

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bavencio 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg avelumabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg avelumabia.

Avelumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdistuu solun pinnalla olevaan immunomodulatoriseen PD-L1-ligandiproteiiniin ja joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Liuoksen pH on 5,0–5,6 ja sen osmolaliteetti on 285–350 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bavencio on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana metastasoituneen merkelinsolukarsinooman (MCC) hoitoon aikuispotilailla.

Bavencio on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana ensilinjan ylläpitohoitoon aikuispotilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma (UC) ja joilla tauti ei ole edennyt platinapohjaisen kemoterapian jälkeen.

Bavencio on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä aksitinibin kanssa ensilinjan hoitona edenneen munuaissolukarsinooman (RCC) hoitoon aikuispotilailla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja hoitoa valvovan lääkärin on oltava perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Suosittelun Bavencio-annos monoterapiana on 800 mg annosteltuna laskimoon 60 minuutissa kahden viikon välein.

Bavencio-valmisteen antoa jatketaan suositeltua annostusta noudattaen, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä

Suosittelun Bavencio-annos annettuna yhdessä aksitinibin kanssa on 800 mg annosteltuna laskimoon 60 minuutissa 2 viikon välein ja aksitinibiannos 5 mg suun kautta otettuna kahdesti vuorokaudessa (12 tunnin välein) aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Katso aksitinibin annostusta koskevia tietoja aksitinibin valmisteyhteenvedosta.

Esilääkitys

Ennen neljää ensimmäistä Bavencio-infuusiota potilaille on annettava esilääkityksenä antihistamiinia ja parasetamolia. Jos neljännen infuusion jälkeen ei ilmene infuusioon liittyviä reaktiota, lääkäri päättää seuraavien annosten esilääkityksestä harkintansa mukaan.

Hoidon muutokset

Annoksen suurentaminen tai pienentäminen ei ole suositeltavaa. Annoksen siirtäminen tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella, ks. taulukko 1.

Yksityiskohtaiset ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten hallintaan on annettu kohdassa 4.4.

Taulukko 1: Suositukset Bavencio-hoidon annostuksen siirtämiseen tai lopettamiseen

Hoitoon liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste*	Hoidon muutos
Infuusioon liittyvät reaktiot	Infuusioon liittyvä asteen 1 reaktio	Hidasta infuusionopeutta 50 %
	Infuusioon liittyvä asteen 2 reaktio	Keskeytä, kunnes haittavaikutukset lieventyvät tasolle 0–1; aloita infuusio uudelleen 50 % hitaammalla nopeudella
	Infuusioon liittyvä asteen 3 tai 4 reaktio	Lopeta pysyvästi
Pneumoniitti	Asteen 2 pneumoniitti	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Asteen 3 tai 4 pneumoniitti tai uusiutuva asteen 2 pneumoniitti	Lopeta pysyvästi
Hepatiitti Bavencio annettuna yhdessä aksitinibin kanssa, ks. jäljempänä	Aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) 3–5 kertaa normaaliarvon yläraja (ULN) tai kokonaisbilirubiini 1,5–3 kertaa ULN	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	ASAT tai ALAT yli 5 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini yli 3 kertaa ULN	Lopeta pysyvästi
Koliitti	Asteen 2 tai 3 koliitti tai ripuli	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Asteen 4 koliitti tai ripuli tai uusiutuva asteen 3 koliitti	Lopeta pysyvästi
Pankreatiitti	Epäilty pankreatiitti	Siirrä antamista
	Varmistettu pankreatiitti	Lopeta pysyvästi
Myokardiitti	Epäilty myokardiitti	Siirrä antamista
	Varmistettu myokardiitti	Lopeta pysyvästi
Umpierityssairaudet (hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisen vajaatoiminta, hyperglykemia)	Asteen 3 tai 4 umpierityssairaus	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
Munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta	Seerumin kreatiniini 1,5–6 kertaa ULN	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Seerumin kreatiniini yli 6 kertaa ULN	Lopeta pysyvästi

Hoitoon liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste*	Hoidon muutos
Ihoreaktiot	Asteen 3 ihottuma	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Asteen 4 ihottuma tai uusiutuva asteen 3 ihottuma tai varmistettu Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Lopeta pysyvästi
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset (mukaan lukien muut kliinisesti merkittävät immuunivälitteiset haittavaikutukset, jotka luetellaan kohdassa Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset, ks. kohta 4.4)	Seuraavissa tapauksissa: • Muiden kuin edellä mainittujen immuunivälitteisten haittavaikutusten asteen 2 tai 3 kliiniset oireet ja löydökset	Siirrä antamista, kunnes haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle
	Seuraavissa tapauksissa: • Henkeä uhkaavat tai asteen 4 haittavaikutukset (lukuun ottamatta hormonikorvaushoidolla hallittavia umpierityssairauksia) • Uusiutuva immuunivälitteinen asteen 3 haittavaikutus • Prednisonin tarve vähintään 10 mg päivässä tai vastaava valmiste yli 12 viikon ajan • Jatkuvat immuunivälitteiset, vähintään 12 viikkoa kestävät asteen 2 tai 3 haittavaikutukset	Lopeta pysyvästi

* Toksisuuden luokittelu perustuu Yhdysvaltain syöpäinstituutin (National Cancer Institute) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokituksen versioon 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

Hoidon muutokset kun Bavencio-valmistetta käytetään yhdessä aksitinibin kanssa

Jos ALAT tai ASAT ≥ 3 kertaa ULN, mutta < 5 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini $\geq 1,5$ kertaa ULN mutta < 3 kertaa ULN, sekä Bavencio- että aksitinibihoito tulisi toistaiseksi keskeyttää, kunnes nämä haittavaikutukset lievittyvät asteen 0-1 tasolle. Jos ne pitkittyvät (yli 5 vuorokautta), on harkittava kortikosteroidihoitoa prednisonilla tai vastaavalla ja sen jälkeen kortikosteroidiannoksen purkamista asteittain. Haittavaikutusten palautumisen jälkeen on harkittava Bavencio- tai aksitinibihoiton jatkamista tai sekventiaalista hoitoa, jossa käytetään sekä Bavencio-valmistetta että aksitinibia. Mikäli aksitinibihoitoa jatketaan, on annoksen pienentämistä harkittava aksitinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Jos ALAT tai ASAT ≥ 5 kertaa ULN tai > 3 kertaa ULN kun samanaikaisesti kokonaisbilirubiini ≥ 2 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiini ≥ 3 kertaa ULN, sekä Bavencio- että aksitinibihoito on lopetettava pysyvästi ja harkittava kortikosteroidihoitoa.

Ohjeet koskien aksitinibin annosmuutoksia, kun sitä käytetään yhdessä Bavencio-valmisteen kanssa

Kun Bavencio-valmistetta annetaan yhdessä aksitinibin kanssa, katso aksitinibin annosmuutoksia koskevat suositukset aksitinibin valmisteyhteenvedosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita (≥ 65 -vuotiaat) (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoja, jotta annossuosituksia voitaisiin antaa.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoja, jotta annossuosituksia voitaisiin antaa.

Pediatriset potilaat

Bavencio-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Bavencio-valmistetta koskevan saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Bavencio on tarkoitettu annettavaksi vain laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona tai boluksena.

Bavencio on laimennettava joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -infuusionesteellä. Bavencio annetaan infuusiona laskimoon 60 minuutin aikana käyttäen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2 mikrometrin kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistamisesta ja antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Avelumabia saavilla potilailla on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat olla vakavia (ks. kohta 4.8).

Potilailla tulee tarkkailla infuusioreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, kuumetta, vilunväristyksiä, punoitusta, alhaista verenpainetta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, selkäkipua, vatsakipua ja nokkosihottumaa.

Jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyvä asteen 3 tai 4 reaktio, infuusio on keskeytettävä ja avelumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyvä asteen 1 reaktio, kesken olevan infuusion nopeutta on hidastettava 50 %. Jos potilaalla on infuusioon liittyvä asteen 2 reaktio, infuusio tulisi keskeyttää toistaiseksi, kunnes reaktio lievittyy asteen 1 tasolle tai väistyy, jolloin infuusion antamista voidaan jatkaa 50 % pienemmällä nopeudella (ks. kohta 4.2).

Jos asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio uusiutuu, avelumabin antamista potilaalle voidaan jatkaa, mikäli potilaan tilaa seurataan tarkasti, infuusionopeutta muokataan tilanteen mukaan ja potilas saa esilääkitystä parasetamolilla ja antihistamiinilla (ks. kohta 4.2).

Avelumabia monoterapiana saaneista potilaista 24,6 %:lla (513/2 082) esiintyi infuusioon liittyviä reaktioita. Näistä 97,7 prosentilla (501/513) ensimmäinen infuusioon liittyvä reaktio esiintyi ensimmäisten 4 infuusion aikana. Reaktioista 2,7 % (14/513) oli vaikeusasteeltaan ≥ 3 . Lopuilla 2,3 prosentilla (12/513) potilaista infuusioon liittyvät reaktiot ilmenivät ensimmäisten 4 infuusion jälkeen, ja 91,7 % (11/12) niistä oli asteen 1 tai 2 reaktioita.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Avelumabin aiheuttamat immuunivälitteiset haittavaikutukset ovat olleet tavallisesti palautuvia ja niitä hoidettiin keskeyttämällä avelumabin anto toistaiseksi tai pysyvästi ja käyttämällä kortikosteroideja ja/tai muita tukihaittoja.

Epäillyt immuunivälitteiset haittavaikutukset tulee tutkia asianmukaisesti etiologian varmistamiseksi ja muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella tulisi avelumabi-hoito toistaiseksi keskeyttää ja potilaalle tulisi antaa kortikosteroideja. Jos haittavaikutuksen hoitoon käytetään kortikosteroideja, kortikosteroidien asteittainen vähentäminen aloitetaan haitan lievittymisen jälkeen ja sitä jatketaan vähintään yhden kuukauden ajan.

Potilailla, joiden immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ei saada hallintaan käyttämällä kortikosteroideja, voidaan harkita muiden systeemisten immunosuppressiivisten lääkeaineiden antamista.

Havainnointitutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että potilailla, joilla on ennestään jokin autoimmuunisairaus (AID), immuunivälitteisten haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut immuunivasteen tarkistuspisteen estäjähoidon jälkeen verrattuna potilaisiin, joilla ei ole ennestään mitään autoimmuunisairautta. Lisäksi taustalla olevan autoimmuunisairauden pahenemisvaiheet olivat yleisiä, mutta suurin osa niistä oli lieviä ja hoidettavissa.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä pneumoniittia. Yksi kuolemaan johtanut tapaus on raportoitu avelumabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteiseen pneumoniittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja muut syyt pneumoniitille on suljettava pois. Pneumoniittiepäily tulee varmistaa kuvantamistutkimuksella.

Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan vähintään vaikeusasteen 2 pneumoniitti (prednisonia tai vastaavaa 1-2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain).

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos immuunivälitteisen pneumoniitin vaikeusaste on 2, ja avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos immuunivälitteisen pneumoniitin vaikeusaste on 3 tai 4 tai jos vaikeusaste 2 uusiutuu (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen hepatiitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä hepatiittia. Kaksi kuolemaan johtanutta tapausta on raportoitu avelumabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla maksassa tapahtuvien muutosten ja immuunivälitteiseen hepatiittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja muut syyt hepatiitille on suljettava pois.

Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan vähintään vaikeusasteen 2 hepatiitti (prednisonia tai vastaavaa 1-2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain).

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste on 2, ja avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen koliitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä koliittia (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla immuunivälitteiseen koliittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja muut syyt on suljettava pois. Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan vähintään vaikeusasteen 2 koliitti (prednisonia tai vastaavaa 1-2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain).

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos immuunivälitteisen koliitin vaikeusaste on 2 tai 3, ja avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos immuunivälitteisen koliitin vaikeusaste on 4 tai jos vaikeusaste 3 uusiutuu (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen pankreatiitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä pankreatiittia. Kaksi kuolemaan johtanutta tapausta on raportoitu avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla immuunivälitteisen pankreatiitin oireiden ja löydösten varalta. Jotta asianmukaiset toimenpiteet voidaan aloittaa varhaisessa vaiheessa, pyydä oireileville potilaille gastroenterologinen konsultaatio ja laboratoriokokeet (mukaan lukien kuvantaminen). Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan immuunivälitteinen pankreatiitti (prednisonia tai vastaavaa 1-2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain).

Jos epäillään immuunivälitteistä pankreatiittia, avelumabihoito on toistaiseksi keskeytettävä. Jos varmistuu, että potilaalla on immuunivälitteinen pankreatiitti, avelumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen myokardiitti

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteistä myokardiittia. Kaksi kuolemaan johtanutta tapausta on raportoitu avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla immuunivälitteisen myokardiitin oireiden ja löydösten varalta. Jotta asianmukaiset toimenpiteet voidaan aloittaa varhaisessa vaiheessa, pyydä oireileville potilaille kardiologinen konsultaatio ja laboratoriokokeet. Kortikosteroidihoitoa tulee antaa, jos potilaalla todetaan immuunivälitteinen myokardiitti (prednisonia tai vastaavaa 1–2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain). Jos kortikosteroidihoitoa saavan potilaan tila ei kohennu 24 tunnin kuluessa, on harkittava lisäksi immunosuppressiivista valmistetta (esim. mykofenolaatti, infliksimabi, antitymosyyttiglobuliini).

Jos epäillään immuunivälitteistä myokardiittia, avelumabihoito on toistaiseksi keskeytettävä. Jos varmistuu, että potilaalla on immuunivälitteinen myokardiitti, avelumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Avelumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteisiä kilpirauhasen toimintahäiriöitä, immuunivälitteistä lisämunuaisen vajaatoimintaa ja tyypin 1 diabetes (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee tarkkailla umpierityssairauksiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos umpierityssairauksien vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Kilpirauhasen toimintahäiriöt (hypotyreoosi/hypertyreoosi)

Kilpirauhasen toimintahäiriöitä voi esiintyä hoidon missä tahansa vaiheessa (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla kilpirauhasen toiminnan muutosten (hoidon alkaessa, säännöllisesti hoitojakson aikana ja lisäksi tarvittaessa kliinisen tarpeen mukaan) ja kilpirauhasen toimintahäiriöiden kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Hypotyreoosiin tulee antaa hormonikorvaushoitoa ja hypertyreoosiin tarvittaessa tyroksiinin tuotantoa jarruttavaa lääkettä.

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos kilpirauhasen toimintahäiriöiden vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Potilaita tulee tarkkailla lisämunuaisen vajaatoimintaan viittaavien oireiden ja löydösten varalta hoitojakson aikana sekä sen jälkeen. Lisämunuaisen vajaatoiminnan vaikeusasteen ollessa ≥ 3 potilaalle tulee antaa kortikosteroideja (1–2 mg/kg/vrk prednisonia suonensisäisesti tai vastaava määrä suun kautta) ja annosta on pienennettävä asteittain annokseen ≤ 10 mg/vrk saakka.

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos sekundaarisen lisämunuaisen vajaatoiminnan vaikeusaste on 3 tai 4 (ks. kohta 4.2).

Tyypin 1 diabetes

Avelumabi voi aiheuttaa tyypin 1 diabetesta ja myös diabeettisen ketoasidoosin (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee tarkkailla hyperglykemian ja muiden diabetekseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Tyypin 1 diabetekseen aloitetaan insuliinihoito. Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi ja potilaille tulisi antaa verensokeria alentavaa lääkettä, jos hyperglykemian vaikeusaste on ≥ 3 . Avelumabihoitoa jatketaan, kun aineenvaihdunta on saatu tasapainoon insuliinihoidolla.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta

Avelumabi voi aiheuttaa immuunivälitteistä munuaistulehdusta (ks. kohta 4.8).

Potilasta tulee tarkkailla seerumin kreatiniiniarvon kohoamisen varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoitojakson aikana. Jos munuaistulehduksen vaikeusaste on ≥ 2 , potilaalle annetaan kortikosteroideja (prednisonia tai vastaavaa 1–2 mg/kg/vrk aloitusannoksena, ja annoksen purku tapahtuu asteittain). Jos munuaistulehduksen vaikeusaste on 2 tai 3, avelumabihoito tulisi keskeyttää, kunnes munuaishaitta on lievittynyt vaikeusasteeseen ≤ 1 . Jos munuaistulehduksen vaikeusaste on 4, avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi.

Muut immuunivälitteiset hättäväsäikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa tai avelumabin markkinoille saattamisen jälkeisessä käytössä on raportoitu muita kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä hättäväsäikutuksia kuten myosiitti, aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta, uveiitti, myasthenia gravis, myasteeninen oireyhtymä, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus, sarkoidoosi, Guillain-Barrén oireyhtymä, sklerosoiva kolangiitti, niveltulehdus, polymyalgia rheumatica ja Sjögrenin oireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Epäillyt immuunivälitteiset hättäväsäikutukset tulee tutkia asianmukaisesti etiologian varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Hättäväsäikutuksen vaikeusasteesta riippuen avelumabihoito tulisi toistaiseksi keskeyttää ja potilaalle tulee antaa kortikosteroideja. Avelumabihoitoa voidaan jatkaa, kun immuunivälitteiset hättäväsäikutukset ovat lieventyneet vaikeusasteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on asteittain purettu. Avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos vaikeusasteen 3 immuunivälitteinen hättäväsäikutus uusiutuu tai jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 4 immuunivälitteinen hättäväsäikutus (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus (yhdessä aksitinibin kanssa)

Maksatoksisuutta esiintyi potilailla, jotka saivat avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa, odotettua enemmän vaikeusasteen 3 tai 4 ALAT- ja ASAT-arvojen nousun kanssa verrattuna avelumabia monoterapiana saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.8).

Potilaiden maksan toiminnan muutoksia ja oireita on tarkkailtava useammin kuin avelumabimonoterapiaa käytettäessä.

Avelumabihoito tulisi keskeyttää toistaiseksi, jos maksatoksisuuden vaikeusaste on 2, toksisuuden häviämiseen saakka ja avelumabihoito tulisi lopettaa pysyvästi, jos maksatoksisuuden vaikeusaste on 3 tai 4. Kortikosteroidihoitoa tulee harkita, jos potilaalla todetaan vähintään vaikeusasteen 2 tapahtumia (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: aktiivisia etäpesäkkeitä keskushermostossa, aktiivinen tai aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, syöpä viimeisten viiden vuoden aikana, elinsiirto, immunosuppressiivista hoitoa vaativa sairaus tai aktiivinen HIV-, hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio.

Avelumabia on käytettävä näille potilasryhmille varoen ja vasta yksilöllisten hyötyjen/riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 200 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Bavencio on laimennettava joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -infuusionesteellä. Tämä on huomioitava hoidettaessa potilaita, joilla on ruokavalion natriumrajoitus (ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Avelumabilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Koska avelumabi metaboloituu pääasiallisesti katabolian kautta, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä avelumabihoidon aikana käyttämällä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen avelumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja avelumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla.

Avelumabilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Tiineiden hiirten eläinmalleissa PD-L1:n signaalinvälityksen salpauksen on kuitenkin todettu häiritsevän äidin immunologista toleranssia sikiötä kohtaan ja lisäävän keskenmenoja (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset viittaavat siihen, että avelumabin vaikutusmekanismin vuoksi valmisteen käyttö raskauden aikana saattaa olla haitallista sikiölle, ja se voi lisätä keskenmenon tai sikiökuoleman riskiä.

Ihmisen IgG1-immunoglobuliinin tiedetään läpäisevän istukan. Näin ollen avelumabi saattaa kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön. Ei ole suositeltavaa käyttää avelumabia raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila edellytä hoitoa avelumabilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö avelumabi ihmisen rintamaitoon. Vasta-aineiden tiedetään voivan erittyä ihmisen rintamaitoon, joten vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imeväiseen kohdistuvien mahdollisesti vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi imettäviä naisia on kehoitettava lopettamaan rintaruokinta avelumabihoidon ajaksi ja vähintään yhden kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Avelumabin vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

Vaikka tutkimuksia avelumabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty, 1 kuukauden ja 3 kuukauden toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu merkittäviä naarasapinoiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Avelumabi ei vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Väsymystä on raportoitu avelumabin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava varovaisuuteen ajaessaan tai käyttäessään koneita, kunnes he ovat varmoja, että avelumabilla ei ole heihin haitallista vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Avelumabihoidon yhteydessä esiintyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Useimmat näistä, mukaan lukien vakavat haittavaikutukset, korjaantuivat asianmukaisen hoidon aloittamisen tai avelumabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” jäljempänä).

Avelumabin yleisimmät haittavaikutukset olivat väsymys (30,0 %), pahoinvointi (23,6 %), ripuli (18,5 %), ummetus (18,1 %), heikentynyt ruokahalu (17,6 %) infuusioon liittyvät reaktiot (15,9 %), oksentelu (15,6 %) ja painon lasku (14,5 %).

Yleisimpiä vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat anemia (5,6 %), hypertensio (3,9 %), hyponatremia (3,6 %), hengenahdistus (3,5 %) ja vatsakipu (2,6 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat immuunivälitteiset haittavaikutukset ja infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Monoterapiana annetun avelumabin turvallisuutta on arvioitu 2 082 potilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien metastasoitunut MCC tai paikallisesti edennyt tai metastasoitunut UC, ja jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa avelumabia 10 mg/kg kahden viikon välein, ja avelumabin markkinoille saattamisen jälkeisestä käytöstä saatujen raporttien perusteella (ks. taulukko 2).

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyydsluokan haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 2: Avelumabia monoterapiana saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Anemia
Yleinen	Lymfopenia, trombosytopenia
Melko harvinainen	Eosinofilia ^s
Tuntematon	Neutropenia*

Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyys, lääkeyliherkkyys, sarkoidoosi**
Harvinainen	Anafylaktinen reaktio, tyypin I yliherkkyys
Umpieritys	
Yleinen	Hypotyreoosi*, hypertyreoosi*
Melko harvinainen	Lisämunuaisten vajaatoiminta*, autoimmuunireoidiitti*, tyreoidiitti*, autoimmuunihypotyreoosi*
Harvinainen	Äkillinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta*, aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Hyponatremia
Melko harvinainen	Hyperglykemia*
Harvinainen	Diabetes*, tyypin 1 diabetes*
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, huimaus, perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	Myasthenia gravis* [†] , myasteeninen oireyhtymä* [†]
Harvinainen	Guillain-Barrén oireyhtymä*, Miller-Fisherin oireyhtymä*
Silmät	
Harvinainen	Uveiitti*
Sydän	
Harvinainen	Sydänlihastulehdus*
Verisuonisto	
Yleinen	Korkea verenpaine
Melko harvinainen	Matala verenpaine, punastelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Yskä, hengenahdistus
Yleinen	Pneumoniitti*
Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, ummetus, oksentelu, vatsakipu
Yleinen	Suun kuivuminen
Melko harvinainen	Suolitukos, koliitti*
Harvinainen	Pankreatiitti*, autoimmuunikoliitti*, enterokoliitti*, autoimmuunipankreatiitti*, enteriitti*, proktiitti*
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Autoimmuunihepatiitti*
Harvinainen	Maksan äkillinen vajaatoiminta*, maksan vajaatoiminta*, hepatiitti*, maksatoksisuus*
Tuntematon	Sklerosoiva kolangiitti*
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Kutina*, ihottuma*, ihon kuivuminen, makulopapulaarinen ihottuma*
Melko harvinainen	Ekseema, dermatiitti, kutiava ihottuma*, psoriaasi*, punoitus*, punoittava ihottuma*, yleistynyt ihottuma*, makulaarinen ihottuma*, näppyläinen ihottuma*
Harvinainen	Monimuotoinen punavihoittuma*, purppura*, vitiligo*, yleistynyt kutina*, hilseilevä ihottuma*, pemfigoidi*, psoriaasin kaltainen ihottuma*, lääkeihottuma*, lichen planus*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Selkäkipu, nivelsärky
Yleinen	Lihaskipu
Melko harvinainen	Myosiitti*, nivelreuma*
Harvinainen	Niveltulehdus*, moniniveltulehdus*, oligoartriitti*, Sjögrenin oireyhtymä*
Tuntematon	Polymyalgia rheumatica*

Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta*, munuaistulehdus*
Harvinainen	Tubulointerstitiaalinen munuaistulehdus*, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Uupumus, kuume, perifeerinen turvotus
Yleinen	Astenia, vilunväristykset, flunssantapaiset oireet
Harvinainen	Systeeminen tulehdusreaktio*
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Painon lasku
Yleinen	Kohonnut veren kreatiniiniarvo, kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo, kohonnut lipaasiarvo, kohonnut gammaglutamyyli transferaasiarvo, kohonnut amylaasiarvo
Melko harvinainen	Kohonnut alaniini aminotransferaasiarvo (ALAT)*, kohonnut aspartaatti aminotransferaasiarvo (ASAT)*, kohonnut veren kreatiniinifosfokinaasiarvo*
Harvinainen	Kohonneet transaminaasiarvot*, alentunut vapaan tyroksiinin pitoisuus*, kohonnut veren tyreotropiiniarvo*
Vammat ja myrkytykset	
Hyvin yleinen	Infuusioon liittyvät reaktiot

* Lääketieteelliseen tutkimukseen perustuvat immuunivälitteiset haittavaikutukset

** Sarkoidoosia todettiin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat avelumabia yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa

† Haittavaikutuksia esiintyi avelumabimonoterapialle altistetuilla arviolta 4 000 potilaalla poolatun analyysin ulkopuolella

§ Reaktiota todettiin vain EMR100070-003 -tutkimuksessa (osa B) poolatun analyysin tiedonkeruun päättymiseen mennessä, joten sen yleisyydestä on annettu arvio

Munuaissolukarsinooma

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Avelumabin turvallisuutta yhdessä aksitinibin kanssa annettaessa on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 489 potilaalla, joilla oli edennyt RCC ja jotka saivat avelumabia 10 mg/kg kahden viikon välein ja aksitinibia 5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Tässä potilasjoukossa yleisimmät haittavaikutukset olivat ripuli (62,8 %), korkea verenpaine (49,3 %), uupumus (42,9 %), pahoinvointi (33,5 %), dysfonia (32,7 %), heikentynyt ruokahalu (26,0 %), hypotyreoosi (25,2 %), yskä (23,7 %), päänsärky (21,3 %), hengenahdistus (20,9 %) ja nivelsärky (20,9 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset, jotka on raportoitu 489 potilaalla, joilla oli edennyt RCC ja jotka saivat kahdessa kliinisessä tutkimuksessa avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa, tai avelumabin markkinoille saattamisen jälkeisestä käytöstä saatujen raporttien perusteella.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 3: Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Infektiot	
Melko harvinainen	Pustulaarinen ihottuma*
Veri ja imukudos	
Yleinen	Anemia, trombosytopenia
Melko harvinainen	Lymfopenia, eosinofilia
Tuntematon	Neutropenia*
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Yliherkkyys
Umpieritys	
Hyvin yleinen	Hypotyreoosi*
Yleinen	Hypertyreoosi*, lisämunuaisen vajaatoiminta*, tyreoidiitti*
Melko harvinainen	Autoimmuunityreoidiitti*, hypofysiitti*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Hyperglykemia*
Melko harvinainen	Diabetes*, tyypin 1 diabetes*
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky, heitehuimaus
Yleinen	Perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	Myasthenia gravis*, myasteeninen oireyhtymä*
Sydän	
Melko harvinainen	Sydänlihastulehdus*
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Korkea verenpaine
Yleinen	Matala verenpaine, punastelu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Dysfonia, yskä, hengenahdistus
Yleinen	Pneumoniitti*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli, pahoinvointi, ummetus, oksentelu, vatsakipu
Yleinen	Suun kuivuminen, koliitti*
Melko harvinainen	Autoimmuunikoliitti*, autoimmuunipankreatiitti*, enterokoliitti*, suolitukos, nekrotisoiva pankreatiitti*
Maksa ja sappi	
Yleinen	Maksan poikkeava toiminta*
Melko harvinainen	Hepatiitti*, maksatoksisuus*, immuunivälitteinen hepatiitti*, maksasairaus*
Tuntematon	Sklerosoiva kolangiitti*
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Ihottuma*, kutina*
Yleinen	Kutiava ihottuma*, makulopapulaarinen ihottuma*, yleistynyt kutina*, aknea muistuttava dermatiitti, punoitus*, makulaarinen ihottuma*, papulaarinen ihottuma*, punoittava ihottuma*, dermatiitti*, ekseema, yleistynyt ihottuma*
Melko harvinainen	Lääkeaineihottuma*, monimuotoinen punavihoittuma*, psoriaasi*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelsärky, selkäkipu, lihaskipu
Melko harvinainen	Niveltulehdus*
Tuntematon	Polymyalgia rheumatica*, Sjögrenin oireyhtymä*
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Äkillinen munuaisvaurio*

Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Uupumus, vilunväristykset, astenia, kuume
Yleinen	Perifeerinen turvotus, flunssantapaiset oireet
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Painon lasku, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) *, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT)*
Yleinen	Kohonnut veren kreatiniiniarvo, kohonnut amylaasiarvo, kohonnut lipaasiarvo, kohonnut gamma-glutamylitransferaasiarvo, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonnut veren kreatiniinifosfokinaasi*, alentunut veren tyreotropiiniarvo*, kohonneet transaminaasiarvot*
Melko harvinainen	Kohonneet maksan toimintakoearvot*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Hyvin yleinen	Infuusioon liittyvät reaktiot

* Lääketieteelliseen tutkimukseen perustuvat immuunivälitteiset haittavaikutukset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tiedot immuunivälitteisistä haittavaikutuksista perustuvat monoterapiana annetun avelumabin osalta tietoihin 2 082 potilaasta, mukaan lukien vaiheen I EMR100070-001-tutkimuksen 1 650 potilasta, joilla oli kiinteä kasvain, EMR100070-003-tutkimuksen 88 potilasta, joilla oli MCC, sekä B9991001-tutkimuksen 344 potilasta, joilla oli UC, ja yhdessä aksitinibin kanssa annetun avelumabin osalta tietoihin B9991002- ja B9991003-tutkimusten 489 RCC-potilaasta (ks. kohta 5.1).

Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet on annettu kohdassa 4.4.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Avelumabia monoterapiana saaneista potilaista 1,3 %:lle (28/2 082) kehittyi immuunivälitteinen pneumoniitti. Näistä 1 potilaalla (alle 0,1 %) immuunivälitteinen pneumoniitti johti kuolemaan, 1 potilaalla (alle 0,1 %) immuunivälitteisen pneumoniitin vaikeusaste oli 4 ja 6 potilaalla (0,3 %) vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen pneumoniitin ilmaantumiseen oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 3 vuorokautta – 13,8 kuukautta). Keston mediaani oli 8,1 viikkoa (vaihteluväli: 4 vuorokautta – yli 4,9 kuukautta).

Immuunivälitteinen pneumoniitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,4 %:lla (9/2 082) potilaista. Kaikki 28 potilasta, jotka sairastivat immuunivälitteistä pneumoniittia, saivat kortikosteroideja ja 21/28 potilasta (75 %) sai korkea-annoksista kortikosteroideja hoitojakson mediaanin ollessa 9 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 2,3 kuukautta). Immuunivälitteinen pneumoniitti parani 18/28 potilaalla (64,3 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista 0,6 %:lle (3/489) kehittyi immuunivälitteinen pneumoniitti. Näistä potilaista yhdelläkään ei ollut vaikeusasteen ≥ 3 immuunivälitteistä pneumoniittia.

Mediaaniaika immuunivälitteisen pneumoniitin ilmaantumiseen oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli: 2,7-8,6 kuukautta). Keston mediaani oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 3,3 viikkoa – yli 7,9 kuukautta).

Immuunivälitteinen pneumoniitti ei johtanut avelumabihoidon lopettamiseen yhdelläkään potilaalla. Kaikki kolme immuunivälitteistä pneumoniittia sairastanutta potilasta sai suuriannoksista kortikosteroideja hoitojakson mediaanin ollessa 3,3 kuukautta (vaihteluväli: 3 viikkoa – 22,3 kuukautta). Immuunivälitteinen pneumoniitti parani 2/3 potilaalla (66,7 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Immuunivälitteinen hepatiitti

Avelumabia monoterapiana saaneista potilaista 1,0 %:lle (21/2 082) kehittyi immuunivälitteinen hepatiitti. Näistä potilaista 2 potilaalla (0,1 %) immuunivälitteinen hepatiitti johti kuolemaan ja 16 potilaalla (0,8 %) immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen hepatiitin ilmaantumiseen oli 3,3 kuukautta (vaihteluväli: 9 vuorokautta – 14,8 kuukautta). Keston mediaani oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – yli 7,4 kuukautta).

Immuunivälitteinen hepatiitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,6 %:lla (13/2 082) potilaista. Kaikki 21 potilasta, jotka sairastivat immuunivälitteistä hepatiittia, saivat kortikosteroideja ja 20/21 potilasta (95,2 %) sai korkea-annoksista kortikosteroidia hoitojakson mediaanin ollessa 17 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 4,1 kuukautta). Immuunivälitteinen hepatiitti parani 12/21 potilaalla (57,1 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista 6,3 %:lle (31/489) kehittyi immuunivälitteinen hepatiitti. Näistä potilaista 18 potilaalla (3,7 %) immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste oli 3 ja 3 potilaalla (0,6 %) immuunivälitteisen hepatiitin vaikeusaste oli 4.

Mediaaniaika immuunivälitteisen hepatiitin ilmaantumiseen oli 2,3 kuukautta (vaihteluväli: 2,1 viikkoa – 14,5 kuukautta). Keston mediaani oli 2,1 viikkoa (vaihteluväli: 2 vuorokautta - 8,9 kuukautta).

Immuunivälitteinen hepatiitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 4,7 %:lla (23/489) potilaista. Kaikki 31 potilasta, joilla oli immuunivälitteinen hepatiitti, saivat hoitoa hepatiittiin. Näistä 30 (96,8 %) potilasta sai kortikosteroidihoitoa ja yhtä potilasta hoidettiin ei-steroidaalisella immuunisalpaajalla. Kaksikymmentäkahdeksan potilasta (90,3 %) 31:stä sai suuriannoksia kortikosteroideja hoitojakson mediaanin ollessa 2,4 viikkoa (vaihteluväli: 1 vuorokausi - 10,2 kuukautta). Immuunivälitteinen hepatiitti parani 27/31 potilaalla (87,1 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Immuunivälitteinen koliitti

Avelumabia monoterapiana saaneista potilaista 1,5 %:lle (31/2 082) kehittyi immuunivälitteinen koliitti. Näistä 10 potilaalla (0,5 %) immuunivälitteisen koliitin vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen koliitin ilmaantumiseen oli 2,0 kuukautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta – 11,5 kuukautta). Keston mediaani oli 5,9 viikkoa (vaihteluväli: 1 vuorokausi – yli 14 kuukautta).

Immuunivälitteinen koliitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,5 %:lla (11/2 082) potilaista. Kaikki 31 potilasta, jotka sairastivat immuunivälitteistä koliittia, saivat kortikosteroideja ja 19/31 potilasta (61,3 %) sai korkea-annoksista kortikosteroidia hoitojakson mediaanin ollessa 19 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 2,3 kuukautta). Immuunivälitteinen koliitti parani 22/31 potilaalla (71 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista 2,7 %:lle (13/489) kehittyi immuunivälitteinen koliitti. Näistä 9 potilaalla (1,8 %) immuunivälitteisen koliitin vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen koliitin ilmaantumiseen oli 5,1 kuukautta (vaihteluväli: 2,3 viikkoa - 14 kuukautta). Keston mediaani oli 1,6 viikkoa (vaihteluväli: 1 vuorokausi - yli 9 kuukautta).

Immuunivälitteinen koliitti johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,4 %:lla (2/489) potilaista. Kaikki 13 potilasta, jotka sairastivat immuunivälitteistä koliittia, saivat kortikosteroideja ja 12/13 potilasta (92,3 %) sai suuriannoksista kortikosteroidia hoitojakson mediaanin ollessa 2,3 viikkoa (vaihteluväli: 5 vuorokautta - 4,6 kuukautta). Immuunivälitteinen koliitti parani 10/13 potilaalla (76,9 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Immuunivälitteinen pankreatiitti

Kliinisissä, useita tuumorityyppejä käsittäneissä tutkimuksissa avelumabia monoterapiana saaneista potilaista immuunivälitteistä pankreatiittia esiintyi alle 1 %:lla (1/4 000) potilaista, avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneilla potilailla sitä esiintyi 0,6 %:lla (3/489) potilaista, mukaan lukien 2 (0,4 %) potilasta, joilla sairaus johti kuolemaan.

Immuunivälitteinen myokardiitti

Kliinisissä, useita tuumorityyppejä käsittäneissä tutkimuksissa avelumabia monoterapiana saaneista potilaista immuunivälitteistä myokardiittia esiintyi alle 1 %:lla (5/4 000) potilaista, ja avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista sitä esiintyi 0,6 %:lla (3/489) potilaista, mukaan lukien 2 (0,4 %) potilasta, joilla sairaus johti kuolemaan.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Avelumabia monoterapiana saaneista potilaista 6,7 %:lle (140/2 082) kehittyi kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö. Näistä 127 potilaalla (6,1 %) kyseessä oli hypotyreoosi, 23 potilaalla (1,1 %) kyseessä oli hypertyreoosi ja 7 potilaalla (0,3 %) tyreoidiitti. Näistä 4 potilaalla (0,2 %) kilpirauhasen immuunivälitteisen toimintahäiriön vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika kilpirauhasen immuunivälitteisen toimintahäiriön ilmaantumiseen oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli: 2 viikkoa – 12,8 kuukautta). Keston mediaani ei ollut arvioitavissa (vaihteluväli: 3 vuorokautta – yli 27,6 kuukautta).

Kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,2 %:lla (4/2 082) potilaista. Kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö parani 14/140 potilaalla (10 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista 24,7 %:lle (121/489) kehittyi kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö. Näistä 111 potilaalla (22,7 %) kyseessä oli hypotyreoosi, 17 potilaalla (3,5 %) kyseessä oli hypertyreoosi ja 7 potilaalla (1,4 %) tyreoidiitti. Näistä 2 potilaalla (0,4 %) kilpirauhasen immuunivälitteisen toimintahäiriön vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika kilpirauhasen immuunivälitteisen toimintahäiriön ilmaantumiseen oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli: 3,6 viikkoa - 19,3 kuukautta). Mediaanikesto ei ollut arvioitavissa (vaihteluväli: 8 vuorokautta - yli 23,9 kuukautta).

Kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,2 %:lla (1/489) potilaista. Kilpirauhasen immuunivälitteinen toimintahäiriö parani 15/121 potilaalla (12,4 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Avelumabia monoterapiana saaneista potilaista 0,5 %:lle (11/2 082) potilaista kehittyi lisämunuaisen immuunivälitteinen vajaatoiminta. Näistä 1 potilaalla (alle 0,1 %) lisämunuaisen immuunivälitteisen vajaatoiminnan vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika lisämunuaisen immuunivälitteisen vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 3,3 kuukautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 7,6 kuukautta). Keston mediaani ei ollut arvioitavissa (vaihteluväli: 2 vuorokautta – yli 10,4 kuukautta).

Lisämunuaisen immuunivälitteinen vajaatoiminta johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,1 %:lla potilaista (2/2 082). Kaikki 11 potilasta, jotka sairastivat lisämunuaisen immuunivälitteistä vajaatoimintaa, saivat kortikosteroideja ja 5/11 potilasta (45,5 %) sai korkea-annoksista systeemistä kortikosteroidia (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa) hoitojakson mediaanin ollessa 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 24 vuorokautta). Lisämunuaisen immuunivälitteinen vajaatoiminta parani 3 (27,3 %) potilaalla tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista 1,8 %:lle (9/489) kehittyi immuunivälitteinen lisämunuaisen vajaatoiminta. Näistä 2 potilaalla (0,4 %) lisämunuaisen immuunivälitteisen vajaatoiminnan vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika lisämunuaisen immuunivälitteisen vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli: 3,6 viikkoa - 8,7 kuukautta). Mediaanikesto oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli: 3 vuorokautta - yli 15,5 kuukautta).

Lisämunuaisen immuunivälitteinen vajaatoiminta ei johtanut avelumabihoidon lopettamiseen yhdelläkään potilaalla. Kahdeksan (88,9 %) potilasta, jotka sairastivat lisämunuaisen immuunivälitteistä vajaatoimintaa, saivat kortikosteroideja ja 2/8 potilasta (25 %) sai suuriannoksista systeemistä kortikosteroidia (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa) hoitojakson mediaanin ollessa 8 vuorokautta (vaihteluväli: 5 vuorokautta - 11 vuorokautta). Lisämunuaisen vajaatoiminta parani 4/9 potilaalla (44,4 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Tyypin 1 diabetes

Avelumabia monoterapiana saaneista potilaista tyypin I diabetes ilman vaihtoehtoista etiologiaa esiintyi 0,2 %:lla potilaista (5/2 082). Kaikilla 5 potilaalla tyypin I diabeteksen vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika tyypin I diabeteksen ilmaantumiseen oli 3,3 kuukautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 18,7 kuukautta). Keston mediaani ei ollut arvioitavissa (vaihteluväli: 14 vuorokautta – yli 4,8 kuukautta).

Tyypin I diabetes johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,1 %:lla (2/2 082) potilaista. Tyypin I diabetes parani 2 potilaalla (40 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista 1,0 %:lla (5/489) ilmeni tyypin 1 diabetes mellitus ilman vaihtoehtoista etiologiaa. Näistä 1 potilaalla (0,2 %) tyypin I diabetes mellituksen vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika tyypin I diabetes mellituksen ilmaantumiseen oli 1,9 kuukautta (vaihteluväli: 1,1-7,3 kuukautta).

Tyypin I diabetes johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,2 %:lla (1/489) potilaista. Kaikkia 5 potilasta, joilla oli tyypin 1 diabetes mellitus, hoidettiin insuliinilla. Tyypin 1 diabetes mellitus ei parantunut yhdelläkään potilaalla tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta

Immuunivälitteistä munuaistulehdusta esiintyi avelumabia monoterapiana saaneista potilaista 0,3 %:lla (7/2 082). Näistä 1 potilaalla (alle 0,1 %) immuunivälitteisen munuaistulehduksen vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen munuaistulehduksen ilmaantumiseen oli 2,4 kuukautta (vaihteluväli: 7,1 viikkoa – 21,9 kuukautta). Keston mediaani oli 6,1 kuukautta (vaihteluväli: 9 vuorokautta – 6,1 kuukautta).

Immuunivälitteinen munuaistulehdus johti avelumabihoidon lopettamiseen 0,2 %:lla (4/2 082) potilaista. Kaikki 7 immuunivälitteistä munuaistulehdusta sairastanutta potilasta saivat kortikosteroidihoitoa. Näistä 7:stä immuunivälitteistä munuaistulehdusta sairastaneesta potilaasta 6 (85,7 %) sai suuriannoksista kortikosteroidia hoitojakson mediaanin ollessa 2,5 viikkoa (vaihteluväli: 6 vuorokautta – 2,8 kuukautta). Immuunivälitteinen munuaistulehdus parani 4 potilaalla (57,1 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilaista 0,4 %:lla (2/489) ilmeni immuunivälitteinen munuaistulehdus. Näistä 2 potilaalla (0,4 %) immuunivälitteisen munuaistulehduksen vaikeusaste oli 3.

Mediaaniaika immuunivälitteisen munuaistulehduksen ilmaantumiseen oli 1,2 kuukautta (vaihteluväli: 2,9 viikkoa - 1,8 kuukautta). Keston mediaani oli 1,3 viikkoa (vaihteluväli: yli 4 vuorokautta - 1,3 viikkoa).

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ei johtanut avelumabihoidon lopettamiseen yhdelläkään potilaalla. Kaikki kaksi immuunivälitteistä munuaistulehdusta sairastanutta potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidia hoitojakson mediaanin ollessa 1,1 viikkoa (vaihteluväli: 3 vuorokautta - 1,9 viikkoa). Immuunivälitteinen munuaistulehdus parani 1/2 potilaalla (50 %) tiedonkeruun päättymiseen mennessä.

Maksatoksisuus (yhdessä aksitinibin kanssa)

Avelumabia yhdessä aksitinibin kanssa saaneista potilailla on raportoitu vaikeusasteen 3 ja vaikeusasteen 4 kohonneita ALAT-arvoja 9 %:lla potilaista ja kohonneita ASAT-arvoja 7 %:lla potilaista.

Potilailla, joilla ALAT ≥ 3 kertaa ULN (vaikeusasteet 2–4, n = 82), ALAT korjaantui 92 %:lla potilaista vaikeusasteille 0–1.

Niistä 73 potilaasta, joilla uusittiin joko avelumabimonoterapia (59 %) tai aksitinibimonoterapia (85 %) tai molemmat (55 %), 66 %:lla ALAT ei kohonnut uudestaan tasolle ≥ 3 kertaa ULN.

Immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjien luokkavaikutukset

Muilla immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjillä annetun hoidon aikana on havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita voi ilmentyä myös avelumabihoidon aikana: haiman eksokriininen vajaatoiminta, keliakia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kolmella potilaalla raportoitiin yliannostus, joka oli 5–10 % suurempi kuin suositeltu avelumabiannos. Potilailla ei ilmennyt oireita, yliannostus ei vaatinut hoitoa ja potilaat jatkoivat avelumabihoitoa.

Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet, PD-1/PDL-1 (ohjelmoitu solukuolemaproteiini 1/kuolemaligandi 1) estäjät, ATC-koodi: L01FF04.

Vaikutusmekanismi

Avelumabi on humaanin monoklonaalinen G1-immunoglobuliini (IgG1) -vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu PD-L1 (programmed death ligand 1) -reseptoriin. Avelumabi sitoutuu PD-L1-reseptoriin ja estää sen vuorovaikutuksen PD-1- ja B7-1-reseptorien kanssa. Tämä poistaa PD-L1:n sytotoksisiin CD8⁺-T-soluihin kohdistuvat estävät vaikutukset, mikä johtaa T-solujen antituumorivasteen palautumiseen. Avelumabin on osoitettu myös indusoivan luonnollisten tappajasolujen soluvälitteistä suoraa tuumorisolujen solulyysiä vasta-aineesta riippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC, Antibody-dependent cellular cytotoxicity) kautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Merkelinsolukarsinoma (tutkimus EMR100070-003)

Avelumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin yksihaarisessa EMR100070-003-monikeskustutkimuksessa kahdessa osassa. Osassa A tutkittiin potilaita, joilla oli histologisesti varmistettu metastasoitunut MCC ja joiden tauti oli edennyt metastasoituneen taudin hoitoon annetun kemoterapian aikana tai sen jälkeen elinajanodotteen ollessa yli 3 kuukautta. Osassa B tutkittiin potilaita, joilla oli histologisesti varmistettu metastasoitunut MCC, ja jotka eivät olleet saaneet systeemistä hoitoa metastaattisessa vaiheessa.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli tai oli ollut aktiivisia etäpesäkkeitä keskushermostossa, aktiivinen tai aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, syöpä viimeisten viiden vuoden aikana, elinsiirto, immunosuppressiivista hoitoa vaativa sairaus tai aktiivinen HIV-, hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio.

Potilaat saivat avelumabia 10 mg/kg kahden viikon välein, kunnes tauti eteni tai potilaalla ilmeni sellaisia haittavaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Jos potilaalla havaittiin taudin radiologista etenemistä, johon ei kuitenkaan liittynyt merkittävää kliinisen tilan huonontumista eli ei todettu uusia tai pahenevia oireita, ei yli kaksi viikkoa kestäviä toimintakyvyn muutoksia eikä tarvetta salvage-hoitoon, hoitoa voitiin jatkaa.

Riippumaton päätetapahtumien arviointilautakunta arvioi kasvaimen vasteen 6 viikon välein käyttäen RECIST 1.1 -kriteeristöä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Tutkimus 003 Osa A – aiemmin hoitoa saaneet potilaat

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli vahvistettu paras kokonaisvaste (BOR, best overall response); toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat olivat vasteen kesto (DOR, duration of response), elinaika ilman taudin etenemistä (PFS, progression free survival) ja kokonaiselinaika (OS, overall survival). Tehon analyysi suoritettiin kaikilla 88 potilaalla vähintään 36 kuukauden mittaisen seurantajakson päätteeksi. Potilaat saivat keskimäärin 7 annosta avelumabia (vaihteluväli: 1–95 annosta) ja hoidon mediaanikesto oli 17 viikkoa (vaihteluväli: 2–208 viikkoa).

Tutkimuksen 88 potilaasta 65 (74 %) oli miehiä, mediaani-ikä oli 73 vuotta (ikäjakauma 33–88 vuotta), 81 potilasta (92 %) oli valkoihoisia, 49 potilaan (56 %) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokitus oli 0 ja 39 potilaan (44 %) ECOG-toimintakykyluokitus oli 1.

Tutkimuksen mukaan 52 potilasta (59 %) oli saanut yhtä aikaisempaa syöpähoitoa MCC:hen, 26 potilasta (30 %) oli saanut kahta aikaisempaa hoitoa, 10 potilasta (11 %) oli saanut vähintään kolmea aikaisempaa hoitoa. Yhteensä 47 potilaalla (53 %) oli viskeraalisia etäpesäkkeitä.

Taulukko 4 sisältää yhteenvedon EMR100070-003-tutkimuksen osan A tehoa mittaavista päätetapahtumista potilailla, jotka saivat suositellun annoksen avelumabia. Taulukossa on vähintään 36 kuukauden mittaisesta seurantajaksesta saadut tiedot. Kokonaiselinaika arvioitiin analyysissä, jonka tiedot saatiin vähintään 44 kuukauden mittaisesta seurantajaksesta. OS mediaani oli 12,6 kuukautta (95 % CI: 7,5; 17,1).

**Taulukko 4: Metastasoitunutta MCC:tä sairastavien potilaiden hoitovaste
EMR100070-003-tutkimuksen osassa A, kun avelumabia annettiin 10 mg/kg kahden
viikon välein***

Tehon päätetapahtumat (osa A) (RECIST v1.1, IERC)	Tulokset (N=88)
Objektiivinen vasteosuus (ORR) Vasteosuus, CR+PR** n (%) (95 % CI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Vahvistettu paras kokonaisvaste (BOR) Täydellinen vaste (CR)** n (%) Osittainen vaste (PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Vasteen kesto (DOR)^a Mediaani, kuukautta (95 % CI) Minimi, maksimi (kuukautta) ≥ 6 kuukautta, KM, (95 % CI) ≥ 12 kuukautta, KM, (95 % CI) ≥ 24 kuukautta, KM, (95 % CI) ≥ 36 kuukautta, KM, (95 % CI)	40,5 (18, ei arvioitavissa) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73)
Elin aika ilman taudin etenemistä (PFS) Mediaani PFS, kuukautta (95 % CI) 6 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI) 12 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI) 24 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI) 36 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32)

CI: luottamusväli; RECIST: Hoitovaste kasvaimeen perustuen vastearvioon kiinteissä kasvaimissa (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: riippumaton päätetapahtumien arviointikomitea (Independent Endpoint Review Committee); KM: Kaplan-Meier; + ilmaisee sensuroidun arvon

* Tehotiedot sisältävät vähintään 36 kuukauden mittaisesta seurantaajaksosta saaduilla tiedoilla (tiedonkeruun katkaisupäivä 14.9.2018)

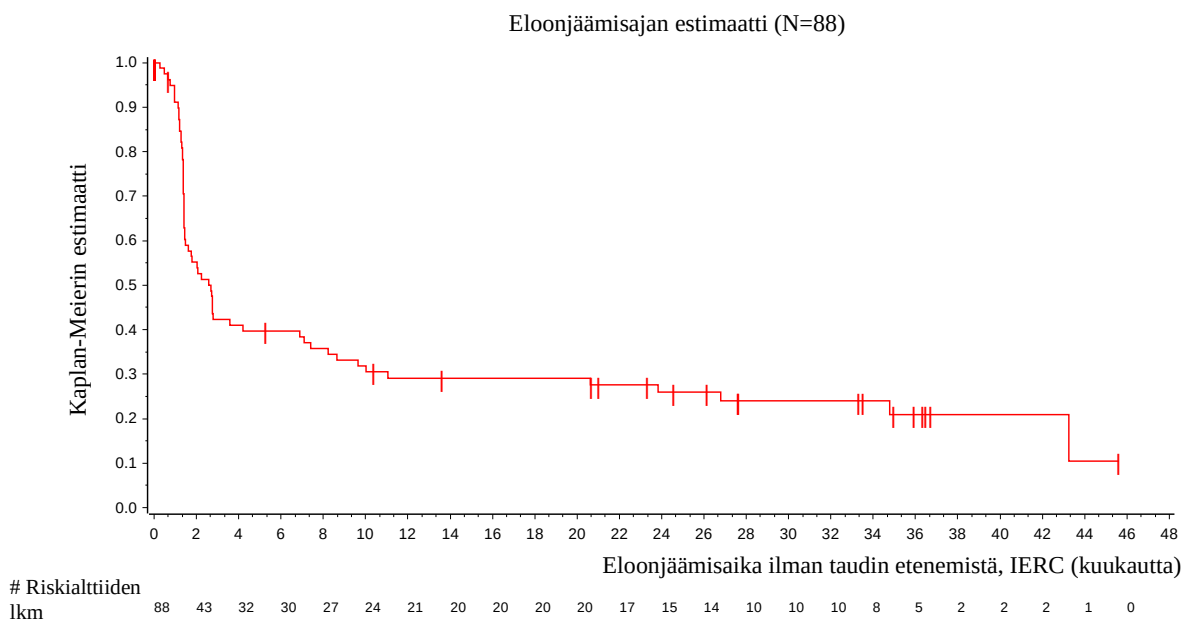
** CR tai PR vahvistettiin seuraavassa kasvaimen määrittelyssä

^a Perustuu niiden potilaiden lukumäärään, joiden hoitovaste on vahvistettu (CR tai PR)

Mediaani aika vasteen saavuttamiseen oli 6 viikkoa (vaihteluväli: 6–36 viikkoa) ensimmäisestä avelumabiannoksesta laskettuna. Vasteen saavuttaneista 29 potilaasta 22 potilasta (76 %) saavutti vasteen 7 viikon kuluessa ensimmäisen avelumabiannoksen saamisesta.

Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä niillä 88 potilaalla (osa A), joilla on metastasoitunut MCC, on esitetty kuvassa 1.

Kuva 1: Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä RECIST 1.1 -kriteeristöä käyttäen, IERC (osa A, vähintään 36 kuukauden mittainen seurantajakso)



Kasvainnäytteistä arvioitiin PD-L1:n ilmentyminen ja merkelinsolupolyoomavirus (MCV) käyttäen immunohistokemiallista tutkimuksellista menetelmää. Taulukossa 5 esitetään yhteenveto objektiivisista vasteosuuksista PD-L1:n ilmentymisen ja MCV-statusen mukaan EMR100070-003-tutkimuksen osassa A, jossa potilailla oli metastasoitunut MCC.

Taulukko 5: Objektiiviset vasteosuudet kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen ja MCV-statusen mukaan EMR100070-003-tutkimuksen osassa A, jossa potilailla oli metastasoitunut MCC

	Avelumabin ORR (95 % CI)*
PD-L1:n ilmentyminen ≥ 1 %:n katkaisukohdassa	N=74 ^a
Positiivinen (n=58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negatiivinen (n=16)	18,8 % (4,0; 45,6)
(Kasvaimen) IHC-MCV-status	N=77 ^b
Positiivinen (n=46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negatiivinen (n=31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: immunohistokemia; MCV: merkelinsolupolyoomavirus; ORR: objektiivinen vasteosuus

* ORR (tiedonkeruun katkaisupäivä 14.9.2018)

^a Perustuu tietoihin potilaista, joiden PD-L1 oli arvioitavissa

^b Perustuu tietoihin potilaista, joiden MCV-status oli arvioitavissa immunohistokemiallisesti

Tutkimus 003 Osa B – potilaat, jotka eivät olleet saaneet systeemistä hoitoa metastaattiseen tautiin
Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma osassa B oli kestävä vaste, joka määritettiin vähintään 6 kuukauden mittaiseksi objektiiviseksi vasteeksi (joko täydellinen (CR) tai osittainen vaste (PR)); toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat olivat BOR, DOR, PFS ja OS.

Osassa B suoritettuun ensisijaiseen arviointiin osallistui 116 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen avelumabia ja joiden seurantajakso oli jatkunut vähintään 15 kuukauden ajan tiedonkeruun katkaisupäivämääränä (katkaisupäivä 2.5.2019).

116 potilaasta 81 (70 %) oli miehiä, mediaani-ikä oli 74 vuotta (ikäjakauma: 41–93 vuotta), 75 (65 %) oli valkoihoisia, 72 (62 %) potilaan ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokitus oli 0 ja 44 (38 %) potilaan ECOG-toimintakykyluokitus oli 1.

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto tehoa mittaavien päätetapahtumien ensisijaisesta arvioinnista EMR100070-003-tutkimuksen osassa B, kun avelumabia annettiin suositusannostuksen mukaan. Väliarviointiin sisältyvät DOR- ja PFS-estimaatit 24 kuukauden kohdalla Kaplan-Meierin perusteella.

Taulukko 6: Metastasoitunutta MCC:tä sairastavien potilaiden hoitovaste
EMR100070-003-tutkimuksen osan B ensisijaisessa arvioinnissa, kun avelumabia annettiin
10 mg/kg kahden viikon välein*

Tehon päätetapahtuma (Osa B) (RECIST v1.1, IERC)	Tulokset (N=116)
Kestävä vaste ≥ 6 kuukautta (95 % CI)	30,2 % (22,0; 39,4)
Objektiivinen vasteosuus (ORR) Vasteosuus, CR+PR** n (%) (95 % CI)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Vahvistettu paras kokonaisvaste (BOR) Täydellinen vaste (CR)** n (%) Osittainen vaste (PR)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
Vasteen kesto (DOR)^a Mediaani, kuukautta (95 % CI) Minimi, maksimi (kuukautta) ≥ 3 kuukautta, K-M, (95 % CI) ≥ 6 kuukautta, K-M, (95 % CI) ≥ 12 kuukautta, K-M, (95 % CI) ≥ 18 kuukautta, K-M, (95 % CI) ≥ 24 kuukautta, K-M, (95 % CI)	18,2 (10,3; ei arvioitavissa) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63)
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) Mediaani PFS, kuukautta (95 % CI) 3 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI) 6 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI) 12 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI) 24 kuukauden PFS-osuus, K-M, (95 % CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 31 % (23; 40) 20 % (12; 30)

CI: luottamusväli; RECIST: hoitovaste kasvaimeen perustuen vastearvioon kiinteissä kasvaimissa (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: riippumaton päätetapahtumien arviointikomitea (Independent Endpoint Review Committee); KM: Kaplan-Meier

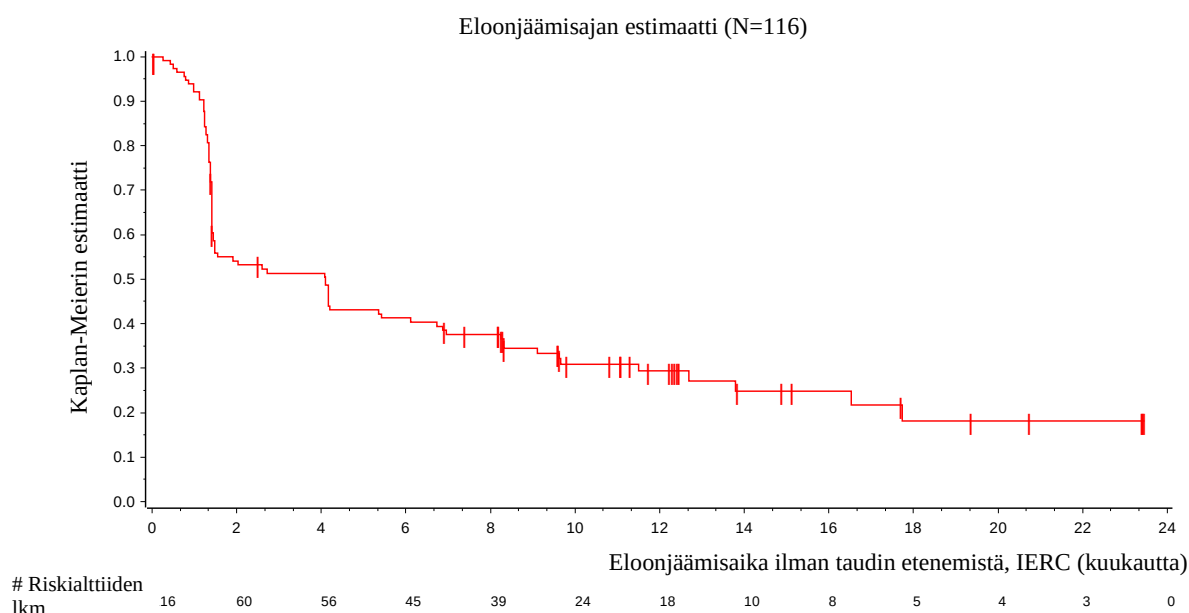
* Tehotiedot vähintään 15 kuukauden mittaisen seurantajakson ajalta (katkaisupäivämäärä 2.5.2019)

** CR tai PR vahvistettiin seuraavassa kasvaimen määrittelyssä

^a Perustuu niiden potilaiden lukumäärään, joiden hoitovaste on vahvistettu (CR tai PR)

Kuvassa 2 esitetään Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä niillä 116 potilaalla, jotka osallistuivat osan B ensisijaiseen arviointiin ja joiden seurantajakso oli jatkunut vähintään 15 kuukauden ajan.

Kuva 2: Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä RECIST 1.1 -kriteeristöä käyttäen, IERC (osa B, N=116)



Kasvainnäytteistä arvioitiin PD-L1:n ilmentyminen ja MCV käyttäen immunohistokemiallista tutkimuksellista menetelmää. Taulukossa 7 esitetään yhteenveto objektiivisista vasteosuuksista PD-L1:n ilmentymisen ja MCV-statusen mukaan EMR10070-003-tutkimuksen osassa B, jossa potilailla oli metastasoitunut MCC.

Taulukko 7: Objektiiviset vasteosuudet kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen ja MCV-statusen mukaan EMR10070-003-tutkimuksen osassa B, jossa potilailla oli metastasoitunut MCC

	Avelumabi ORR (95 % CI)*
PD-L1:n ilmentyminen ≥ 1 %:n katkaisukohtassa	N=108 ^a
Positiivinen (n=21)	61,9 % (38,4; 81,9)
Negatiivinen (n=87)	33,3 % (23,6; 44,3)
(Kasvaimen) IHC-MCV-status	N=107 ^b
Positiivinen (n=70)	34,3 % (23,3; 46,6)
Negatiivinen (n=37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: immunohistokemia; MCV: merkelinsolupolyoomavirus; ORR: objektiivinen vasteosuus

* ORR (tiedonkeruun katkaisupäivä 2.5.2019)

^a Perustuu tietoihin potilaista, joiden PD-L1 oli arvioitavissa

^b Perustuu tietoihin potilaista, joiden MCV-status oli arvioitavissa immunohistokemiallisesti

Paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinoma (tutkimus B9991001)

Avelumabin teho ja turvallisuus osoitettiin satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa B9991001, jossa 700 potilaalla oli leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinoma, joka ei ollut edennyt platinapohjaisen ensilinjan induktiokemoterapian 4-6 syklin aikana. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli jokin autoimmuunisairaus tai immunosuppressiivista hoitoa vaativa lääketieteellinen tila.

Satunnaistaminen stratifioitiin kemoterapialla saavutetun parhaan vasteen (CR/PR vs. vakaa tauti [SD]) perusteella ja sen perusteella, missä etäpesäkkeet sijaitsivat (viskeraalinen vs. ei-viskeraalinen) ensilinjan induktiokemoterapian aloitusvaiheessa. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko avelumabia 10 mg/kg infuusiona laskimoon 2 viikon välein ja parasta tukihoitoa (BSC) tai pelkkää parasta tukihoitoa.

Avelumabin anto oli sallittua myös sen jälkeen, kun potilaalla havaittiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, versio 1.1) mukainen sairauden eteneminen BICR-arvioinnin (Blinded Independent Central Review) perusteella, mikäli potilaan tila oli vakaa ja hoidosta oli tutkijan arvion mukaan hänelle kliinistä hyötyä. Kasvainstatus arvioitiin lähtötilanteessa, satunnaistamisen jälkeen viikolla 8, ja sitten 8 viikon välein, kunnes satunnaistamisen ajankohdasta oli kulunut 12 kuukautta, ja tämän jälkeen 12 viikon välein, kunnes RECIST v1.1 -kriteerien mukainen sairauden eteneminen oli todistettusti varmistettu BICR-arvioinnilla.

Avelumabia ja parasta tukihoitoa saaneen hoitohaaran ja pelkkää parasta tukihoitoa saaneen hoitohaaran potilaiden demografiset ja lähtötilanteen piirteet olivat yleisesti ottaen hyvin tasapainossa. Lähtötilanteen piirteitä olivat: mediaani-ikä 69 vuotta (vaihteluväli: 32–90), 66 % potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia, 77 % oli miespuolisia, 67 % oli valkoihoisia ja ECOG-toimintakykyluokka oli molemmissa hoitohaaroissa 0 (61 %) tai 1 (39 %).

Ensilinjan induktiokemoterapiassa 56 % potilaista sai sisplatiinia ja gemsitabiinia, 38 % sai karboplatiinia ja gemsitabiinia ja 6 % sai sisplatiinia ja gemsitabiinia sekä karboplatiinia ja gemsitabiinia (nämä potilaat saivat siis vähintään yhden syklin kumppaakin yhdistelmää). Paras vaste ensilinjan induktiokemoterapialle oli CR tai PR (72 %) tai SD (28 %). Ennen kemoterapiaa potilaiden etäpesäkkeet olivat sijainniltaan viskeraalisia (55 %) tai ei-viskeraalisia (45 %). Potilaista 51 %:lla oli PD-L1-positiivisia kasvaimia. Avelumabia ja parasta tukihoitoa saaneen hoitohaaran potilaista 6 % ja pelkkää tukihoitoa saaneen hoitohaaran potilaista 44 % sai PD-1/PD-L1-tarkistuspisteen estäjää hoidon lopettamisen jälkeen.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS, overall survival) kaikilla satunnaistetuilla potilailla ja potilailla, joilla on PD-L1-positiivisia kasvaimia. RECIST v.1.1 -kriteeristön mukaan tehtyyn BICR-arviointiin perustuva elinaika ilman taudin etenemistä (PFS, progression-free survival) oli toinen tehon päätetapahtuma. Tehotulokset mitattiin satunnaistamishetkestä alkaen, eli sen jälkeen kun platinapohjaista induktiokemoterapiaa oli annettu 4–6 sykliä.

Kasvaimen PD-L1-status arvioitiin Ventana PD-L1 (SP263) -määrityksellä. PD-L1-positiivisuus määritettiin seuraavasti: ≥ 25 % kasvainsoluista PD-L1-positiivisia värjäyksessä; tai ≥ 25 % immuunisoluista PD-L1-positiivisia värjäyksessä, jos > 1 % kasvainalueesta sisälsi immuunisoluja; tai 100 % immuunisoluista PD-L1-positiivisia värjäyksessä, jos $= 1$ % kasvainalueesta sisälsi immuunisoluja.

Ennalta määritetyn väliarvioinnin (tiedonkeruun katkaisupäivä 21. lokakuuta 2019) kohdalla tutkimuksen B9991001 ensisijainen päätetapahtuma kokonaiselinajan (OS) osalta saavutettiin molemmissa ensisijaisissa populaatioissa: kaikilla satunnaistetuilla potilailla avelumabia ja parasta tukihoitoa saaneiden haarassa mediaani kokonaiselinaika (OS) oli 21,4 kuukautta (95 % CI: 18,9; 26,1; riskisuhde 0,69; 95 % CI: 0,556; 0,863) ja pelkkää tukihoitoa saaneiden haarassa mediaani kokonaiselinaika (OS) oli 14,3 kuukautta (95 % CI: 12,9; 17,8). Potilailla, joilla oli PD-L1-positiivisia kasvaimia, mediaania elossaoloaika (OS) ei saavutettu avelumabia ja parasta tukihoitoa saaneiden haarassa (95 % CI: 20,3; ei saavutettu; riskisuhde 0,56; 95 %, CI: 0,404; 0,787), ja mediaani kokonaiselinaika (OS) pelkkää tukihoitoa saaneiden haarassa oli 17,1 kuukautta (95 % CI: 13,5; 23,7). Päivitetyt kokonaiselinaikaa (OS) koskevat tulokset, joiden tiedonkeruun katkaisupäivä oli 19 tammikuuta 2020, sekä tiedot koskien elinaikaa ilman taudin etenemistä (PFS), joiden tiedonkeruun katkaisupäivä oli 21 lokakuuta 2019, esitetään jäljempänä taulukossa 8 sekä kuvassa 3 ja kuvassa 4.

Taulukko 8: Tehotulokset PD-L1-ilmentymisen mukaan tutkimuksessa B9991001

Tehon päätetapahtumat	Avelumabi + paras tukihoito (N = 350)	Paras tukihoito (N = 350)	Avelumabi + paras tukihoito (N = 189)	Paras tukihoito (N = 169)	Avelumabi + paras tukihoito (N = 139)	Paras tukihoito (N = 131)
	Kaikki satunnaistetut potilaat		PD-L1-positiiviset kasvaimet		PD-L1-negatiiviset kasvaimet ^c	
Kokonaiselinaika (OS) ^a						
Tapahtumat (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediaani kuukausina	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(95 % CI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Riskisuhde	0,70		0,60		0,83	
(95 % CI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
2-puolinen p-arvo ^d	0,0008		0,0019		-	
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ^{b, e, f}						
Tapahtumat (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediaani kuukausina	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95 % CI)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7; 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Riskisuhde	0,62		0,56		0,63	
(9 5% CI)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
2-puolinen p-arvo ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: luottamusväli (confidence interval); K-M: Kaplan-Meier, NE: ei arvioitavissa (not estimable)

Huom: 72 potilaalla (22 potilaalla avelumabia ja parasta tukihoitoa saaneessa hoitohaarassa ja 50 potilaalla pelkkää parasta tukihoitoa saaneessa hoitohaarassa) oli kasvain, jonka PD-L1-status ei ollut tiedossa

^a OS-tietojen keruu päättyi 19. tammikuuta 2020

^b PFS-tietojen keruu päättyi 21. lokakuuta 2019

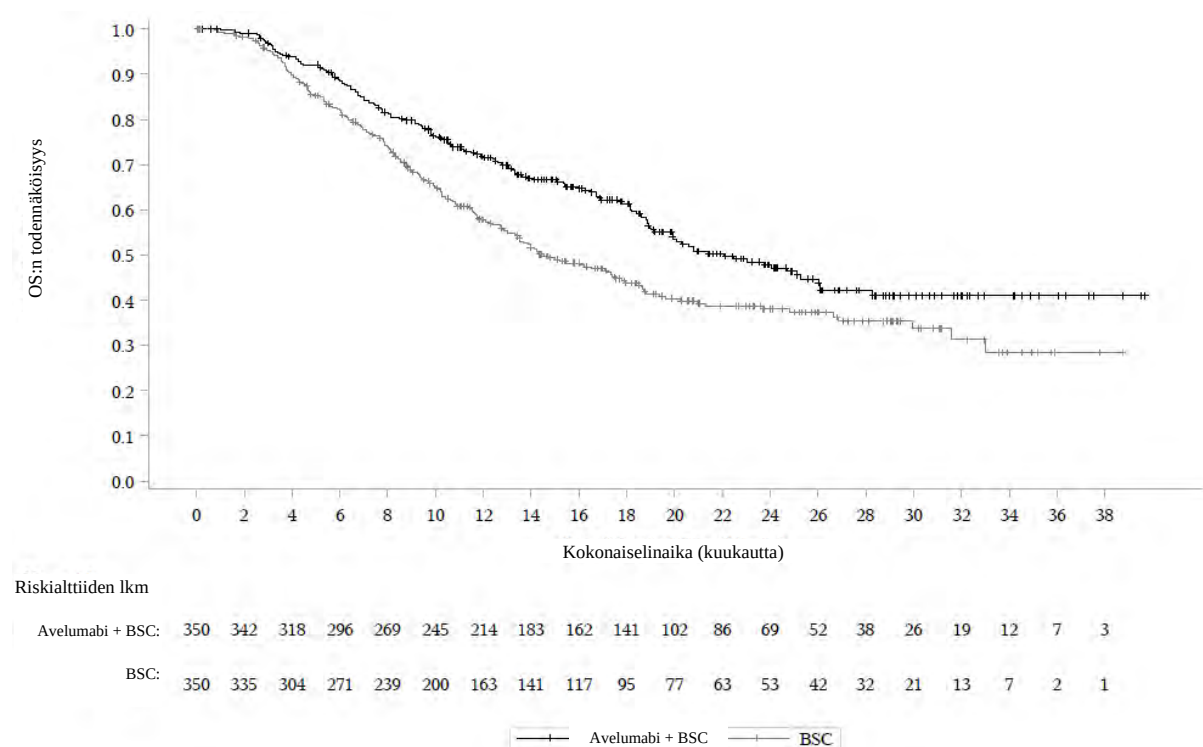
^c PD-L1-negatiivisten potilaiden analyysit olivat eksploraatiivisia, eikä muodollista testiä tehty

^d p-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin

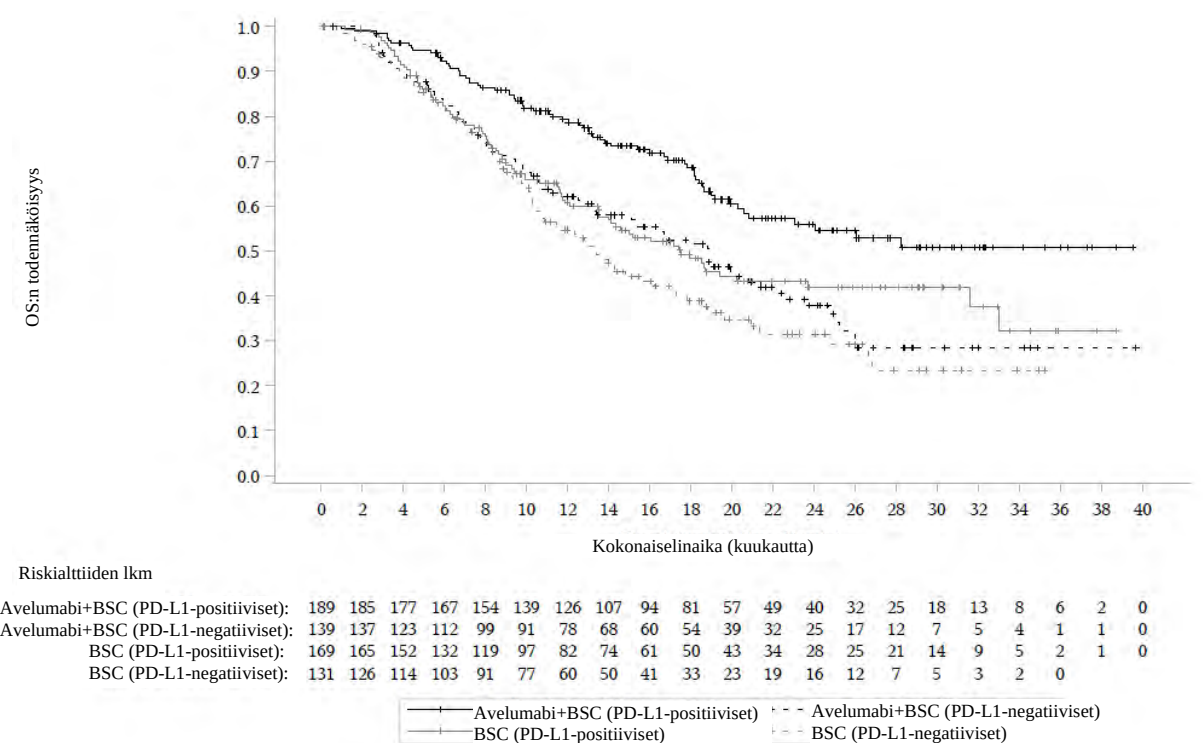
^e Perustuu RECIST v1.1 -kriteerien mukaiseen BICR-arviointiin

^f PFS-tietojen sensuroinnin syyt hierarkian mukaisessa peräkkäisessä järjestyksessä: ei kelvollista lähtötilanteen määrittäystä, uuden syöpähoidon aloittaminen, tapahtuma kahden tai useamman puuttuvan määrittäksen jälkeen, suostumuksen peruuttaminen, katoaminen seurannasta, ei kelvollista kasvainarviointia lähtötilanteen jälkeen, jatkuu ilman tapahtumia

Kuva 3: Kaplan-Meierin estimaatit kokonaiselinajalle (OS) PD-L1-ilmentymisen mukaan (tiedonkeruun katkaisupäivä 19. tammikuuta 2020) – koko analysoitava populaatio

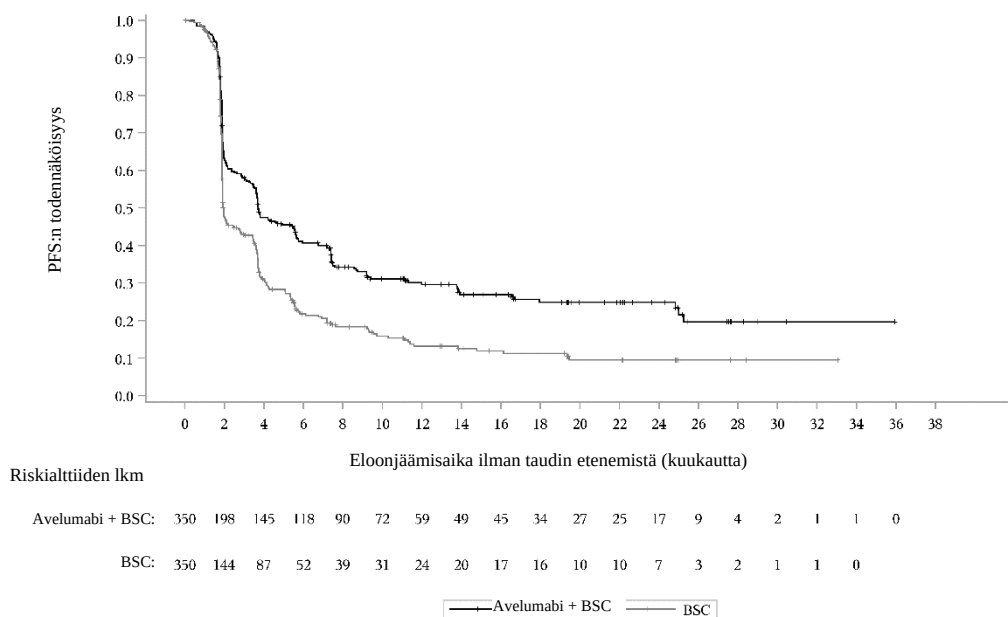


(A): Kaikki satunnaistetut potilaat

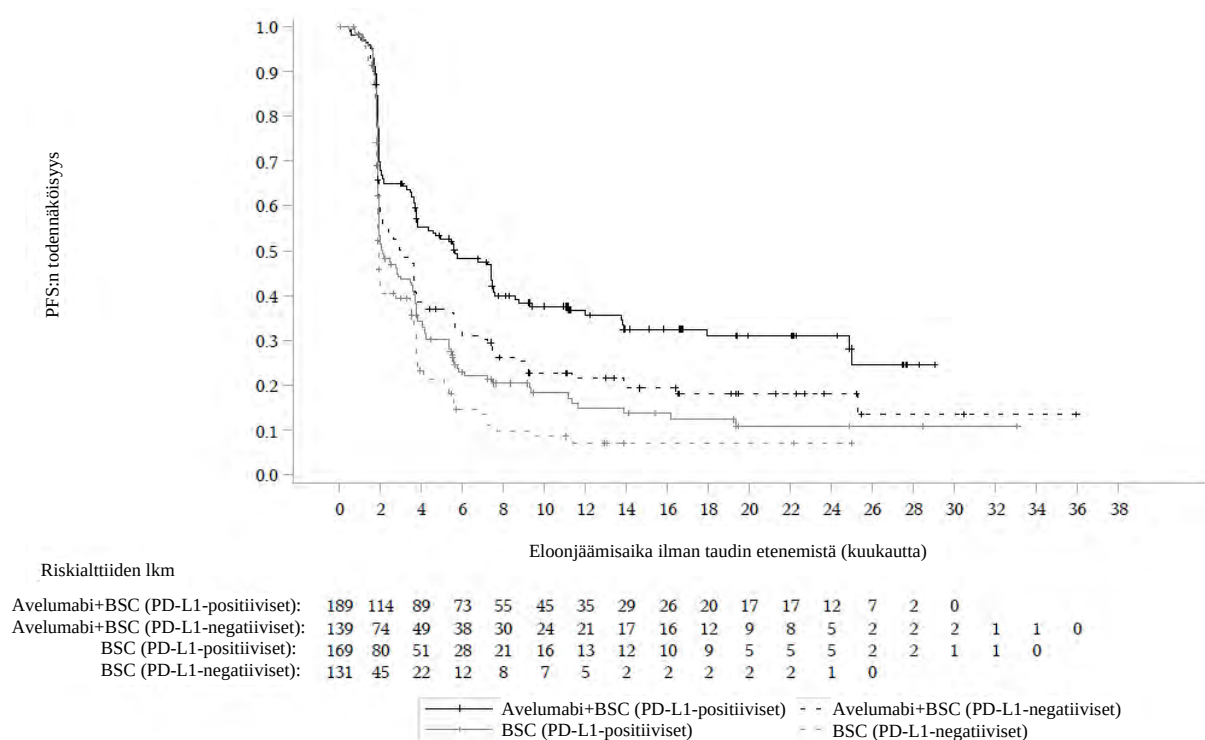


(B): Potilaat, ryhmiteltyinä PD-L1-ilmentymisen mukaan

Kuva 4: Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä (PFS) PD-L1-ilmentymisen mukaan BICR-arvioinnin (RECIST v1.1) perusteella (tiedonkeruun katkaisupäivä 21. lokakuuta 2019) – koko analysoitava populaatio



(A): Kaikki satunnaistetut potilaat



(B): Potilaat, ryhmiteltynä PD-L1-ilmentymisen mukaan

Munuaissolukarsinoma (tutkimus B9991003)

Avelumabin teho ja turvallisuus yhdessä aksitinibin kanssa osoitettiin satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa B9991003, jossa 886 potilaalla oli aiemmin hoitamaton edennyt tai metastaattinen kirkassoluinen RCC.

Potilaat otettiin tutkimukseen riippumatta prognostisesta riskiryhmästä tai kasvaimen PD-L1:n ilmentymisestä, ja heillä oli oltava vähintään yksi mitattavissa oleva, RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, versio 1.1) mukainen leesio, jota ei ollut aikaisemmin sädetty. Tutkimukseen ei otettu potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet systeemistä hoitoa edenneeseen tai metastoittaiseen RCC:hen; jotka olivat aiemmin saaneet systeemistä immunoterapiaa, joissa oli käytetty IL-2-, IFN- α -, anti-PD-1-, anti-PD-L1- tai anti-CTLA-4-vasta-aineita; joilla oli aktiivinen aivometastaasi; joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, jota immuunijärjestelmää stimuloivat aineet saattaisivat pahentaa; joilla oli ollut muita syöpäsairauksia viimeisten 5 vuoden aikana ja joille oli tehty elinsiirto.

Satunnaistaminen stratifioitiin ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokituksen (PS, performance status) (0 vs. 1) ja alueen (Yhdysvallat vs. Kanada/Länsi-Eurooppa vs. muu maailma) mukaisesti. Potilaat satunnaistettiin (1:1) yhteen seuraavista hoitohaaroista:

- Avelumabi 10 mg/kg infuusiona laskimoon kahden viikon välein ja samanaikaisesti aksitinibi 5 mg kahdesti päivässä suun kautta (N = 442). Potilailla, jotka sietivät aksitinibia 5 mg kahdesti päivässä ilman vaikeusasteen 2 tai vaikeampia aksitinibiin liittyviä haittavaikutuksia 2 peräkkäisen viikon ajan, annosta voitiin nostaa kahdesti päivässä annettavaan 7 mg:aan ja sen jälkeen 10 mg:aan. Toksisuuden hallitsemiseksi aksitinibihoito voitiin keskeyttää tai annos vähentää 3 mg:aan kahdesti päivässä ja sen jälkeen vielä 2 mg:aan kahdesti päivässä.
- Sunitinibi 50 mg kerran päivässä suun kautta 4 viikon ajan, minkä jälkeen pidettiin 2 viikon tauko (N = 444), kunnes taudin eteneminen havaittiin kuvantamalla tai kliinisesti tai kunnes potilaalla ilmeni sellaisia haittavaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä.

Avelumabi- ja aksitinibihoito jatkui siihen asti, kunnes havaittiin RECIST v1.1-kriteeristön mukainen sairauden eteneminen BICR-arvioinnin (Blinded Independent Central Review) avulla tai kunnes toksisuus oli liiallista. Avelumabin ja aksitinibin anto oli sallittua RECIST-kriteeristön mukaisen sairauden etenemisen jälkeenkin perustuen tutkijan arvioon siitä, mikä oli potilaan hyöty/riski-suhde ja kliininen tila, mukaan lukien toimintakykyluokka, kliiniset oireet, haittatapahtumat ja laboratoriokokeiden tulokset. Suurimmalla osalla (n = 160, 71,4 %) potilaista, joilla oli etenevä sairaus, hoitoa jatkettiin etenemisen jälkeen käyttäen molempia lääkevalmisteita. Kasvainstatus arvioitiin lähtötilanteessa, satunnaistamisen jälkeen viikolla 6, ja sitten 6 viikon välein, kunnes satunnaistamisen ajankohdasta oli kulunut 18 kuukautta, ja tämän jälkeen 12 viikon välein, kunnes sairauden eteneminen oli todistettu BICR-arvioinnilla.

Tehon ensisijaiset päätetapahtumat olivat elinaika ilman taudin etenemistä (PFS, progression-free survival) arvioituna sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioinnin (BICR) avulla käyttäen RECIST v1.1 -kriteeristöä ja kokonaiselinaika (OS, overall survival) ensilinjan hoidossa edennyttä RCC:tä sairastavilla potilailla, joilla on PD-L1-positiivisia kasvaimia (PD-L1:n ilmentymisaste ≥ 1 %). Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat RESIST v.1.1 -kriteeristön mukaan tehtyyn BICR:in arviointiin perustuva PFS sekä OS riippumatta PD-L1:n ilmenemisestä. PD-L1-status määritettiin immunohistokemiallisesti. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (OR, objective response), aika vasteeseen (TTR, time to response) ja vasteen kesto (DOR, duration of response).

Tutkimuspotilasjoukon piirteet: mediaani-ikä 61 vuotta (vaihteluväli: 27,0 - 88,0), 38 % potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia, 75 % oli miespuolisia, 75 % oli valkoihoisia ja ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (63 %) tai 1 (37 %).

Potilaat jakautuivat IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Consortium Database) -kriteerien perusteella seuraavasti: 21 % hyvän, 62 % kohtalaisen ja 16 % huonon ennusteen ryhmiin. Potilaat jakautuivat MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) -kriteerien mukaisesti riskiryhmiin seuraavasti: 22 % hyvän, 65 % kohtalaisen ja 11 % huonon ennusteen ryhmiin.

Tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 9 ja kuvassa 5 perustuen tiedonkeruun katkaisukohtaan, 28.1.2019, tietoihin. Kokonaiselinajan (OS) seurannan mediaani oli 19 kuukautta ja sen OS-tiedot olivat epäkypsiä sisältäen 27 % kuolemia. Havaittu kokonaiselinajan riskisuhde (HR) oli 0,80 (95 % CI: 0,616 1,027) yhdessä aksitinibin kanssa annetun avelumabin osalta verrattuna sunitinibiin.

Taulukko 9: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta B9991003 riippumatta PD-L1:n ilmenemisestä potilailla

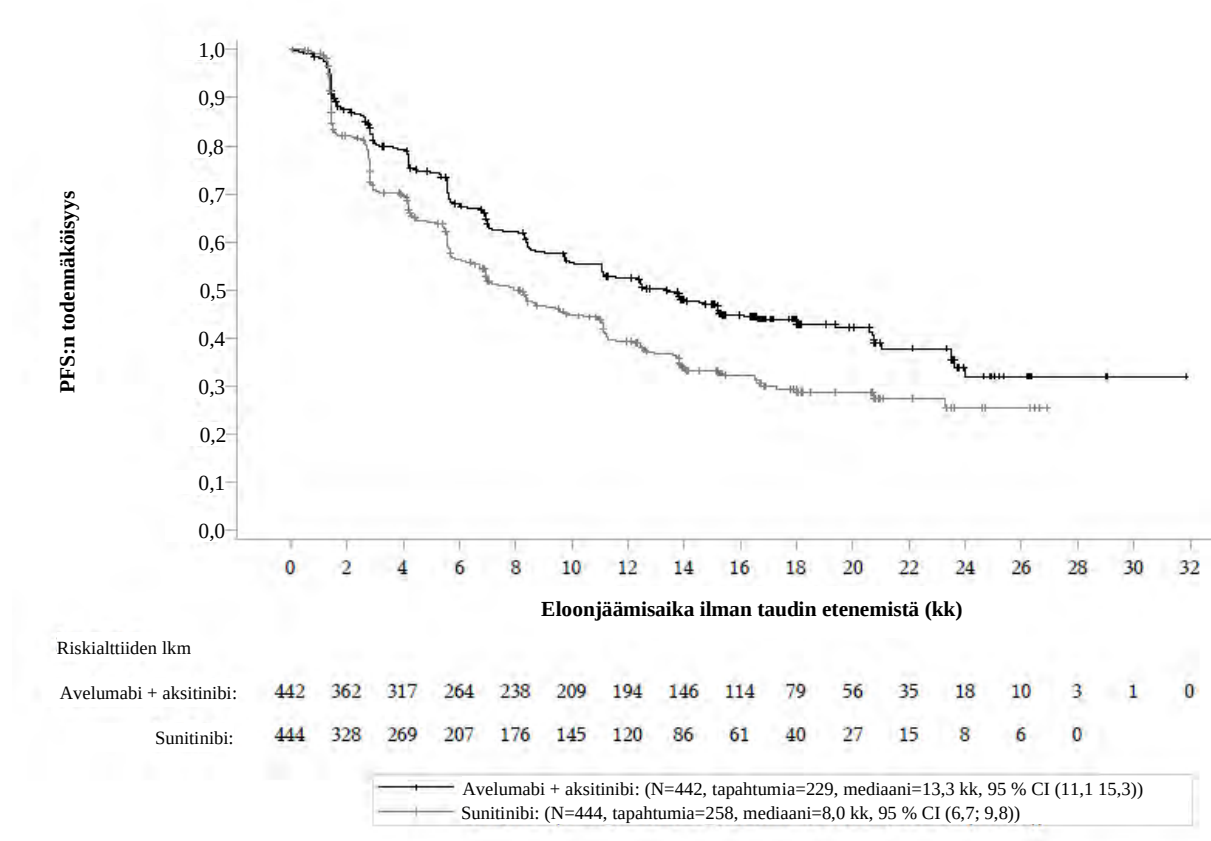
Tehon päätetapahtumat (BICR-arvioinnin perusteella)	Avelumabi + aksitinibi (N=442)	Sunitinibi (N=444)
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS)		
Tapahtumat (%)	229 (52)	258 (58)
Mediaani kuukausina (95 % CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Riskisuhde (95 % CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-arvo*	< 0,0001	
PFS 12 kk:n kohdalla, K-M, (95 % CI)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
PFS 18 kk:n kohdalla, K-M, (95 % CI)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
Vahvistettu objektiivinen vasteosuus (ORR)		
Objektiivinen vasteosuus (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(95 % CI)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Täydellinen vaste (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Osittainen vaste (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Aika vasteeseen (TTR)		
Mediaani kuukausina (vaihteluväli)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Vasteen kesto (DOR)		
Mediaani kuukausina (95 % CI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointi (Blinded Independent Central Review); CI: luottamusväli (confidence interval); K-M: Kaplan-Meier; NE: ei arvioitavissa (not estimable).

* 1-puolinen p-arvo perustuen stratifioituun log-rank-testiin.

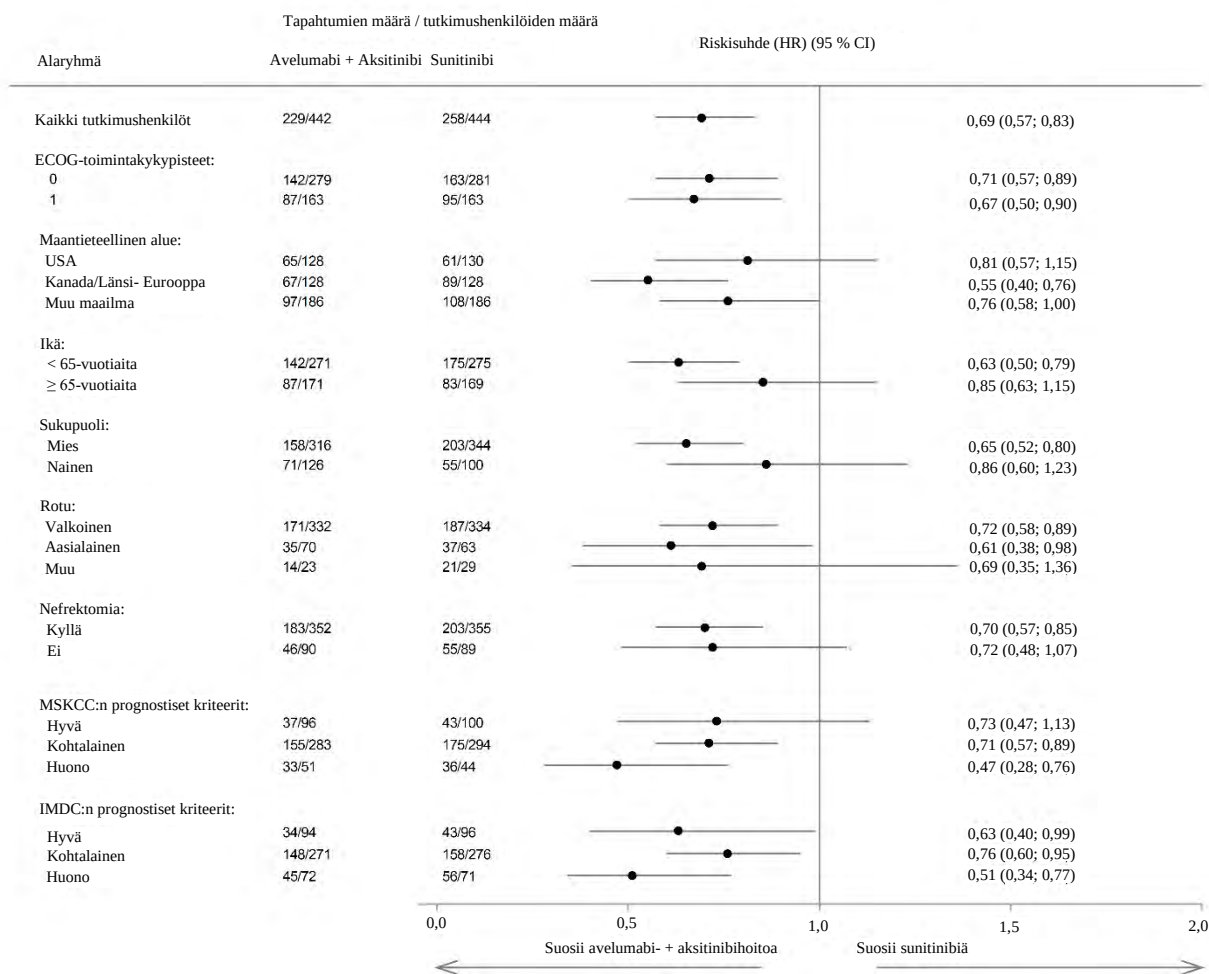
** Luottamusvälit (CI) johdetaan käyttäen log-log-muunnosta sekä takaisinmuunnosta muuntamattomaan asteikkoon.

Kuva 5: Kaplan-Meierin estimaatit elinajalle ilman taudin etenemistä perustuen BICR-arviointiin riippumatta PD-L1:n ilmenemisestä potilailla



PFS hyöty havaittiin kaikissa ennalta määrätyissä alaryhmissä.

Kuva 6: Elinaikaa ilman taudin etenemistä kuvaava forest plot -diagrammi, joka perustuu potilailla tehtyyn BICR-arviointiin riippumatta PD-L1:n ilmenemisestä



Immunogeenisuus

Hoidon aikana ilmaantuneita lääkevasta-aineita (ADA, *anti-drug antibodies*) havaittiin 8,5 %:lla MCC-potilaista (EMR107000-003-tutkimus, 8,9 % osassa A ja 8,2 % osassa B), 19 %:lla UC-potilaista (B9991001-tutkimus) ja 16 %:lla RCC-potilaista (B9991003-tutkimus). Suurin osa ADA-aineista oli luonteeltaan neutraloivia. ADA-aineiden tai neutraloivien vasta-aineiden (nAb) vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu viitteitä.

Pediatriset potilaat

Tutkimus MS100070-0306 oli avoin vaiheen I/II monikeskustutkimus, jossa avelumabin annosta, turvallisuutta ja siedettävyyttä, kasvaimia torjuvaa vaikutusta, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa arvioitiin pediatriisilla potilailla syntymästä alle 18 vuoden ikään. Potilailla oli hoitoon huonosti reagoivia tai uusiutuneita kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien keskushermoston kasvaimia ja lymfoomia, joihin ei joko ollut mitään standardihoitoa tai joihin saatavilla olevaa hoitoa potilas ei voinut saada.

Tutkimukseen otettiin 21 pediatria potilasta, joiden ikä oli 3–17 vuotta (11 potilasta oli ≤ 12-vuotiaita ja 10 potilasta oli > 12-vuotiaita) ja jotka saivat avelumabia joko 10 mg/kg (N = 6) tai 20 mg/kg (N = 15) laskimoon 2 viikon välein vahvistettuun taudin etenemiseen, kuolemaan tai sietämättömään toksisuuteen asti.

Primaariset kasvainluokat olivat pehmytkudos-/luusarkooma (N = 12), keskushermoston pahanlaatuiset kasvaimet (N = 8) ja ruoansulatuskanavan karsinooma (N = 1).

Tässä tutkimuksessa ei todettu täydellisiä vasteita (CR) eikä osittaisia vasteita (PR) RECIST 1.1 -kriteerien mukaan arvioituna.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Bavencio-valmisteen käytöstä merkelinsolukarsinooman, uroteelikarsinooman ja munuaissolukarsinooman hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Avelumabin farmakokinetiikkaa (PK) arvioitiin avelumabimonoterapian osalta ja avelumabi + aksitinibiyhdistelmähoidon osalta käyttäen populaatiofarmakokineettistä lähestymistapaa.

Monoterapiana annetun avelumabin ja yhdessä aksitinibin kanssa annetun avelumabin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella avelumabin altistuksessa ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä eroja potilasryhmien välillä annettuna kahden viikon välein annoksella 800 mg tai 10 mg/kg.

Jakautuminen

Avelumabin oletetaan jakautuvan systeemiseen verenkiertoon sekä vähemmässä määrin solunulkoiseen tilaan. Jakautumistilavuus vakaan tilan aikana oli 4,72 l.

Koska avelumabin ekstravaskulaarinen jakautuminen on vähäistä, sen jakautumistilavuus vakaan tilan aikana on pieni. Koska avelumabi on vasta-aine, se ei sitoudu spesifisesti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Avelumabin systeeminen kokonaispuhdistuma (CL) on 0,59 l/vrk perustuen 1 629 potilaan populaatiofarmakokineettiseen analyysiin. Täydentävässä analyysissä avelumabin puhdistuma laski ajan myötä: suurin keskimääräinen maksimaalinen lasku (variaatiokerroin% [CV%]) lähtötilanteeseen verrattuna eri kasvaintyypeillä oli noin 32,1 % (CV 36,2 %).

Avelumabin vakaa pitoisuus saavutettiin noin 4–6 viikon (2–3 syklin) kuluttua, kun toistuva annos oli 10 mg/kg kahden viikon välein, ja systeeminen kumuloituminen oli noin 1,25-kertainen.

Suosittelua annosta käytettäessä eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 6,1 vuorokautta populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Avelumabialtistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 10–20 mg/kg kahden viikon välein.

Kun avelumabia annettiin 10 mg/kg yhdessä 5 mg:n aksitinibiannoksen kanssa, avelumabin ja aksitinibin altistukset säilyivät kumpikin muuttumattomina verrattuna näihin lääkeaineisiin yksin annettuina. Tutkimuksissa ei ilmennyt näyttöä, joka viittaisi avelumabin kliinisesti merkittävään puhdistuman muutokseen edennyttä RCC:tä sairastavilla potilailla.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, sukupuoli, rotu, PDL1-status, kasvaintaakka, munuaisten vajaatoiminta ja lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta eivät vaikuttaneet avelumabin systeemiseen kokonaispuhdistumaan.

Systeeminen kokonaispuhdistuma suurenee potilaan painon lisääntyessä. Painon mukaan normalisoitu annostus sai aikaan suunnilleen samansuuruisen vakaan tilan altistuksen hyvin vaihtelevanpainoisilla (30–204 kg) ihmisillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Avelumabin puhdistumassa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (GFR) 60–89 ml/min, Cockcroft-Gaultin menetelmällä mitattu kreatiniinipuhdistuma (CrCL); n=623), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–59 ml/min, n=320) ja normaali munuaisten toiminta (GFR $\geq$ 90 ml/min, n=671).

Avelumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 15–29 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä avelumabin puhdistumassa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai bilirubiini 1–1,5 kertaa ULN, n=217) ja normaali maksan toiminta (bilirubiini ja ASAT $\leq$ ULN, n=1 388). Maksan vajaatoiminta määritettiin Yhdysvaltain syöpäinstituutin (NCI, National Cancer Institute) maksan toimintahäiriön kriteerien perusteella.

Avelumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (bilirubiini 1,5–3 kertaa ULN) tai vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini $>$ 3 kertaa ULN).

Pediatriset potilaat

Avelumabin farmakokineetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa MS100070-0306 yhteensä 21 lapsella ja nuorella, joiden ikä oli 3–17 vuotta ja jotka saivat avelumabia joko 10 mg/kg (N = 6) tai 20 mg/kg (N = 15) laskimoon 2 viikon välein vahvistettuun taudin etenemiseen, kuolemaan tai sietämättömään toksisuuteen asti.

Pediatriset farmakokineettiset parametrit ja vastaavat farmakokineettiset profiilit arvioitiin kaikkien potilaiden osalta annoksen mukaan ja stratifioitiin painon perusteella.

Avelumabia 20 mg/kg saaneiden pediatrien potilaiden altistus oli samaa luokkaa tai suurempi kuin avelumabia 10 mg/kg tai 800 mg saaneilla aikuisilla. Avelumabia 10 mg/kg saaneiden pediatrien potilaiden altistus oli pienempi kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvitettiin jaavanmakakeilla, joille annettiin suonensisäisesti 20, 60 tai 140 mg/kg viikon välein 1 kuukauden tai 3 kuukauden ajan; 3 kuukauden antojaksoa seurasi 2 kuukauden palautumisjakso. Perivaskulaarista mononukleaarista solujen paksuuntumista havaittiin niiden apinoiden aivoissa ja selkäytimessä, jotka saivat avelumabia $\geq$ 20 mg/kg 3 kuukauden ajan. Vaikka annoksen ja vasteen välillä ei ollut selkeää yhteyttä, löydöksen yhteyttä avelumabihoitoon ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Avelumabilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Anti-PD-1/PD-L1-reitin ajatellaan olevan osallisena toleranssin ylläpitämisessä sikiötä kohtaan koko raskauden ajan. Tiineiden hiirten eläinmalleissa PD-L1-signaalinvälityksen eston on osoitettu heikentävän toleranssia sikiötä kohtaan ja lisäävän keskenmenoja. Nämä tulokset viittaavat siihen, että avelumabin käyttö raskauden aikana saattaa olla haitallista sikiölle, ja se voi lisätä keskenmenon tai sikiökuoleman riskiä.

Tutkimuksia ei ole tehty avelumabin karsinogeenisuuden tai genotoksisuuden selvittämiseksi.

Avelumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Apinoilla tehdyissä yhden ja kolmen kuukauden toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa ei ilmennyt merkittäviä naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia. Monet näissä tutkimuksissa käytetyistä urosapinoista olivat seksuaalisesti epäkypsiä ja näin ollen ei voida tehdä selviä päätelmiä valmisteen urosten lisääntymiselimiin kohdistuvista vaikutuksista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Väkevä etikkahappo
Polysorbaatti 20 (E432)
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Avaamisen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi laimentaa ja infusoida heti avaamisen jälkeen.

Infuusion valmistamisen jälkeen

Laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan seuraava:

Infuusion valmistelu	Säilytys 2 °C – 8 °C:ssa valolta suojattuna	Säilytys 20 °C – 25 °C:ssa ja huonevalaistuksessa
Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusioneste	96 tuntia	72 tuntia
Natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -infuusioneste	24 tuntia	24 tuntia

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos tulisi infusoida välittömästi, ellei laimentamista suoriteta tavalla, jossa mikrobisaastuminen ei ole mahdollista. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml konsentraattia injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on halobutyylitulppa ja irrotettavalla muovikorkilla varustettu alumiinisuljin.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Bavencio-valmisteen kanssa voidaan käyttää polyetyleenistä, polypropyleenistä ja etyleenivinyylasetaatista valmistettuja infuusiopusseja, lasipulloja, polyvinylikloridista valmistettuja infuusiosarjoja sekä polyeteerisulfonista valmistettuja in-line-suodattimia, joiden huokoskoko on 0,2 mikrometriä.

Käsittelyohjeet

Käytä infuusioliuoksen valmistamisessa aseptista tekniikkaa.

- Tarkasta injektiopullo silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Bavencio on kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia tai hiukkasia, hävitä injektiopullo.
- Käytä sopivankokoista (mieluiten 250 ml) infuusiopussia, joka sisältää joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -infuusionestettä. Vedä injektiopullo(i)sta ruiskuun tarvittava määrä Bavencio-valmistetta ja ruiskuta se infuusiopussiin. Hävitä osittain käytetyt ja tyhjät injektiopullot.
- Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.
- Tarkasta liuos varmistaaksesi, että se on kirkasta ja väritöntä ja että siinä ei ole näkyviä hiukkasia. Käytä laimennettua liuosta heti valmistamisen jälkeen.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusioletkun kautta. Anna infuusioliuos, käyttäen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2 mikrometrin kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta kohdassa 4.2 annetun kuvauksen mukaisesti.

Huuhteletku Bavencio-valmisteen antamisen jälkeen joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -infuusionesteellä.

Älä anna laimennetun liuoksen jäätyä äläkä ravista sitä. Jääkaapissa säilytetyn, infuusiopusseissa olevan laimennetun liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (20–25 °C) ennen käyttöä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1214/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. maaliskuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Bavencion markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. käytettävistä tiedotusvälineistä, jakelukanavista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tavoitteena on lisätä potilaiden tietoisuutta merkeistä ja oireista, jotka liittyvät olennaisesti immuunivälitteisten haittavaikutusten ja infuusioon liittyvien reaktioiden varhaiseen havaitsemiseen/tunnistamiseen.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Bavencio on markkinoilla, kaikki sellaiset terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden odotetaan määräävän ja käyttävän Bavenciota, saavat potilaskortin.

Potilaskortin tulee sisältää seuraavat avainviestit:

- Bavencion (avelumabin) lyhyt esittely (käyttöaihe ja työkalun tarkoitus)
- Lyhyt kuvaus immuunivälitteisten haittavaikutusten ja infuusioon liittyvien reaktioiden tärkeimmistä merkeistä ja oireista, ja muistutus siitä, että tällaisten oireiden kehittyessä, pitkittyessä tai pahentuessa on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Varoitus siitä, että lääkäriin on otettava välittömästi yhteyttä, jos potilaalle kehittyy jokin luettelossa mainituista merkeistä tai oireista, ja siitä, ettei tällaisia oireita saa yrittää hoitaa itse.
- Muistutus siitä, että potilaan tulisi pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää sitä kaikille häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.
- Kortissa tulisi olla myös paikka Bavencio-valmistetta määränneen lääkärin yhteystiedoille ja varoitus potilaan Bavencio-hoidosta kaikille potilasta milloin tahansa (myös hätätilanteissa) hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bavencio 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
avelumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg avelumabia.
Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg avelumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

200 mg/10 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laimennettuna laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1214/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Bavencio 20 mg/ml steriili konsentraatti
avelumabi
i.v. laimennettuna

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Bavencio 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten avelumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bavencio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bavencio-valmistetta
3. Miten Bavencio-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bavencio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bavencio on ja mihin sitä käytetään

Bavencio-valmisteen vaikuttava aine on avelumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine (proteiini). Se kiinnittyy kehossa PD-L1-nimiseen kohteeseen.

PD-L1-reseptoria esiintyy kehossa tiettyjen syöpäsolujen pinnalla, ja se auttaa niitä suojautumaan immuunijärjestelmältä (kehon luonnolliselta puolustusjärjestelmältä). Bavencio sitoutuu PD-L1:een ja estää suojausvaikutusta toimimasta, jolloin immuunijärjestelmä pystyy hyökkäämään syöpäsoluja vastaan.

Bavencio-valmistetta käytetään aikuisilla

- merkelinsolukarsinooman (MCC), **harvinaisen ihosyövän**, hoitoon silloin, kun syöpä on metastasoitunut (eli levinnyt muihin kehon osiin)
- uroteelikarsinooman (UC) eli **virtsaiteistä lähtöisin olevan syövän** hoitoon silloin, kun syöpä on edennyt tai metastasoitunut (eli levinnyt virtsarakon ulkopuolelle tai muihin kehon osiin). Bavencio-valmistetta käytetään ylläpitohoitona, jos kasvain ei ole suurentunut ensimmäisenä hoitona annetun, platinapohjaiseksi kemoterapiaksi kutsutun hoidon jälkeen.
- munuaissolukarsinooman (RCC), **tietyn munuaissyövän tyypin**, hoitoon silloin, kun syöpä on edennyt (eli levinnyt munuaisten ulkopuolelle tai muihin kehon osiin).

Munuaissolusyöpään Bavencio-valmistetta pitää käyttää yhdistelmähoitona aksitinibin kanssa.

Sinun on tärkeää lukea myös aksitinibia sisältävän lääkkeen pakkausseloste. Jos sinulla on aksitinibia koskevia kysymyksiä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bavencio-valmistetta

Älä käytä Bavencio-valmistetta

jos olet allerginen avelumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Verikokeet ja painon seuranta

Lääkäri tarkastaa yleisen terveydentilasi ennen Bavencio-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana. Sinulta otetaan verinäytteitä hoidon aikana ja lääkäri punnitsee sinut ennen hoidon aloittamista sekä hoidon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Bavencio-valmistetta

Bavencio voi aiheuttaa tiettyjä haittavaikutuksia (ks. kohta 4). Huomaa, että oireet voivat ilmetä myös myöhemmin, joskus vasta viimeisen annoksen jälkeen. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista,

hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon:

- infuusioon liittyvät reaktiot
- keuhkotulehduksesta (pneumoniitti) johtuvat ongelmat
- maksatulehdus (hepatiitti) tai muita maksavaivoja
- suolitulehdus (koliitti), ripuli (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet) tai tavallista runsaammat suoliston liikkeet
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- sydänlihastulehdus (myokardiitti)
- hormoneja tuottavien rauhasen (kilpirauhanen, lisämunuaiset ja aivolisäkkeet) ongelmat, jotka voivat vaikuttaa näiden rauhasen toimintaan
- tyypin I diabetes, mukaan lukien vakava, joskus henkeä uhkaava tila, joka johtuu diabeteksen aiheuttamasta liiallisesta happojen muodostuksesta veressä (ketoasidoosi)
- munuaisiin liittyvät ongelmat
- lihastulehdus (myosiitti ja polymyalgia rheumatica)
- keuhkojen, ihon, silmien ja/tai imusolmukkeiden tulehduksesta johtuvat ongelmat (sarkoidoosi)
- sappiteiden tulehdus ja arpeutuminen (sklerosoiva kolangiitti)
- niveltulehdus
- keholle kosteutta muodostavien rauhasen tulehdus (Sjögrenin oireyhtymä).

Jos sinulla ilmenee edellä mainittuja oireita Bavencio-valmisteen käytön aikana, **älä** yritä hoitaa niitä itse muilla lääkkeillä. Lääkäri saattaa

- määrätä sinulle muita lääkkeitä komplikaatioiden estämiseksi ja oireiden lieventämiseksi
- siirtää seuraavan Bavencio-annoksen antamista
- tai lopettaa Bavencio-hoidon pysyvästi.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Bavencio-valmisteen saamista, jos

- sinulla on autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö tuhoaa omia solujaan)
- sinulla on ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio tai hankinnainen immuunikato-oireyhtymä (AIDS)
- sinulla on tai on ollut maksan krooninen virusinfektio, kuten hepatiitti B (HBV) tai hepatiitti C (HCV)
- käytät lääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmäsi toimintaa
- sinulle on tehty elinsiirto.

Bavencio vaikuttaa immuunijärjestelmään. Se voi aiheuttaa tulehdusta kehon eri osissa. Näiden haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut, jos sinulla on jo autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö tuhoaa omia solujaan). Sinulla saattaa myös esiintyä useammin autoimmuunisairauden pahenemisvaiheita, jotka ovat useimmissa tapauksissa lieviä.

Lapset ja nuoret

Bavencio-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla. Siksi Bavencio-valmistetta ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkkeet ja Bavencio

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus

Bavencio voi vaikuttaa haitallisesti sikiöön. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Bavencio-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri erityisesti suosittele sitä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Bavencio-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen lääkannoksen jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät.

Älä imetä Bavencio-hoidon aikana ja odota vähintään 1 kuukausi viimeisen lääkannoksen jälkeen ennen imettämisen aloittamista uudelleen.

Ei tiedetä, erittykö Bavencio ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä koneita sen jälkeen, kun olet saanut Bavencio-annoksen, jos olosi ei ole hyvä. Väsymyksen tunne on hyvin yleinen Bavencio-valmisteen haittavaikutus ja se voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Bavencio-valmisteen natriumpitoisuus on alhainen

Bavencio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 200 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bavencio sisältää polysorbaattia

Bavencio sisältää 5 mg polysorbaattia 20 per injektioampulli. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Bavencio-valmistetta käytetään

Bavencio annetaan sairaalassa kokeneen lääkärin valvonnassa.

Kuinka paljon Bavencio-valmistetta sinulle annetaan

Suositeltu avelumabiannos on 800 mg kahden viikon välein. Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.

Kuinka Bavencio annetaan

Bavencio annetaan sinulle 1 tunnin kestäväenä infuusiona (tiputuksena) suonensisäisesti kahden viikon välein. Bavencio lisätään ennen käyttöä infuusiopussiin, joka sisältää natriumkloridiliuosta.

Ennen kuin saat Bavencio-valmistetta

Vähintään neljällä ensimmäisellä hoitokerralla saat ennen Bavencio-hoitoa parasetamolia ja antihistamiinia, jotka auttavat estämään hoidon mahdollisia infuusioon liittyviä haittavaikutuksia. Riippuen siitä, kuinka elimistösi reagoi hoitoon, lääkäri voi päättää jatkaa näiden lääkkeiden antamista ennen Bavencio-hoitoa neljän ensimmäisen hoitokerran jälkeenkin.

Jos sinulta jää saamatta Bavencio-annos

On hyvin tärkeää, että et jätä yhtään Bavencio-annosta ottamatta. Jos et pääse paikalle, ota yhteyttä lääkäriin ja varaa uusi aika.

Jos lopetat Bavencio-valmisteen saamisen

Älä lopeta Bavencio-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta ensin lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voi johtaa lääkkeen vaikutuksen loppumiseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin haittavaikutukset voivat ilmetä monen viikon tai kuukauden kuluttua viimeisen annoksen saamisesta.

Bavencio vaikuttaa immuunijärjestelmääsi ja voi aiheuttaa tulehduksia elimistössäsi (ks. kohta 2). Tulehdus voi aiheuttaa elimistössä vakavaa vahinkoa; jotkin tulehdukset voivat johtaa kuolemaan, ja niitä on hoidettava, tai Bavencio-hoito on lopetettava.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset tulehduksen missä tahansa kehossasi, jos sinulla on jokin jäljempänä luetelluista oireista tai jos oireet pahenevat.

- Infuusioon liittyvien reaktioiden oireet, joita ovat muun muassa **hengenhadistus tai hengityksen vinkuminen, vilunväristykset tai tärinä, paukamainen ihottuma tai näppylät, punoitus, alhainen verenpaine** (huimaus, uupumus, pahoinvointi), **kuume, selkäkipu ja vatsakipu**. Nämä oireet ovat hyvin yleisiä.
- Hormoneja tuottavien rauhasien tulehduksen (joka voi vaikuttaa rauhasien toimintaan) oireet, joita ovat muun muassa **äärimmäinen väsymys, nopea sydämen syke, lisääntynyt hikoilu, mielialan tai käytöksen muutokset**, kuten ärtyneisyys ja muistamattomuus, **paleleminen, erittäin alhainen verenpaine** (pyörtyminen, heitehuimaus, uupumus, pahoinvointi), **painonmuutokset tai päänsärky**. Nämä ovat hyvin yleisiä kilpirauhaseen liittyen, yleisiä lisämunuaisiin liittyen ja melko harvinaisia aivolisäkkeeseen liittyen.
- Keuhkotulehduksen (pneumoniitti) oireet, joita ovat muun muassa **hengitysvaikeudet tai yskä**. Nämä oireet ovat yleisiä.
- Suolitulehduksen (koliitti) oireet, joita ovat muun muassa **ripuli** (löysät ulosteet) tai **tavallista runsaammat suoliston liikkeet, veri ulosteissa tai mustat, tervamaiset, tahmeat ulosteet tai vaikea vatsakipu tai vatsan aristus**. Nämä oireet ovat yleisiä.
- Maksasairauksien, mukaan lukien maksatulehduksen (hepatiitti) oireet, joita ovat muun muassa **ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, vaikea pahoinvointi tai oksentelu, kipua vatsan oikealla puolella, uneliaisuus, tumma** (teen värinen) **virtsa, normaalia suurempi mustelmaherkkyys tai verenvuotoalttius, heikentynyt ruokahalu, väsymys tai epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset**. Nämä oireet ovat yleisiä.
- Haimatulehduksen (pankreatiitti) oireet, joita ovat muun muassa **vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Sydänlihastulehduksen (myokardiitti) oireet, joita ovat muun muassa **hengitysvaikeudet, heitehuimaus tai pyörtyminen, kuume, rintakipu ja paineen tunne rintakehän alueella tai flunssankaltaiset oireet**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Tyypin 1 diabeteksen, mukaan lukien diabeettisen ketoasidoosin oireet, joita ovat muun muassa **tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne, tavallista tiheämpi virtsaamistarve, painon lasku tai väsymyksen tunne tai vaikeudet ajatella selkeästi, hengityksen makea tai hedelmäinen haju, sairauden tunne tai sairaana olo, vatsakipu ja syvä tai nopea hengitys**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.

- Munuaistulehduksen oireet, joita ovat muun muassa **munuaisten toimintakokeiden poikkeavat tulokset, virtsamäärän vähentyminen, verivirtsaisuus tai nilkkojen turvotus**. Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Lihastulehduksen kuten myosiitin oireet, joita ovat muun muassa **lihaskipu tai lihasheikkous**, tai polymyalgia rheumatican oireet, joita ovat muun muassa **lihaskipu tai jäykkyys**. Myosiitti on melko harvinainen, ja polymyalgia rheumatican esiintyvyys on tuntematon.
- Tulehduksen oireet, jotka liittyvät **tulehdussolujen kerääntymiseen** eri elimiin ja kudoksiin, useimmiten keuhkoihin (sarkoidoosi). Nämä oireet ovat melko harvinaisia.
- Nivel tulehduksen oireet, joita ovat muun muassa **nivelkipu, jäykkyys ja turvotus**. Nämä oireet ovat harvinaisia.
- Sappiteiden tulehduksen tai arpeutumisen oireet, joita ovat muun muassa **kipu ylävatsassa kehon oikealla puolella, maksan tai pernan turvotus, väsymys, kutina, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus** (sklerosoiva kolangiitti). Esiintyvyys on tuntematon.
- **Keholle kosteutta**, kuten kyyneleitä ja sylkeä, muodostavien rauhasien tulehduksen oireet, joita ovat muun muassa **kuivat silmät ja kuiva suu** (Sjögrenin oireyhtymä). Esiintyvyys on tuntematon.
- Neutrofiilien (tietyn tyyppisten veren valkosolujen, jotka torjuvat infektioita) niukkuus. Esiintyvyys on tuntematon.

Älä yritä itse hoitaa oireita muilla lääkkeillä.

Muut haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutukset ovat oireettomia ja ne voidaan havaita vain verikokeilla.

Pelkällä avelumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- veren punasolujen väheneminen
- pahoinvointi, löysät ulosteet, ummetus, oksentelu
- vatsakipu, selkäkipu, nivelkipu
- yskä, hengenahdistus
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- kuume
- turvotus käsivarsissa, jaloissa tai säärissä
- painon aleneminen, heikentynyt ruokahalu

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- tietyn tyyppisten veren valkosolujen (lymfosyyttien) väheneminen
- verihiutaleiden väheneminen veressä
- verenpaineen nousu
- natriumpitoisuuden lasku
- päänsärky, heitehuimaus
- paleleminen
- suun kuivuminen
- suurentuneet veren maksaentsyymiarvot
- suurentuneet veren haimaentsyymiarvot
- ihottuma, kutina
- lihaskipu

- flunssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuumeen tunne, lihassäryt)
- tunnottomuus, pistely, heikkous, polttava tunne käsivarsissa ja säärissä

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- ihon punoitus
- suolen tukkeutuminen
- punoittavat, kutisevat ja hilseilevät läiskät iholla, ihon kuivuminen
- verenpaineen lasku
- veren lihasentsyymin lisääntyminen
- tietäntyyppisten veren valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- niveltulehdus (nivelreuma)
- myasthenia gravis, myasteeninen oireyhtymä, sairaus, joka voi aiheuttaa lihasheikkoutta

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Virtsarakkotulehdus. Merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihtyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.

Avelumabilla yhdessä aksitinibin kanssa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- löysät ulosteet, pahoinvointi, ummetus, oksentelu
- verenpaineen nousu
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- käheys, yskä, hengenahdistus
- heikentynyt ruokahalu, painon aleneminen
- päänsärky, heitehuimaus
- nivelkipu, selkäkipu, vatsakipu, lihaskipu
- suurentuneet veren maksaentsyymiarvot
- paleleminen
- ihottuma, kutina
- kuume

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- punoittavat, kutisevat ja hilseilevät läiskät iholla, aknen kaltainen ihottuma
- turvotus käsivarsissa, jaloissa tai säärissä
- suun kuivuminen
- suurentuneet veren haimaentsyymiarvot
- heikentynyt munuaisten toiminta
- veren punasolujen väheneminen
- verenpaineen lasku
- verensokeriarvojen nousu
- flunssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuumeen tunne, lihassäryt)
- veren lihasentsyymin lisääntyminen
- verihiutaleiden väheneminen veressä
- tunnottomuus, pistely, heikkous, polttava tunne käsivarsissa ja säärissä
- ihon punoitus

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- tietäntyyppisten veren valkosolujen (lymfosyyttien) väheneminen
- tietäntyyppisten veren valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- suolen tukkeutuminen
- myasthenia gravis, myasteeninen oireyhtymä, sairaus, joka voi aiheuttaa lihasheikkoutta.

Muiden samankaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

- haiman tuottamien ruoansulatusentsyymien puute tai väheneminen (haiman eksokriininen vajaatoiminta)
- keliakia (jonka oireita ovat muun muassa vatsakipu, ripuli ja turvotus gluteenia sisältävien elintarvikkeiden nauttimisen jälkeen)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bavencio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä käyttämättä jäänyttä konsentraattia tai laimennettua infuusionestettä, liuosta, myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bavencio sisältää

Vaikuttava aine on avelumabi.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg avelumabia. Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg avelumabia.

Muut aineet ovat mannitoli, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 20, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, "Bavencio-valmisteen natriumpitoisuus on alhainen").

Lääkevalmisteen kuvaus ja muuta tietoa

Bavencio on kirkas, väritön tai kellertävä infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Yksi kotelo sisältää yhden lasisen injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollonammattilaisille:

KäsittelyohjeetValmistus ja antaminen

Käytä infuusioliuoksen valmistamisessa aseptista tekniikkaa.

- Tarkasta injektiopullo silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Bavencio on kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia tai hiukkasia, hävitä injektiopullo.
- Käytä sopivankokoista (mieluiten 250 ml) infuusiopussia, joka sisältää joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionestettä tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -infuusionestettä. Vedä injektiopullo(i)sta ruiskuun tarvittava määrä Bavencio-valmistetta ja ruiskuta se infuusiopussiin. Hävitä osittain käytetyt ja tyhjät injektiopullot.
- Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.
- Tarkasta liuos varmistaaksesi, että se on kirkasta ja väritöntä ja että siinä ei ole näkyviä hiukkasia. Käytä laimennettua liuosta heti valmistamisen jälkeen.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusioletkun kautta. Käytä infuusion antamiseen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2 mikrometrin kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta.

Huuhteleta letku Bavencio-valmisteen antamisen jälkeen joko natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusionesteellä tai natriumkloridi 4,5 mg/ml (0,45 %) -infuusionesteellä.

Älä anna laimennettua liuoksen jäätyä äläkä ravista sitä. Jääkaapissa säilytetyn, infuusiopusseissa olevan laimennettua liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi (20–25 °C) ennen käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.