sýndu jákvæðar niðurstöður. Hjá sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir meðferðartengdum mótefnum gegn lyfinu kann að vera aukin hætta á innrennslistengdum viðbrögðum (u.þ.b. 40% hjá sjúklingum sem alltaf voru jákvæðir fyrir meðferðartengdum mótefnum gegn lyfinu og 25% hjá sjúklingum sem aldrei voru jákvæðir fyrir meðferðartengdum mótefnum gegn lyfinu).

Næmara próf hvað varðar mótefni gegn lyfinu var notað til að meta meðferðartengd mótefni gegn lyfinu hjá sjúklingum sem fengu avelúmab sem einlyfjameðferð, í rannsókn B9991001 hjá þýði með þvagfæraþekjukrabbamein. Af þeim 344 sjúklingum sem fengu avelúmab 10 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti auk bestu stuðningsmeðferðar var hægt að meta 325 með tilliti til meðferðartengdra mótéfna og 62 (19,1%) reyndust jákvæðir.

Næmara próf hvað varðar mótefni gegn lyfinu var einnig notað í rannsókn B9991002 og rannsókn B9991003 hjá þýði með nýrnafrumukrabbamein. Af þeim 480 sjúklingum þar sem fyrir lá a.m.k. ein gild mæling á mótefni gegn lyfinu og voru meðhöndlaðir með avelúmabi 10 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti samhliða axitiníbi 5 mg tvisvar á dag, var unnt að meta meðferðartengd mótefni gegn lyfinu hjá 453 og slík mótefni mældust hjá 66 þeirra (14,6%).

Á heildina litið var ekkert sem benti til breyttra lyfjahvarfa, aukinnar tíðni innrennslistengdra viðbragða eða áhrifa á verkun vegna myndunar mótéfna gegn avelúmabi. Áhrif hlutleysandi mótéfna (nAb) eru ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt var um þrjá sjúklinga með ofskömmun sem nam 5% til 10% yfir ráðlögðum skammti af avelúmabi. Sjúklingarnir höfðu engin einkenni, þurftu enga meðferð við ofskömmun og héldu meðferð áfram með avelúmabi.

Við ofskömmun skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum hvað varðar merki eða einkenni um aukaverkanir. Meðferðin er miðuð að meðhöndlun einkenna.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishemjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC31.

Verkunarháttur

Avelúmab er einstofna ónæmisglóbúlín G1 (IgG1) mótefni manna sem beint er gegn ónæmistemprandi bindli stýrðs frumudauða (PD-L1). Avelúmab bindur PD-L1 og blokkar milliverkun á milli PD-L1 og viðtaka stýrðs frumudauða 1 (PD-1) og B7.1. Þetta eyðir bælandi áhrifum PD-L1 á frumdrepanði CD8⁺ T-frumur og endurvekur þar með andæxlissvörun T-frumna. Einnig hefur komið fram að avelúmab örvar beint rof æxlisfrumna sem miðlað er af náttúrulegum drápsfrumum (NK) samanborið við mótefnaháðar frumumiðlaðar eiturverkanir á frumur (ADCC).

Verkun og öryggi

Bjálkkrabbamein (rannsókn EMR100070-003)

Verkun og öryggi avelúmabs voru rannsökuð í fjölsetra rannsókninni EMR100070-003 með stökum armi, sem var í tveimur hlutum. Hluti A var framkvæmdur á sjúklingum með vefjafræðilega staðfestingu á bjálkkrabbameini með meinvörpum, með sjúkdóm sem hafði versnað eða eftir krabbameinslyfjameðferð vegna sjúkdóms með fjarmeinvörpum og með lífslíkur umfram 3 mánaði. Í hluta B tóku þátt sjúklingar með vefjafræðilega staðfestingu á bjálkkrabbameini með meinvörpum sem ekki höfðu fengið altæka meðferð við meinvörpum.

Sjúklingar með sögu um virk meinvörp í miðtaugakerfi; virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sögu um slíkt; sögu um aðra illkynja sjúkdóma á síðustu 5 árum; líffæraígræðslu; sjúkdóma sem kröfðust ónæmisbælandi meðferðar eða virka sýkingu af völdum HIV, eða lifrabólgu B eða C, voru útilokaðir.

Sjúklingar fengu avelúmab í skammti sem nam 10 mg/kg á 2 vikna fresti þar til sjúkdómur versnaði eða óviðunandi eiturverkanir komu fram. Sjúklingar með sjúkdóm sem hafði versnað samkvæmt geislagreiningu án þess að vart yrði við verulega klíniska afturför, skilgreint sem engin ný eða versnandi einkenni, án breytingar á færnistöðu í meira en tvær vikur og með enga þörf fyrir björgunarmeðferð, fengu að halda meðferð áfram.

Mat var framkvæmt á æxlissvörun á 6 vikna fresti í samræmi við mat sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar varðandi endapunkta (IERC) þar sem notast var við viðmiðun fyrir svörunarmat vegna fastra æxla (RECIST), útg. 1.1.

Rannsókn 003 hluti A – sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð

Helsta mæling á verkunarniðurstöðum var staðfest besta heildarsvörun (BOR); aðrar mælingar á verkunarniðurstöðum voru m.a. lengd svörunar (DOR), lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) og heildarlifun (OS).

Greining á verkun var framkvæmd hjá öllum 88 sjúklingum eftir lágmarks eftirfylgni sem nam 36 mánuðum. Sjúklingar fengu að miðgildi 7 skammta af avelúmabi (bil: 1 skammtur til 95 skammtar) og miðgildi lengdar meðferðar var 17 vikur (bil: 2 vikur til 208 vikur).

Af sjúklingunum 88 voru 65 (74%) karlkyns, miðgildi aldurs var 73 ár (á bilinu 33 ár til 88 ár), 81 (92%) sjúklingur var hvítur og 49 (56%) sjúklingar og 39 (44%) sjúklingar voru með færnistöðu samkvæmt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) sem nam 0 og 1, í þessari röð.

Alls var tilkynnt um að 52 (59%) sjúklingar hefðu fengið 1 krabbameinsmeðferð áður við bjálkkrabbameini, 26 (30%) höfðu fengið 2 meðferðir áður og 10 (11%) höfðu fengið 3 eða fleiri meðferðir áður. Fjörutíu og sjö (53%) sjúklinganna voru með meinvörp í innyflum.

Í töflu 4 er að finna samantekt á verkunarendapunktum hjá sjúklingum sem fengu avelúmab í ráðlögðum skammti í rannsókn EMR100070-003, hluta A, með lágmarks eftirfylgni sem nam 36 mánuðum. Heildarlifun var metin í greiningu með lágmarks eftirfylgni sem nam 44 mánuðum. Miðgildi heildarlifunar var 12,6 mánuðir (95% CI 7,5; 17,1).

Tafla 4: Svörun við avelúmabi 10 mg/kg á 2 vikna fresti hjá sjúklingum með bjálkakrabbamein með meinvörpum í rannsókn EMR100070-003 (hluta A)*

Verkunarendapunktur (hluti A) (samkvæmt RECIST v1.1, IERC)	Niðurstöður (N=88)
Hlutlæg svörun (ORR) Svörunarhlutfall, CR+PR** n (%) (95% CI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Staðfest besta heildarsvörun (BOR) Full svörun (CR)** n (%) Hlutasvörun (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Lengd svörunar (DOR)^a Miðgildi, mánuðir (95% CI) Lágmark, hámark (mánuðir) ≥ 6 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI) ≥ 12 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI) ≥ 24 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI) ≥ 36 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI)	40,5 (18, ekki metanlegt) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) Miðgildi PFS, mánuðir (95% CI) 6 mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI) 12 mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI) 24 mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI) 36 mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

CI: Öryggisbil; RECIST: Viðmiðun fyrir svörunarmat vegna fastra æxla; IERC: Sjálfstæð endurskoðunarnefnd varðandi endapunkta; K-M: Kaplan-Meier; +táknar aðlagað gildi

* Upplýsingar um verkun með lágmarks eftirfylgni sem nam 36 mánuðum (lokadagsetning 14. september 2018)

** CR eða PR var staðfest við síðara æxlismat

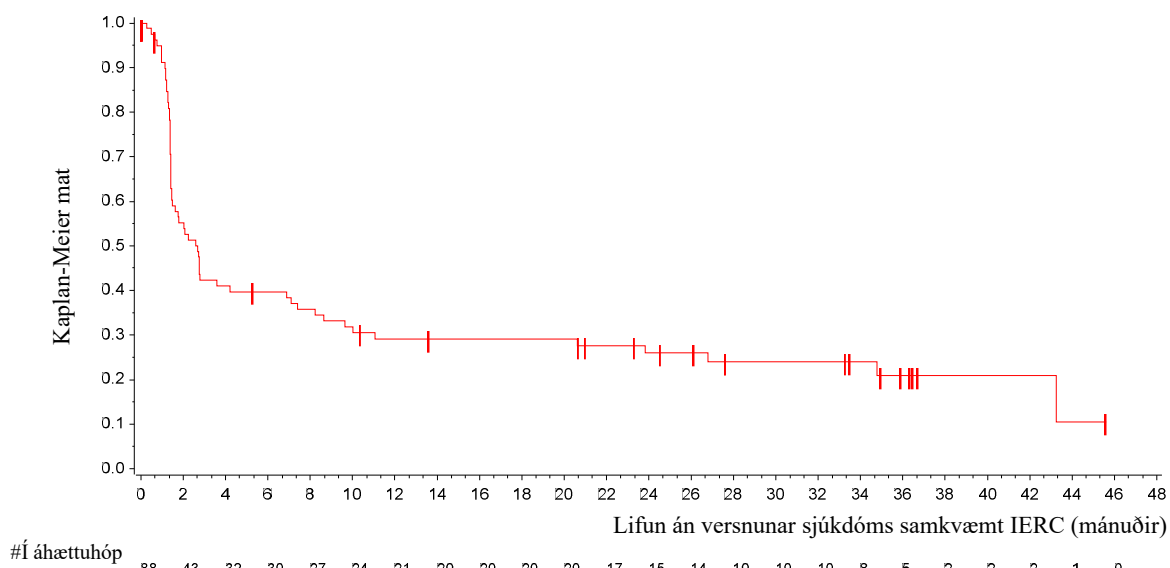
^a Byggt á fjölda sjúklinga með staðfesta svörun (CR eða PR)

Miðgildi tímans fram að svörun var 6 vikur (bil: 6 vikur til 36 vikur) eftir fyrsta skammtinn af avelúmabi. Tuttugu og tveir af 29 (76%) sjúklingum með svörun sýndu svörun innan 7 vikna eftir fyrsta skammtinn af avelúmabi.

Kaplan-Meier mat varðandi PFS hjá sjúklingunum 88 (hluti A) með bjálkakrabbamein með meinvörpum er að finna á mynd 1.

Mynd 1: Kaplan-Meier mat á lifun án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt RECIST v1.1, IERC (hluti A, lágmarks eftirfylgni sem nam 36 mánuðum)

Afurðarhámark – lífslíkur (N=88)



Æxlissýni voru metin með tilliti til PD-L1 æxlisfrumutjáningar og Merkel-frumu pólýómaveiru (MCV) með ónæmisvefjafræðilegu könnunarprófi (IHC). Í töflu 5 má sjá samantekt á hlutlægri svörun eftir PD-L1 tjáningu og MCV stöðu sjúklinga með bjálkakrabbamein með meinvörpum í rannsókn EMR100070-003 (hluta A).

Tafla 5: Hlutlæg svörun eftir PD-L1 tjáningu og MCV æxlisstöðu hjá sjúklingum með bjálkakrabbamein með meinvörpum í rannsókn EMR100070-003 (hluta A)

	Avelúmab ORR (95% CI)*
PD-L1 tjáning við viðmiðunargildi sem nam $\geq 1\%$	N=74 ^a
Jákvæð (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Neikvæð (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
IHC-MCV æxlisstaða	N=77 ^b
Jákvæð (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Neikvæð (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: ónæmisvefjafræðilegt könnunarpróf; MCV: Merkel-frumu pólýómaveiru; ORR: hlutlæg svörun
* ORR (lokadagsetning 14. september 2018)

^a Byggt á upplýsingum sjúklinga sem voru metanlegir hvað varðar PD-L1

^b Byggt á upplýsingum sjúklinga sem voru metanlegir hvað varðar MCV með ónæmisvefjafræðilegu könnunarprófi (IHC)

Rannsókn 003 hluti B – sjúklingar sem ekki hafa fengið altæka meðferð við meinvörpum

Helsta mælingin á verkunarniðurstöðum var viðvarandi svörun, sem var skilgreind sem hlutlæg svörun (full svörun (CR) eða hlutasvörun (PR)) sem varði a.m.k. 6 mánuði; aukalegar mælingar á niðurstöðum voru m.a. BOR, DOR, PFS og OS.

Frumgreiningin fyrir hluta B tók til 116 sjúklinga sem fengu a.m.k. einn skammt af avelúmabi og a.m.k. 15 mánaða eftirfylgni í lok rannsóknartímans (lokadagsetning 2. maí 2019).

Af 116 sjúklingum voru 81 (70%) karlkyns, miðgildi aldurs var 74 ár (á bilinu: 41 ár til 93 ár), 75 (65%) voru hvítir og 72 (62%) og 44 (38%) voru með færnistöðu samkvæmt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) sem nam 0 og 1, í þessari röð.

Í töflu 6 má finna samantekt á verkunarendapunktum fyrir grunngreininguna, þar á meðal áætlað 24 mánaða hlutfall samkvæmt Kaplan-Meier fyrir lengd svörunar og lifun án versnunar sjúkdóms, hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt af avelúmabi í rannsókn EMR100070-003, hluta B.

Tafla 6: Grunngreining á svörun við avelúmabi 10 mg/kg á 2 vikna fresti hjá sjúklingum með bjálkakrabbamein með meinvörpum í rannsókn EMR100070-003 (hluta B)*

Verkunarendapunktur (hluti B) (samkvæmt RECIST v1.1, IERC)	Niðurstöður (N=116)
Viðvarandi svörun ≥ 6 mánuðir (95% CI)	30,2% (22,0; 39,4)
Hlutlæg svörun (ORR) Svörunarhlutfall, CR+PR** n (%) (95% CI)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Staðfest besta heildarsvörun (BOR) Full svörun (CR)** n (%) Hlutasvörun (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Lengd svörunar (DOR)^a Miðgildi, mánuðir (95% CI) Lágmark, hámark (mánuðir) ≥ 3 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI) ≥ 6 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI) ≥ 12 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI) ≥ 18 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI) ≥ 24 mánuðir samkvæmt K-M, (95% CI)	18,2 (11,3; ekki metanlegt) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) Miðgildi PFS, mánuðir (95% CI) 3-mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI) 6-mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI) 12-mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI) 24-mánaða PFS hlutfall samkvæmt K-M, (95% CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

CI: Öryggisbil; RECIST: Viðmiðun fyrir svörunarmat vegna fastra æxla; IERC: Sjálfstæð endurskoðunarnefnd varðandi endapunkta; K-M: Kaplan-Meier

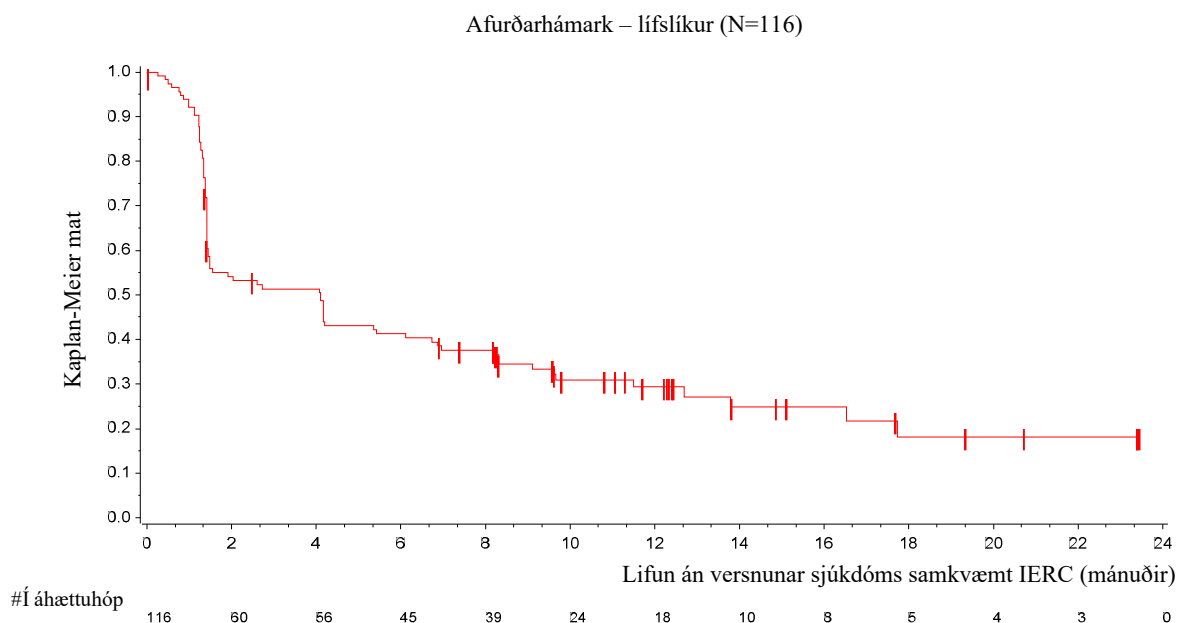
* Upplýsingar um verkun með lágmarks eftirfylgni sem nam 15 mánuðum (lokadagsetning 2. maí 2019)

** CR eða PR var staðfest við síðara æxlismat

^a Byggt á fjölda sjúklinga með staðfesta svörun (CR eða PR)

Mynd 2 sýnir Kaplan-Meier mat varðandi lifun án versnunar sjúkdóms úr grunngreiningunni hjá 116 sjúklingum sem tóku þátt í hluta B með lágmarks eftirfylgni sem nam 15 mánuðum.

Mynd 2: Kaplan-Meier mat á lifun án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt RECIST v1.1, IERC (hluti B, N=116)



Æxlissýni voru metin með tilliti til PD-L1 æxlisfrumutjáningar og MCV með IHC könnunarprófi. Í töflu 7 má sjá samantekt á hlutlægi svörun eftir PD-L1 tjáningu og MCV stöðu sjúklinga með þjálfkrabbamein með meinvörpum í rannsókn EMR100070-003 (hluta B).

Tafla 7: Hlutlæg svörun eftir PD-L1 tjáningu og MCV æxlisstöðu hjá sjúklingum með þjálfkrabbamein með meinvörpum í rannsókn EMR100070-003 (hluta B)

	Avelúmab ORR (95% CI)*
PD-L1 tjáning við viðmiðunargildi sem nam $\geq 1\%$	N=108 ^a
Jákvæð (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Neikvæð (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
IHC-MCV æxlisstaða	N=107 ^b
Jákvæð (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Neikvæð (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: ónæmisvefjafræðilegt könnunarpróf; MCV: Merkel-frumu pólýómaveira; ORR: hlutlæg svörun
* ORR (lokadagsetning 2. maí 2019)

^a Byggt á upplýsingum sjúklinga sem voru metanlegir hvað varðar PD-L1

^b Byggt á upplýsingum sjúklinga sem voru metanlegir hvað varðar MCV með IHC

Þvagfæraþekjukrabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk líffæris eða með meinvörpum (rannsókn B9991001)

Sýnt var fram á verkun og öryggi avelúmabs í rannsókn B9991001 sem var opin, slembiröðuð, fjölsetra rannsókn sem framkvæmd var hjá 700 sjúklingum með óskurðtækt þvagfæraþekjukrabbamein sem vaxið hafði út fyrir mörk líffæris eða með meinvörpum, þegar sjúkdómur hafði ekki versnað við 4-6 lotur af innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínu sem fyrsta meðferðarúrræði. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm eða sjúkdóm sem krafðist ónæmisbælingar fengu ekki þátttöku.

Slembiröðun var lagskipt eftir bestu svörun við krabbameinslyfjameðferð (CR/PR samanborið við stöðugan sjúkdóm [SD]) og staðsetningu meinvarpa (í innri líffærum samanborið við utan innri líffæra) við upphaf innleiðslumeðferðar með krabbameinslyfjum sem fyrsta meðferðarúrræði. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort avelúmab með innrennsli í bláæð sem nam 10 mg/kg á 2 vikna fresti auk bestu stuðningsmeðferðar (BSC) eða aðeins bestu stuðningsmeðferð.

Gjöf avelúmabs var leyfð fram yfir versnun sjúkdóms samkvæmt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) sem skilgreind var með blinduðu og óháðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Review), ef sjúklingur sýndi klínískan stöðugleika og rannsakandi taldi hann hljóta klínískan ávinning af meðferð. Mat var framkvæmt á æxlisstöðu í upphafi, 8 vikum eftir slembiröðun og síðan á 8 vikna fresti í allt að 12 mánuði eftir slembiröðun, og á 12 vikna fresti eftir það fram að skráðri staðfestingu á versnun sjúkdóms byggt á BICR-mati samkvæmt RECIST v1.1.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni í upphafi voru almennt í góðu jafnvægi á milli armsins sem fékk avelúmab auk bestu stuðningsmeðferðar og armsins sem fékk eingöngu bestu stuðningsmeðferð. Einkenni í upphafi voru meðalaldur sem nam 69 árum (bil: 32 til 90), 66% sjúklinga voru 65 ára eða eldri, 77% voru karlkyns, 67% voru hvítir og ECOG-færniastaða (ECOG PS) var 0 (61%) eða 1 (39%) í báðum örmum.

Við innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum sem fyrsta meðferðarúrræði fengu 56% sjúklinga cisplatín auk gemcitabíns, 38% sjúklinga fengu karbóplatín auk gemcitabíns og 6% sjúklinga fengu cisplatín auk gemcitabíns og karbóplatín auk gemcitabíns (þ.e. þessir sjúklingar fengu eina eða fleiri lotur af hvorri samsetningu). Besta svörun við innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum sem fyrsta meðferðarúrræði var full svörun (CR) eða hlutasvörun (PR) (72%) eða stöðugur sjúkdómur (SD) (28%). Staðsetningar meinvarpa fyrir krabbameinslyfjameðferð voru í innri líffærum (55%) eða utan innri líffæra (45%). Fimm tíu og eitt prósent sjúklinga var með PD-L1-jákvæð æxli. Sex prósent sjúklinga í arminum sem fékk avelúmab auk bestu stuðningsmeðferðar og 44% sjúklinga í arminum sem fékk eingöngu bestu stuðningsmeðferð fengu annan PD-1/PD-L1 varðstöðvarhemil eftir að meðferð var hætt.

Aðalverkunarniðurstöður voru mældar með heildarlifun (OS) hjá öllum slembiröðuðum sjúklingum og sjúklingum með PD-L1-jákvæð æxli. Lifun án versnunar (PFS) byggð á BICR-mati samkvæmt RECIST v1.1 var annar mælikvarði á verkunarniðurstöður. Verkunarniðurstöður voru mældar frá þeim tíma þegar slembiröðun fór fram eftir 4 til 6 lotur af innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínu.

PD-L1 staða æxlis var metin með Ventana PD-L1 (SP263) prófi. Staðan var skilgreind sem PD-L1-jákvæð ef $\geq 25\%$ æxlisfrumna litaðar fyrir PD-L1; eða $\geq 25\%$ ónæmisfrumna litaðar fyrir PD-L1 ef $> 1\%$ æxlissvæðis innihélt ónæmisfrumur; eða 100% ónæmisfrumna litaðar fyrir PD-L1 ef $= 1\%$ æxlissvæðis innihélt ónæmisfrumur.

Í fyrirfram tilgreindri bráðabirgðagreiningu (lokadagsetning 21. október 2019) náði rannsókn B9991001 aðalendapunktinum fyrir heildarlifun hjá báðum aðal (coprimary) sjúklingahópunum: hjá öllum slembiröðuðum sjúklingum með miðgildi heildarlifunar sem nam 21,4 mánuðum (95% CI: 18,9; 26,1; HR 0,69, 95% CI: 0,556; 0,863) hjá örmunum sem fengu avelumab og bestu stuðningsmeðferð og með miðgildi heildarlifunar sem nam 14,3 mánuðum (95% CI: 12,9; 17,8) hjá arminum sem fékk eingöngu BSC. Hjá sjúklingum með æxli sem voru jákvæð m.t.t. PD-L1 náðist ekki miðgildi fyrir heildarlifun (95% CI: 20,3; náðist ekki; HR 0,56, 95%, CI: 0,404; 0,787) hjá örmunum sem fengu avelumab og bestu stuðningsmeðferð og miðgildi heildarlifunar hjá arminum sem fékk eingöngu bestu stuðningsmeðferð var 17,1 mánuðir (95% CI: 13,5; 23,7). Uppfærðar niðurstöður um heildarlifun með lokadagsetningu gagna 19. janúar 2020 og gögn um lifun án versnunar sjúkdóms með lokadagsetninguna 21. október 2019 er að finna í töflu 8 og á mynd 3 og mynd 4 hér að neðan.

Tafla 8: Verkunarniðurstöður eftir PD-L1 tjáningu í rannsókn B9991001

Verkunar endapunktur	Avelúmab auk bestu stuðningsm eðferðar (N=350)	Besta stuðningsm eðferð (N=350)	Avelúmab auk bestu stuðningsm eðferðar (N=189)	Besta stuðningsm eðferð (N=169)	Avelúmab auk bestu stuðningsm eðferðar (N=139)	Besta stuðningsm eðferð (N=131)
	Allir slembiraðaðir sjúklingar		PD-L1-jákvæð æxli		PD-L1-neikvæð æxli ^c	
Heildarlífur (OS)^a						
Tilvik (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	EM (20,6; EM)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
2-hliða p-gildi ^d	0,0008		0,0019		-	
Lífur án versnunar (PFS)^{b, e, f}						
Tilvik (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Miðgildi í mánuðum (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
2-hliða p-gildi ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: Öryggisbil; K-M: Kaplan-Meier, EM: Ekki metanlegt

Athugið: 72 sjúklingar (22 sjúklingar í arminum sem fékk avelúmab auk bestu stuðningsmeðferðar og 50 sjúklingar í arminum sem fékk bestu stuðningsmeðferð eingöngu) voru með æxli með óþekkta PD-L1 stöðu

^a Lokadagsetning OS var 19. janúar 2020

^b Lokadagsetning PFS var 21. október 2019

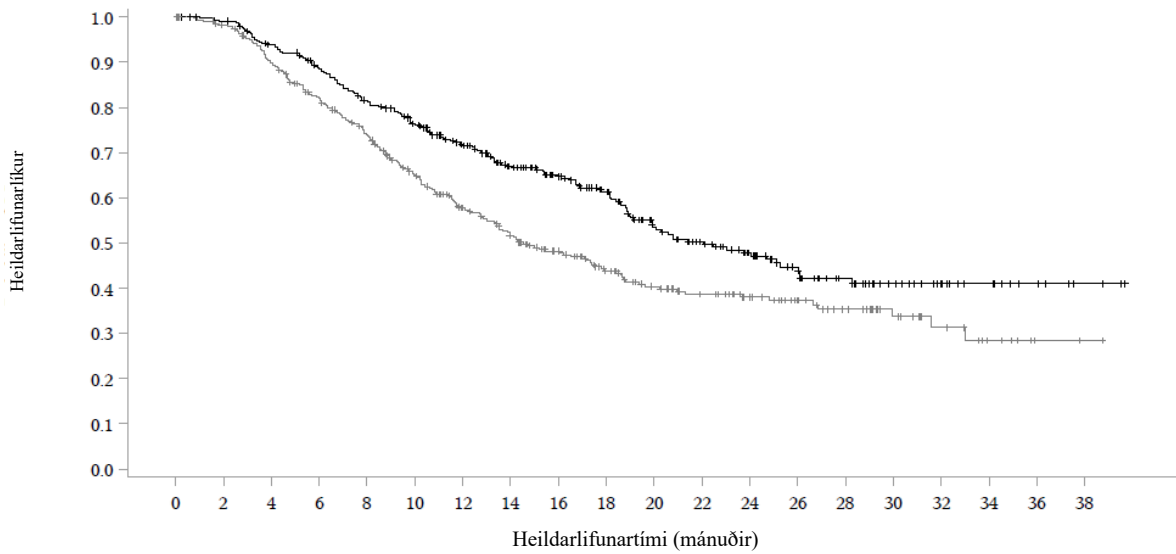
^c Greiningar á PD-L1-neikvæðu þýði voru könnunarlegs eðlis og engin formleg próf voru framkvæmd

^d p-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi

^e Byggt á BICR-mati samkvæmt RECIST v1.1

^f Ástæður fyrir aðlögun lífunar án versnunar eru stigskiptar í þessari röð: ekkert fullnægjandi mat í upphafi, ný krabbameinsmeðferð hafin, tilvik á sér stað eftir að mat skortir í 2 eða fleiri skipti, samþykki dregið til baka, viðkomandi er ekki í eftirfylgni, ekkert fullnægjandi æxlismat eftir upphafsgildi, enn til staðar án tilvika

Mynd 3: Kaplan-Meier mat á heildarlifun (OS) eftir PD-L1 tjáningu (lokadagsetning 19. janúar 2020) - Heildargreiningarþýði

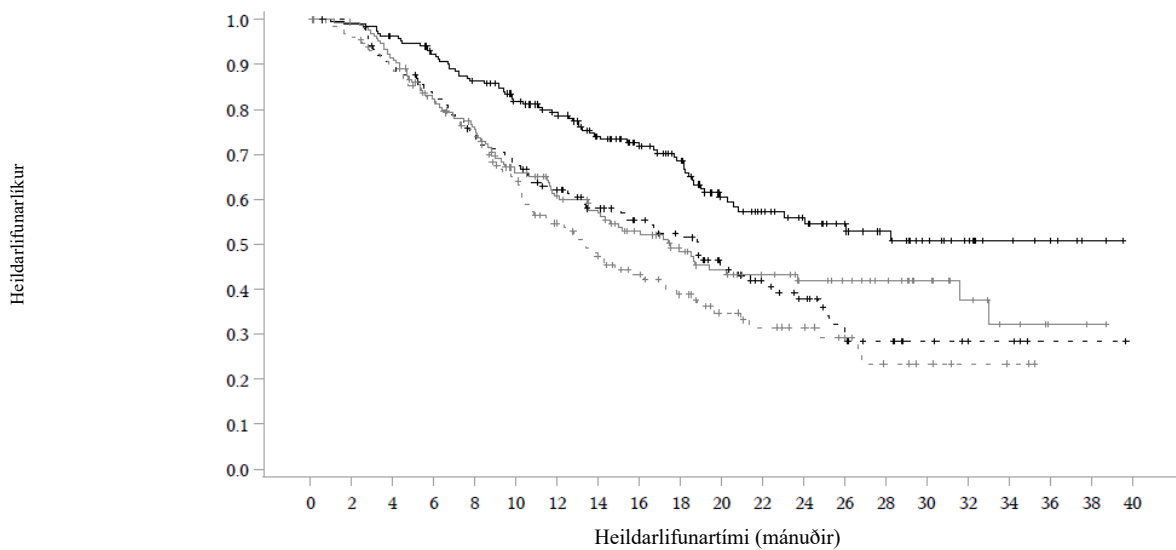


Fjöldi í hættu

Avelúmab+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

—+— Avelúmab +BSC - - - - BSC

(A): Allir slembiraðaðir sjúklingar



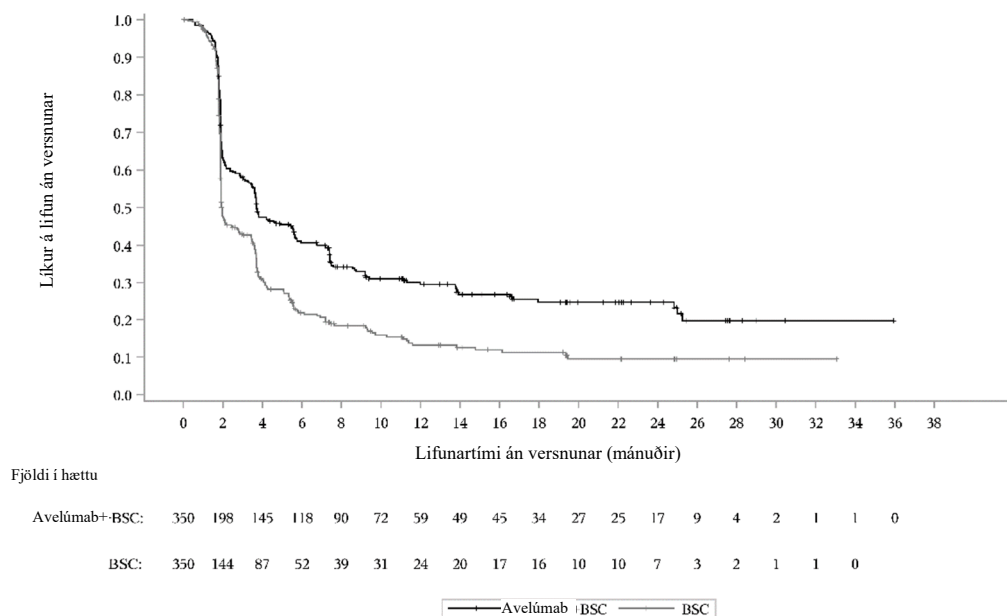
Fjöldi í hættu

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

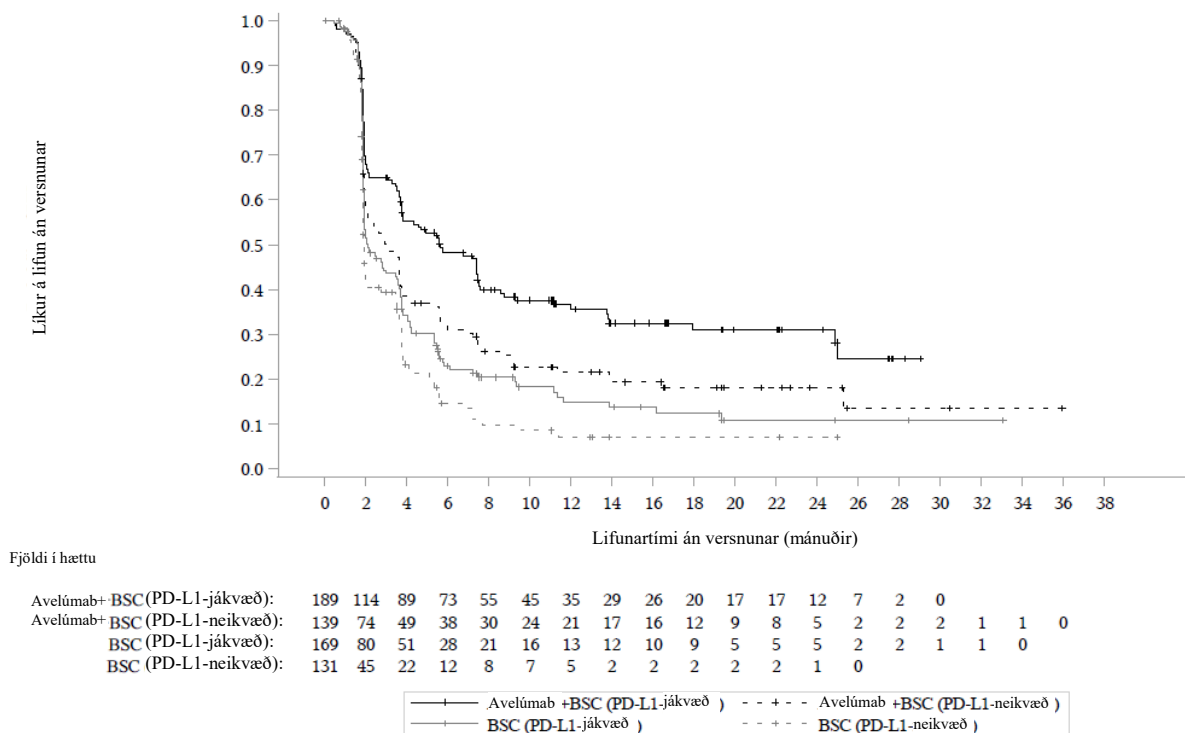
—+— Avelúmab +BSC (PD-L1-jákvæð) - - - - Avelúmab +BSC (PD-L1-neikvæð)
 - - - - BSC (PD-L1-jákvæð) - - - - BSC (PD-L1-neikvæð)

(B): Sjúklingar eftir PD-L1 tjáningu

Mynd 4: Kaplan-Meier mat á lifun án versunar (PFS) eftir PD-L1 tjáningu, byggt á BICR-mati (RECIST v1.1) (lokadagsetning 21. október 2019) - Heildargreiningarþýði



(A): Allir slembiraðaðir sjúklingar



(B): Sjúklingar eftir PD-L1 tjáningu

Nýrnafrumkrabbamein (rannsókn B9991003)

Sýnt var fram á verkun og öryggi avelúmabs samhliða axitinibi í rannsókn B9991003, sem var slembiröðuð, fjölsetra, opin rannsókn á avelúmabi samhliða axitinibi hjá 886 sjúklingum með ómeðhöndlað nýrnafrumkrabbamein sem var langt gengið eða með meinvörpum og með glærufrumuþætti (clear-cell component).

Sjúklingar fengu að taka þátt óháð hópi fyrir batahorfur eða PD-L1 tjáningu æxlis og þurftu að hafa að minnsta kosti eina mælanlega meinsemd samkvæmt skilgreiningu í viðmiðum fyrir svörunarmat vegna

fastra æxla (RECIST), útgáfu 1.1, sem hafði ekki áður verið geisluð. Sjúklingar sem höfðu áður fengið altæka meðferð við nýrnafrumkrabbameini sem var langt gengið eða með meinvörpum, sjúklingar sem höfðu áður fengið altæka ónæmismeðferð með IL-2, IFN- α , and-PD-1, and-PD-L1 eða and-CTLA-4 mótiefnum og sjúklingar með virk meinvörp í heila, virkan sjálfsónæmissjúkdóm sem gæti versnað við gjöf ónæmisörvandi lyfja, sögu um aðra illkynja sjúkdóma á síðustu 5 árum eða sem höfðu fengið líffæraigræðslu, fengu ekki að taka þátt í rannsókninni.

Slembiröðun var lagskipt samkvæmt ECOG færnistuðli (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) (0 eða 1) og svæði (Bandaríkin eða Kanada/Vestur-Evrópa eða aðrir heimshlutar). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) í einn af eftirfarandi meðferðarhópum:

- Avelúmab 10 mg/kg innrennsli í bláæð á 2 vikna fresti samhliða axitinibi 5 mg tvisvar á dag til inntöku (N=442). Hjá sjúklingum sem þóldu axitinib 5 mg tvisvar á dag án þess að fá aukaverkanir sem tengjast axitinibi af stigi 2 eða hærra í tvær vikur samfleytt, mátti auka skammtinn í 7 mg og síðan í 10 mg tvisvar á dag. Gera mátti hlé á eða minnka skammt axitinibs í 3 mg tvisvar á dag og síðan í 2 mg tvisvar á dag til að meðhöndla eiturvekanir.
- Sunitinib 50 mg einu sinni á dag til inntöku í 4 vikur og síðan 2 vikna hlé (N=444) fram að versnun á myndgreiningu eða klínískri versnun eða þar til eiturráhrif urðu óásættanleg.

Meðferð með avelúmabi og axitinibi var haldið áfram fram að versnun sjúkdóms samkvæmt mati blindaðrar og óháðrar matsnefndar (BICR, Blinded Independent Central Review) samkvæmt RECIST v1.1 mati (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) eða þar til eiturráhrif urðu óásættanleg. Gjöf avelúmabs og axitinibs var leyfð fram yfir versnun sjúkdóms samkvæmt RECIST á grundvelli mats rannsóknaraðila á ávinningi-áhættu og klínísku ástandi sjúklings, þar með talið færnistöðu, klínískum einkennum, aukaverkunum og gögnum frá rannsóknarstofu. Meirihluti (n=160; 71,4%) sjúklinga með framsækinn sjúkdóm hélt áfram meðferð með báðum lyfjunum eftir versnun. Mat á stöðu æxlis var framkvæmt í upphafi, eftir slembiröðun í 6. viku, síðan á 6 vikna fresti og í allt að 18 mánuði eftir slembiröðun og á 12 vikna fresti þangað til BICR staðfesti versnun sjúkdómsins.

Aðalmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versunar (PFS), metin af BICR samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum og heildarlifun (OS) við fyrsta meðferðarkost hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumkrabbamein sem eru með PD-L1-jákvæð æxli (PD-L1 tjáning hjá $\geq 1\%$ af æxlisfrumum). Helstu viðbótarmælibreytur voru lifun án versunar metin af blindaðri og óháðri matsnefnd samkvæmt RECIST v1.1 og heildarlifun óháð PD-L1 tjáningu. PD-L1 staða var ákvörðuð með mótiefnalitun vefja. Aðrar viðbótarmælibreytur voru m.a. hlutlæg svörun (OR), tími fram að svörun (TTR) og lengd svörunar (DOR).

Einkenni rannsóknarþýðis: miðgildi aldurs var 61 ár (á bilinu 27,0 til 88,0), 38% sjúklinga voru 65 ára eða eldri, 75% voru karlkyns, 75% voru hvítir og ECOG færnistuðull var 0 (63%) eða 1 (37%).

Dreifing sjúklinga samkvæmt áhættuflokkun IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Consortium) var 21% hagstæð, 62% miðlungs hagstæð og 16% óhagstæð. Dreifing sjúklinga samkvæmt áhættuflokkun Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) var 22% hagstæð, 65% miðlungs hagstæð og 11% óhagstæð.

Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 9 og á mynd 5 sem byggðar eru á lokadagsetningunni 28. janúar 2019. Upplýsingar um heildarlifun voru ófullmótaðar með 27% dauðsfalla og miðgildi fyrir eftirfylgni heildarlifunar sem var 19 mánuðir. Áhættuhlutfall (HR) fyrir heildarlifun var 0,80 (95% CI: 0,616; 1,027) fyrir avelúmab ásamt axitinibi samanborið við sunitinib.

Tafla 9: Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókn B9991003 hjá sjúklingum óháð PD-L1 tjáningu

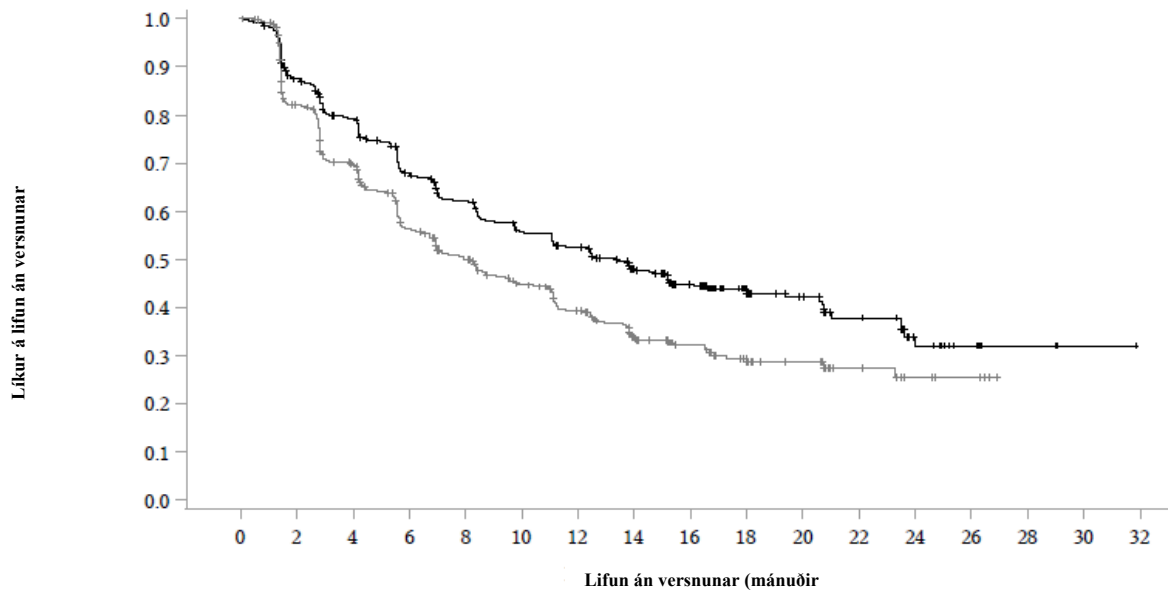
Verkunarendapunktur (samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd)	Avelúmab auk axitinibs (N=442)	Sunitinib (N=444)
Lifun án versnunar (PFS)		
Tilvik (%)	229 (52)	258 (58)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-gildi*	< 0,0001	
12-mánaða lifun án versnunar samkvæmt K-M, (95% CI)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
18-mánaða lifun án versnunar samkvæmt K-M, (95% CI)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
Staðfest hlutlæg svörunartíðni (ORR)		
Hlutlæg svörunartíðni (ORR) n (%) (95% CI)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Full svörun (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Hlutasvörun (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Tími fram að svörun (TTR)		
Miðgildi, mánuðir (bil)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Lengd svörunar (DOR)		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	18,5 (17,8, EM)	EM (16,4; EM)

CI: Öryggismörk; K-M: Kaplan-Meier; EM: Ekki metanlegt.

* 1-hliða p-gildi byggt á lagskiptu log-rank prófi.

** Öryggismörk eru fengin með log-log ummyndun og ummyndun til baka að óbreyttum skala.

Mynd 5: Kaplan-Meier mat á lifun án versnunar samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd hjá sjúklingum óháð PD-L1 tjáningu



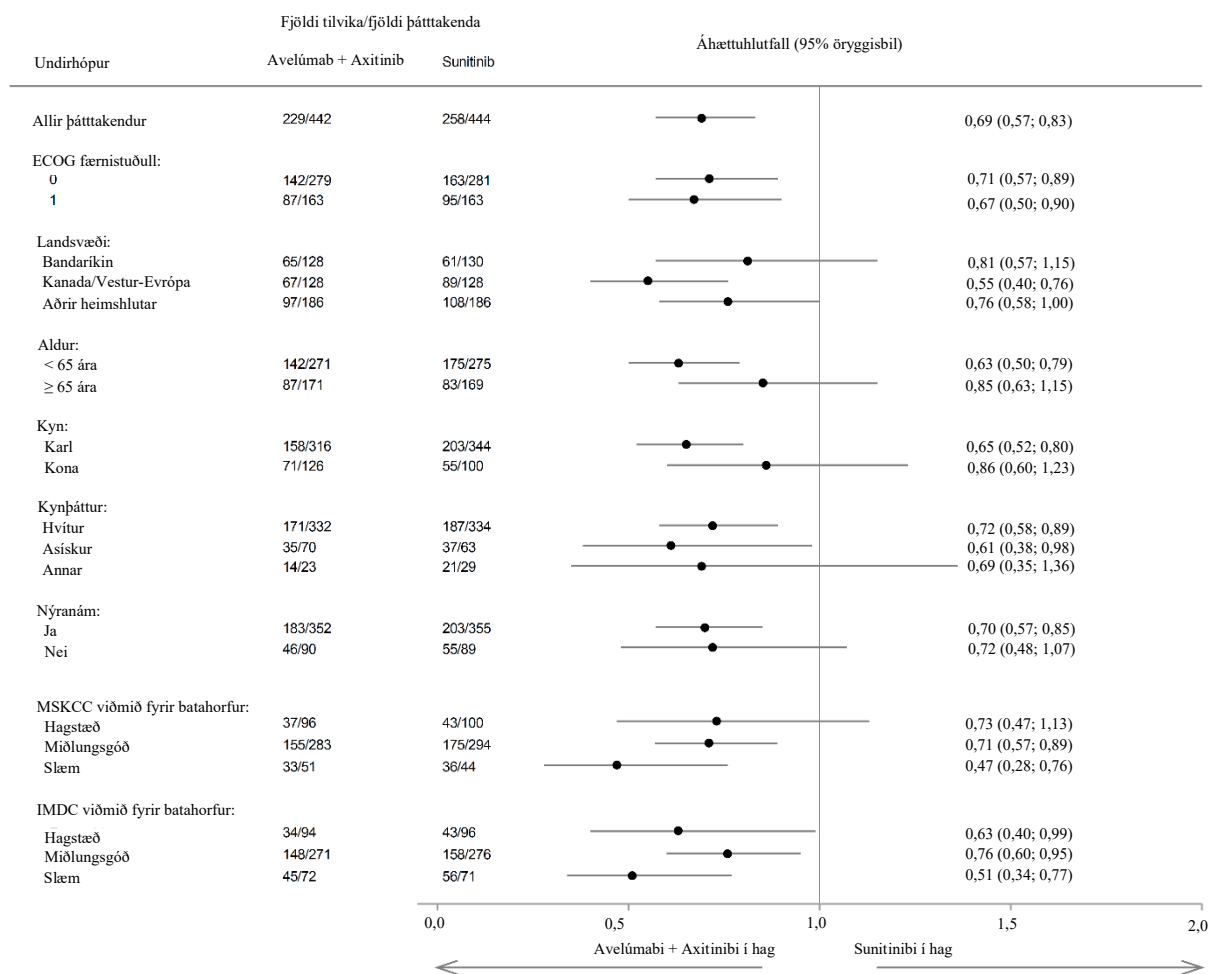
Fjöldi í hættu

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

—+—	Avelúmab + Axitinib: (N=442, Tilvik=229, Miðgildi=13,3 mánuðir, 95% CI (11,1; 15,3))
- - -	Sunitinib: (N=444, Tilvik =258, Miðgildi =8,0 mánuðir, 95% CI (6,7; 9,8))

Vart varð við framför hvað varðar lifun án versnunar hjá fyrirfram tilgreindum undirhópum.

Mynd 6: Forest plot mynd af lifun án versnunar samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd hjá sjúklingum óháð PD-L1 tjáningu



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Bavencio hjá öllum undirhópum barna við bjálkkrabbameini með meinvörpum, þvagfæraþekjukrabbameini og nýrnafrumukrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf avelúmabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem avelúmab var gefið sem einlyfjameðferð og þar sem avelúmab var gefið samhliða axitinibi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum avelúmabs, hvort sem það var gefið sem einlyfjameðferð eða samhliða axitinibi, er ekki búist við neinum klínískt marktækum mun á útsetningu fyrir avelúmab eftir því hvort það er gefið á 2 vikna fresti sem 800 mg eða 10 mg/kg.

Dreifing

Búist er við að avelúmab dreifist í blóðrás og í minna mæli í utanfrumurými. Dreifingarrúmmálið við jafnvægi var 4,72 l.

Í samræmi við takmarkaða dreifingu utan æða er dreifingarrúmmál avelúmabs lítið við jafnvægi. Eins og búast má við með mótetni binst avelúmab blóðvökvapróteinum ekki á sértækan hátt.

Brotthvarf

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 1.629 sjúklingum er gildi altækrar heildarúthreinsunar (CL) 0,59 l/dag. Í viðbótargreiningunni reyndist úthreinsun avelúmabs minnka með tímanum: mesta meðal hámarksminnkun (% fráviksstuðull [CV%]) frá grunngildi varðandi mismunandi tegundir æxla var u.þ.b. 32,1% (CV 36,2%).

Þéttni avelúmabs nær jafnvægi eftir u.þ.b. 4 til 6 vikna (2 til 3 lotur) endurtekna skömmun sem nam 10 mg/kg á 2 vikna fresti og almenn uppsöfnun var u.þ.b. 1,25-föld.

Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) við ráðlagðan skammt er 6,1 dagar byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir avelúmabi jókst í hlutfalli við skammta á skammtabili sem nam 10 mg/kg til 20 mg/kg á 2 vikna fresti.

Þegar avelúmab 10 mg/kg var gefið samhliða axitinibi 5 mg var útsetning fyrir avelúmabi og axitinibi, hvoru um sig, eins og þegar lyfin voru gefin ein sér. Ekkert bendir til þess að úthreinsun avelúmabs breytist á klínískt marktækan hátt með tímanum hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumkrabbamein.

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gefur til kynna að enginn munur sé á altækri heildarúthreinsun avelúmabs byggt á aldri, kyni, kynþætti, PD-L1 stöðu, æxlisbyrði, skertri nýrnastarfsemi og vægri eða í meðallagi skertri lifrarstarfsemi.

Altæk heildarúthreinsun eykst með líkamsþyngd. Útsetning við jafnvægi var nokkurn vegin jöfn á breiðu bili líkamsþyngdar (30 til 204 kg) þegar skömmun var stöðluð eftir líkamsþyngd.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki varð vart við neinn klínískt mikilvægan mun á úthreinsun avelúmabs hjá sjúklingum með vægt skerta (gauklasíunarhraði (GFR) 60 til 89 ml/mín., Cockcroft-Gault kreatínínúthreinsun (CrCL); n=623), í meðallagi skerta (GFR 30 til 59 ml/mín., n=320) eða eðlilega (GFR \geq 90 ml/mín., n=671) nýrnastarfsemi.

Avelúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR 15 til 29 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki varð vart við neinn klínískt mikilvægan mun á úthreinsun avelúmabs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (gallrauði \leq ULN og AST $>$ ULN eða gallrauði á bilinu 1 til 1,5 sinnum ULN, n=217) og eðlilega lifrarstarfsemi (gallrauði og AST \leq ULN, n=1.388) í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Skert lifrarstarfsemi var skilgreind samkvæmt viðmiðum *National Cancer Institute* (NCI) fyrir vanstarfsemi lifrar.

Avelúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (gallrauði á bilinu 1,5 til 3 sinnum ULN) eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (gallrauði $>$ 3 sinnum ULN).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá krabbaloðöpum sem fengu skammta sem námu 20, 60 eða 140 mg/kg í bláæð einu sinni í viku í 1 mánuð og 3 mánuði og síðan 2 mánaða afturbatátímabil eftir 3 mánaða skömmunartímabilið. Vart varð við söfnun einkjarna frumna kringum æðar í heila og mænu apa sem fengu meðferð með avelúmabi sem nam \geq 20 mg/kg í 3 mánuði. Þótt

ekki væri neitt skýrt samhengi milli skammta og svörunar er ekki hægt að útiloka að þessar niðurstöður tengist meðferð með avelúmabi.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á æxlun hjá dýrum með avelúmabi. PD-1/PD-L1 ferlið er talið eiga hlutverki að gegna við það að viðhalda þoli gagnvart fóstri meðan á meðgöngu stendur. Komið hefur í ljós að blokkun PD-L1 merkja í músalíkönunum á meðgöngu truflar þol gagnvart fóstri og veldur aukinni hættu á fósturláti. Þessar niðurstöður gefa til kynna hugsanlega hættu á því að gjöf avelúmabs á meðgöngu valdi fósturskaða, þar með talið fjölgun fósturláta eða lífvana fæðinga.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til þess að meta líkur á því að avelúmab valdi krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðaeftni.

Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið framkvæmdar með avelúmabi. Í 1 mánaðar og 3 mánaða rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá öpum varð ekki vart við nein merkjanleg áhrif á æxlunarfæri kvendýra. Margir af karlkyns öpunum sem notaðir voru til rannsókna voru ekki orðnir kynþroska og því er ekki hægt að draga neinar skýrar ályktanir varðandi áhrif á æxlunarfæri karldýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Ísedik
Pólýsorbat 20
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
3 ár

Eftir að umbúðir eru rofnar

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal þynna lyfið og gefa með innrennsli tafarlaust eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

Eftir að innrennsli er undirbúið

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar við notkun í 24 klst. við 20°C til 25°C og við herbergislýsingu. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal gefa þynnta lausn tafarlaust með innrennsli nema þynningaraðferðin komi í veg fyrir hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand við notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml af þykki í hettuglasi (gler af gerð I) með halóbútýl gúmmítappa og álinnsigli með áföstu plastloki sem hægt er að fjarlægja.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Bavencio er samrýmanleg við innrennslispoka úr pólýetýleni, pólýprópýleni og etýlénvínýlasetati, glös úr gleri, innrennslissett úr pólývínýlklóríði og slöngusíur með pólýetersúlfónhimum með gatastærð sem nemur 0,2 míkrometrum.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Undirbúa skal innrennslislausnina með smitgát.

- Skoða skal útlit hettuglassins með tilliti til agna og upplitar. Bavencio er tær, litlaus eða örlítið gul lausn. Ef lausnin er gruggug, upplituð eða inniheldur agnir skal farga hettuglasinu.
- Nota skal innrennslispoka af viðeigandi stærð (helst 250 ml) sem inniheldur annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyf. Draga skal nauðsynlegt magn af Bavencio úr hettuglasinu/-unum og flytja í innrennslispokann. Farga skal hettuglösum sem eru tóm eða hafa verið notuð að hluta til.
- Blanda skal þynntu lausnina varlega með því að hvolfa pokanum til þess að forðast það að lausnin freyði eða tvístrist um of.
- Skoða skal lausnina til að ganga úr skugga um að hún sé tær, litlaus og laus við sjáanlegar agnir. Nota skal þynnta lausn tafarlaust eftir undirbúning hennar.
- Ekki skal gefa önnur lyf samhliða með sömu slöngu í bláæð. Gefa skal innrennslislausnina með sæfðri, 0,2 míkrometra slöngusíu eða viðbættri síu, með lítilli próteinbindingu og án sótthitavalda eins og lýst er í kafla 4.2.

Eftir gjöf Bavencio skal skola slönguna, annaðhvort með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi.

Ekki má frysta eða hrista þynntu lausnina. Ef þynnta lausnin í pokum til notkunar í bláæð er geymd í kæli skal láta hana ná stofuhita fyrir notkun.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1214/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júlí 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Bavencio í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi fá innihald og útlit fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamáta, dreifingaraðferðir og önnur atriði í áætluninni, samþykkt hjá heilbrigðisyfirvöldum í hverju landi fyrir sig.

Fræðsluáætlunin miðar að því að auka skilning á og veita upplýsingar um einkenni tiltekinna mikilvægra þekktra áhættuþátta avelúmabs, þar á meðal ónæmistengda lungnabólgu, lifrabólgu, ristilbólgu, brisbólgu, hjartavöðvabólgu, skjaldkirtilsraskanir, nýrnahettubilun, sykursýki af tegund 1, nýrnabólga og skert nýrnastarfsemi, vöðvabólga, vanstarfsemi heiladinguls, æðahjúpsbólga, Guillain-Barré heilkenni og innrennslistengd viðbrögð, og hvernig skuli meðhöndla þau.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem gera má ráð fyrir að noti Bavencio í hverju aðildarríki þar sem Bavencio er markaðssett, fái aðgang að/afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Upplýsingabæklingur fyrir sjúkling
- Öryggiskort sjúklings

Fræðsluefni fyrir sjúklinginn skal innihalda

- Fylgiseðill
- Upplýsingabæklingur fyrir sjúkling
- Öryggiskort sjúklings

Upplýsingabæklingur fyrir sjúkling skal innihalda eftirtalin lykilskilaboð:

- Stutt kynning á fræðsluefninu og tilgangi þess
- Stutt kynning á meðferð með Bavencio
- Tilmæli um að lesa fylgiseðilinn
- Upplýsingar um að avelúmab geti valdið alvarlegum aukaverkunum meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð sem þarfnast tafarlausrar meðhöndlunar og viðvörunarskilaboð um mikilvægi þess að vera meðvitaður um einkennin meðan á meðferð með avelúmabi stendur
- Áminning um mikilvægi þess að hafa samráð við lækinn áður en meðferð er breytt eða ef aukaverkanir koma fram

Öryggiskort sjúklings skal innihalda eftirtalin lykilskilaboð:

- Stutt kynning á avelúmabi (ábending og tilgangur tækisins)
- Lýsing á helstu einkennum eftirtalinnna öryggisvandamála og áminning um mikilvægi þess að láta meðferðarlækinn tafarlaust vita ef einkenni koma fram, verða viðvarandi eða versna:
 - Ónæmistengd lungnabólga
 - Ónæmistengd lifrabólga
 - Ónæmistengd ristilbólga
 - Ónæmistengd brisbólga
 - Ónæmistengd hjartavöðvabólga
 - Ónæmistengdir innkirtlakvillar (sykursýki, skjaldkirtilsraskanir, nýrnahettubilun)
 - Ónæmistengd nýrnabólga og skert nýrnastarfsemi
 - Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir, þ.m.t. vöðvabólga, vanstarfsemi heiladinguls, æðahjúpsbólga, Guillain-Barré heilkenni
 - Innrennslistengd viðbrögð
- Viðvörunarskilaboð fyrir sjúklinga um mikilvægi þess að ráðfæra sig tafarlaust við lækinn ef þeir fá einhverja af þeim einkennum sem koma hér fram og að þeir skuli ekki reyna að meðhöndla sjálfa sig.
- Áminning um að hafa öryggiskort sjúklings ávallt meðferðis og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem kunna að meðhöndla þá.
- Kortið skal einnig hvetja til skráningar á samskiptaupplýsingum um lækinn og inniheldur viðvörunarskilaboð fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla sjúklinginn á hverjum tíma, m.a. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn noti Bavencio.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Bavencio 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
avelúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af avelúmabi.
Eitt hettuglas með 10 ml inniheldur 200 mg af avelúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Mannítól, ísedik, pólýsorbit 20, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.

200 mg/10 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu einnota.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1214/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bavencio 20 mg/ml sæft þykkni
avelúmab
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

200 mg/10 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Bavencio 20 mg/ml innrennsliþykkni, lausn avelúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bavencio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bavencio
3. Hvernig nota á Bavencio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bavencio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bavencio og við hverju það er notað

Bavencio inniheldur virka innihaldsefnið avelúmab sem er einstofna mót efni (tegund próteins) sem binst tilteknu mark efni í líkamanum sem nefnist PD-L1.

PD-L1 er að finna á yfirborði tiltekinna krabbameinsfrumna og það hjálpar til við að vernda þær frá ónæmiskerfinu (náttúrulegu varnarkerfi líkamans). Bavencio binst PD-L1 og blokkar þessi verndandi áhrif og gerir ónæmiskerfinu þar með kleift að ráðast á æxlisfrumurnar.

Bavencio er notað handa fullorðnum til þess að meðhöndla:

- Bjálkakrabbamein með meinvörpum, **sem er mjög sjaldgæf tegund húðkrabbameins**, þegar það kemur fyrir með meinvörpum (hefur dreift sér í aðra líkamshluta)
- Þvagfæraþekjukrabbamein, **sem er krabbamein sem á upptök sín í þvagfærum**, sem vaxið hefur út fyrir mörk líffæris eða er með meinvörpum (hefur dreifst út fyrir þvagblöðru eða í aðra líkamshluta). Bavencio er notað sem viðhaldsmeðferð ef æxlið hefur ekki vaxið eftir svokallaða meðferðar með krabbameinslyfjum sem innihalda platínu sem fyrstu meðferð.
- Nýrnafrumukrabbamein, **sem er tegund nýrnakrabbameins**, þegar það er langt gengið (hefur dreift sér út fyrir nýrað eða í aðra líkamshluta).

Hvað varðar nýrnafrumukrabbamein á að nota Bavencio samhliða axitinibi.

Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðilinn fyrir lyfið sem inniheldur axitinib. Ef spurningar vakna varðandi axitinib skaltu spyrja lækninn.

2. Áður en byrjað er að nota Bavencio

Ekki má nota Bavencio

ef um er að ræða ofnæmi fyrir avelúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Blóðrannsóknir og vigtun:

Læknirinn mun athuga almennt heilsufar þitt áður en meðferðin hefst með Bavencio og meðan á henni stendur.

Þú munt fara í blóðrannsóknir meðan á meðferðinni stendur og læknirinn mun hafa eftirlit með þyngd þinni áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur.

Leitið ráða hjá læknum fyrir gjöf Bavencio:

Lyfjagjöfin getur haft í för með sér aukaverkanir (sjá kafla 4). Athuga skal að einkenni geta komið fram síðar og geta þróast eftir að síðasti skammturinn er tekinn. Ef þú finnur fyrir einhverjum þeirra skaltu **leita læknishjálpar tafarlaust:**

- innrennslistengdar aukaverkanir;
- kvillar vegna bólgu í lungum (lungnabólga);
- bólga í lifur (lifrabólga) eða önnur lifrarástand;
- bólga í þörmum (ristilbólga), niðurgangur (vatnskenndar, þunnar eða mjúkar hægðir) eða tíðari hægðir en venjulega;
- bólga í brisi (brisebólga);
- bólga í hjarta (hjartavöðvabólga);
- kvillar tengdir kirtlum sem framleiða hormón (skjaldkirtill, nýrnahettur og heiladingull), sem geta haft áhrif á starfsemi viðkomandi kirtla;
- Sykursýki af gerð 1, m.a. blóðsýring af völdum sykursýki (ketónblóðsýring af völdum sykursýki);
- nýrnakvillar;
- bólga í vöðvum (vöðvabólga).

Ef vart verður við einhver af þessum einkennum við töku Bavencio **skaltu ekki** reyna að meðhöndla þau sjálf/ur með öðrum lyfjum. Læknirinn kann að:

- gefa þér önnur lyf til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla og draga úr einkennum,
- sleppa næsta skammti af Bavencio,
- eða hætta alveg meðferðinni með Bavencio.

Ráðfærðu þig við læknum eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð Bavencio ef:

- þú ert með sjálfsmæðisjúkdóm (sjúkdóm þar sem líkaminn ræðst gegn eigin frumum);
- þú ert með sýkingu af völdum HIV veiru eða alnæmi;
- þú hefur fengið langvinna sýkingu í lifur, þ.m.t. lifrabólgu B (HBV) eða lifrabólgu C (HCV);
- þú færð lyf sem bæla ónæmiskerfið;
- þú hefur fengið líffæraígræðslu.

Börn og unglingar

Bavencio hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Bavencio

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

Bavencio getur valdið ófæddu barni skaða. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Þú mátt ekki nota Bavencio á meðgöngu nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með Bavencio og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

Brjóstagjöf

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu láta lækninn vita.

Ekki má gefa barni brjóst meðan þú færð Bavencio og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

Ekki er þekkt hvort Bavencio berst í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki má aka eða nota vélar eftir að þú færð Bavencio ef líðan er ekki nægilega góð. Þreyta er mjög algeng aukaverkun Bavencio og getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Bavencio inniheldur lítið magn natríums

Bavencio inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á Bavencio

Þú munt fá Bavencio á sjúkrahúsi eða læknastofu, undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun þess.

Hversu mikið þú munt fá af Bavencio

Ráðlagður skammtur af avelúmabi er 800 mg á 2 vikna fresti. Læknirinn mun ákveða hversu margar meðferðir þú þarft að fá.

Hvernig þú færð Bavencio

Þú færð Bavencio sem innrennsli (dreypi) í æð (í bláæð) í 1 klst. Bavencio verður bætt í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríðlausn fyrir notkun.

Áður en þú færð Bavencio

Við a.m.k. fyrstu 4 meðferðirnar með Bavencio færðu parasetamól og andhistamín áður en þú færð Bavencio til þess að koma í veg fyrir hugsanlegar aukaverkanir í tengslum við innrennslid. Byggt á svörum líkamans við meðferðinni er hugsanlegt að læknirinn ákveði að gefa þér lyfin áfram fyrir allar meðferðir með Bavencio.

Ef skammtur gleymist af Bavencio

Það er afar mikilvægt að þú mætir ávallt til að fá Bavencio. Ef þú missir af einu skipti skaltu spyrja lækninn hvenær þú fáir næsta skammt.

Ef hætt er að nota Bavencio

Ekki hætta meðferð með Bavencio nema þú hafir rætt það við lækninn. Ef meðferðin er stöðvuð er hugsanlegt að lyfið hætti að verka.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hugsanlegt er að sumar aukaverkanir komi fram nokkrum vikum eða mánuðum eftir síðasta skammtinn.

Bavencio virkar á ónæmiskerfið og getur valdið bólgu í hlutum líkamans (sjá kafla 2). Bólgan getur valdið alvarlegum skemmdum á líkamanum og sumir bólgusjúkdómar geta leitt til dauða og kallað á meðferð eða að notkun Bavencio sé hætt.

Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú finnur fyrir bólgu í einhverjum hluta líkamans eða ef vart verður við einhver eftirfarandi merkja eða einkenna eða ef þau versna.

- Merki um innrennslistengdar aukaverkanir á borð við **mæði eða mäs, kuldahroll eða skjálfta, upphleyp útbrot eða rauðkláðapot á húð, roðapot, lágan blóðþrýsting** (sundl, þreyta, ógleði), **hita, bakverki og kviðverki**. Þetta er mjög algengt.
- Merki um bólgu í kirtlum sem framleiða hormón (sem getur haft áhrif á það hvernig kirtlarnir virka) geta m.a. verið **óvenju mikil þreyta, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun, breytingar á skapi eða hegðun** svo sem pirringur eða gleymiska, **kuldatilfinning, mjög lágur blóðþrýstingur** (yfirlíð, sundl, þreyta, ógleði), **breytingar á þyngd eða höfuðverkur**. Þetta er mjög algengt fyrir skjaldkirtil, algengt fyrir nýrnahettur og sjaldgæft fyrir heiladingul.
- Merki um bólgu í lungum (lungnabólgu) geta verið **öndunarerfiðleikar eða hósti**. Þetta er algengt.
- Merki um bólgu í þörmum (ristilbólgu) geta verið **niðurgangur** (þunnar hægðir) eða **tíðari hægðir en venjulega, blóð í hægðum eða dökkar, tjörulítar, slímkenndar hægðir** eða **svæsnir verkir í maga (kvið) eða eymsli**. Þetta er algengt.
- Merki um lifrarvandamál, þar á meðal bólgu í lifur (lifrabólgu) geta verið **gulur litur á húð** (gula) eða **augnhvítu, svæsin ógleði eða uppköst, verkir hægra megin á magasvæðinu** (kvið), **svefnhöfgi, dökkt þvag** (eins og te að lit), **meiri tilhneiging til blæðingar eða marbletta en venjulega, minni hungurtilfinning en venjulega, þreyta eða óeðlileg lifrarpróf**. Þetta er algengt.
- Merki um bólgu í brisi (brísbólgu) geta m.a. verið **kviðverkir, ógleði og uppköst**. Þetta er sjaldgæft.
- Merki um bólgu í hjarta (hjartavöðvabólgu) geta m.a. verið **þung öndun, sundl eða yfirlíð, hiti, verkur og þrengsli fyrir brjósti eða flensulík einkenni**. Þetta er sjaldgæft.
- Merki um sykursýki af gerð 1 geta m.a. verið **meiri svengd eða þorsti en venjulega, tíðari þörf til að kasta þvagi, þyngdartap og þreytutilfinning**. Þetta er sjaldgæft.
- Merki um bólgu í nýra geta m.a. verið **óeðlileg nýrnapróf, minni þvaglát en venjulega, blóð í þvagi eða þroti í ökklum**. Þetta er sjaldgæft.
- Merki um bólgu í vöðvum (vöðvabólga) geta m.a. verið **verkir eða slappleiki í vöðvum**. Þetta er sjaldgæft.

Ekki reyna að meðhöndla sjálfa/n þig með öðrum lyfjum.

Aðrar aukaverkanir

Sumum aukaverkunum fylgja engin einkenni og þær finnast hugsanlega aðeins með blóðrannsóknnum.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum á avelúmabi einu og sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fækkun rauðra blóðfrumna
- Ógleði, þunnar hægðir, hægðatregða, uppköst
- Magaverkir, bakverkir, liðverkir
- Hósti, mæði
- Þreytu- eða slappleikatilfinning
- Hiti

- Þroti í handleggjum, fótum eða fótleggjum
- Þyngdartap, minni matarlyst

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fækkun einnar tegundar hvítra blóðkorna (eítílfrumna)
- Fækkun blóðflagna í blóðinu
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Lág natríumgildi
- Höfuðverkur, sundl
- Kuldatilfinning
- Munnþurrkur
- Hækkuð lifrarensím í blóði
- Hækkuð brisensím í blóði
- Húðútbrot, kláði
- Vöðvaverkir
- Flensulík veikindi (þ.m.t. hitatilfinning, vöðvaverkir)
- Dofi, náladofi, máttleysi, sviðatilfinning í handleggjum eða fótleggjum

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Roði í húð
- Garnateppa
- Rauðir, flagnandi kláðablettir á húðinni, þurr húð
- Lækkaður blóðþrýstingur
- Hækkuð vöðvaensím í blóði
- Fjölgun einnar tegundar hvítra blóðkorna (eósínfíkla)
- Bólga í liðum (iktsýki)
- Vöðvaslensfár, vöðvaslensheilkenni, sjúkdómur sem getur valdið slappleika í vöðvum

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum á avelúmabi samhliða axitiníbi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þunnar hægðir, ógleði, hægðatregða, uppköst
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Þreytu- eða slappleikatilfinning
- Hæsi, hósti, mæði
- Minni matarlyst, þyngdartap
- Höfuðverkur, sundl
- Liðverkir, bakverkir, magaverkir, vöðvaverkir
- Hækkuð lifrarensím í blóði
- Kuldatilfinning
- Húðútbrot, kláði
- Hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Rauðir, flagnandi kláðablettir á húðinni, útbrot sem líkjast bólum
- Þroti í handleggjum, fótum eða fótleggjum
- Munnþurrkur
- Hækkuð brisensím í blóði
- Skert nýrnastarfsemi
- Fækkun rauðra blóðfrumna
- Lækkaður blóðþrýstingur
- Hækkaður blóðsykur
- Flensulík veikindi (þ.m.t. hitatilfinning, vöðvaverkir)

- Hækkuð vöðvaensím í blóði
- Fækkun blóðflagna í blóðinu
- Dofi, náladofi, máttleysi, sviðatilfinning í handleggjum eða fótleggjum
- Roði í húð

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Fækkun einnar tegundar hvíttra blóðkorna (eítílfrumna)
- Fjölgun einnar tegundar hvíttra blóðkorna (eósínfíkla)
- Garnateppa
- Vöðvaslensfár, vöðvaslensheilkenni, sjúkdómur sem getur valdið slappleika í vöðvum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bavencio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal geyma ónotað magn af þykkni eða þynntri innrennslislausn til þess að nota aftur síðar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bavencio inniheldur

Virka innihaldsefnið er avelúmab.

Eitt hettuglas með 10 ml inniheldur 200 mg af avelúmabi. Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af avelúmabi.

Önnur innihaldsefni eru mannítól, ísedik, pólýsorbat 20, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, „Bavencio inniheldur lítið magn natríums“).

Lýsing á útliti Bavencio og pakkningastærðir

Bavencio er tært, litlaust eða örliðið gulleitt innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Pakkningastærðin inniheldur 1 hettuglas úr gleri í hverri öskju.

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Undirbúningur og lyfjagjöf

Undirbúa skal innrennslislausnina með smitgát.

- Skoða skal útlit hettuglassins með tilliti til agna og upplitunar. Bavencio er tær, litlaus eða örlítið gul lausn. Ef lausnin er gruggug, upplituð eða inniheldur agnir skal farga hettuglasinu.
- Nota skal innrennslispoka af viðeigandi stærð (helst 250 ml) sem inniheldur annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf eða natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyf. Draga skal nauðsynlegt magn af Bavencio úr hettuglasinu/-unum og flytja í innrennslispokann. Farga skal hettuglögsum sem eru tóm eða hafa verið notuð að hluta til.
- Blanda skal þynntu lausnina varlega með því að hvolfa pokanum til þess að forðast það að lausnin freyði eða tvístrist um of.
- Skoða skal lausnina til að ganga úr skugga um að hún sé tær, litlaus og laus við sjáanlegar agnir. Nota skal þynnta lausn tafarlaust eftir undirbúning hennar.
- Ekki skal gefa önnur lyf samhliða með sömu slöngu í bláæð. Gefa skal innrennslislausnina með sæfðri, 0,2 míkrometra slöngusíu eða viðbætri síu, með lítilli próteinbindingu og án sótthitavalda.

Eftir gjöf Bavencio skal skola slönguna, annaðhvort með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi.

Ekki má frysta eða hrista þynntu lausnina. Ef þynnta lausnin í pokum til notkunar í bláæð er geymd í kæli skal láta hana ná stofuhita fyrir notkun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU ÓSK UM EINS ÁRS
MARKAÐSVERND**

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Eins árs markaðsvernd**

CHMP fór yfir gögnin sem markaðsleyfishafinn lagði fram og tók tillit til ákvæða í grein 14(11) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 og telur að nýja ábendingin feli í sér verulegan klínískan ávinning umfram fyrirbyggjandi meðferðarúræði eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.