

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg avelumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 200 mg avelumaba.

Avelumab je ljudsko monoklonsko IgG1 protutijelo usmjereno na PD-L1, imunomodulatorni proteinski ligand na površini stanice, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 5 mg polisorbata 20 u jednoj bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina. Raspon pH otopine je 5,0 – 5,6, a osmolalnost između 285 i 350 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Bavencio je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica (engl. *Merkel cell carcinoma*, MCC).

Bavencio je indiciran kao monoterapija u prvoj liniji terapije održavanja u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom u kojih nije došlo do progresije nakon kemoterapije na bazi platine.

Bavencio u kombinaciji s aksitinibom indiciran je kao prva linija liječenja u odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju karcinoma.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Bavencio u monoterapiji je 800 mg primijenjeno intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna.

Lijek Bavencio treba nastaviti primjenjivati prema preporučenom rasporedu sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Preporučena doza lijeka Bavencio u kombinaciji s aksitinibom je 800 mg primijenjeno intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna uz aksitinib 5 mg dvaput na dan peroralno (u razmaku od 12 sati) s hranom ili bez nje sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Za informacije o doziranju aksitiniba, vidjeti informacije o lijeku za aksitinib.

#### Premedikacija

Bolesnici moraju primiti premedikaciju antihistaminikom i paracetamolom prije prve 4 infuzije lijeka Bavencio. Ako četvrta infuzija završi bez reakcija povezanih s infuzijom, premedikaciju prije sljedećih doza treba primjenjivati prema procjeni liječnika.

#### Prilagodbe liječenja

Ne preporučuje se povišavati ili snižavati dozu. Ovisno o sigurnosti primjene i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, može biti potrebno odgoditi primjenu doze ili prekinuti primjenu lijeka; vidjeti tablicu 1.

Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunosno posredovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

**Tablica 1: Smjernice za odgodu ili prekid primjene lijeka Bavencio**

| Nuspojava povezana s liječenjem                                   | Težina*                                                                                                                                                                               | Prilagodba liječenja                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reakcije povezane s infuzijom                                     | Reakcija 1. stupnja povezana s infuzijom                                                                                                                                              | Smanjiti brzinu infuzije za 50 %                                                                               |
|                                                                   | Reakcija 2. stupnja povezana s infuzijom                                                                                                                                              | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj; ponovno početi s infuzijom uz 50 % manju brzinu |
|                                                                   | Reakcija 3. ili 4. stupnja povezana s infuzijom                                                                                                                                       | Trajno prekinuti primjenu                                                                                      |
| Pneumonitis                                                       | Pneumonitis 2. stupnja                                                                                                                                                                | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj                                                  |
|                                                                   | Pneumonitis 3. ili 4. stupnja ili rekurentni pneumonitis 2. stupnja                                                                                                                   | Trajno prekinuti primjenu                                                                                      |
| Hepatitis<br>Za Bavencio u kombinaciji s aksitinibom vidjeti niže | Aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT) više od 3 te do 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili ukupni bilirubin više od 1,5 te do 3 puta iznad GGN-a | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj                                                  |
|                                                                   | AST ili ALT više od 5 puta iznad GGN-a ili ukupni bilirubin više od 3 puta iznad GGN-a                                                                                                | Trajno prekinuti primjenu                                                                                      |
| Kolitis                                                           | Kolitis ili proljev 2. ili 3. stupnja                                                                                                                                                 | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj                                                  |
|                                                                   | Kolitis ili proljev 4. stupnja ili rekurentni kolitis 3. stupnja                                                                                                                      | Trajno prekinuti primjenu                                                                                      |
| Pankreatitis                                                      | Sumnja na pankreatitis                                                                                                                                                                | Odgoditi primjenu                                                                                              |
|                                                                   | Potvrđeni pankreatitis                                                                                                                                                                | Trajno prekinuti primjenu                                                                                      |
| Miokarditis                                                       | Sumnja na miokarditis                                                                                                                                                                 | Odgoditi primjenu                                                                                              |
|                                                                   | Potvrđeni miokarditis                                                                                                                                                                 | Trajno prekinuti primjenu                                                                                      |

| Nuspojava povezana s liječenjem                                                                                                                                                       | Težina*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prilagodba liječenja                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Endokrinopatije (hipotireoza, hipertireoza, adrenalna insuficijencija, hiperglikemija)                                                                                                | Endokrinopatije 3. ili 4. stupnja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj |
| Nefritis i poremećaj funkcije bubrega                                                                                                                                                 | Kreatinin u serumu više od 1,5 te do 6 puta iznad GGN-a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj |
|                                                                                                                                                                                       | Kreatinin u serumu više od 6 puta iznad GGN-a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Trajno prekinuti primjenu                                     |
| Kožne reakcije                                                                                                                                                                        | Osip 3. stupnja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj |
|                                                                                                                                                                                       | Osip 4. stupnja ili recidivirajući osip 3. stupnja ili potvrđen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trajno prekinuti primjenu                                     |
| Druge imunosno posredovane nuspojave (uključujući druge klinički važne imunosno posredovane nuspojave navedene pod naslovom „Druge imunosno posredovane nuspojave” (vidjeti dio 4.4)) | Za bilo što od sljedećeg:<br>• Klinički znakovi ili simptomi 2. ili 3. stupnja imunosno posredovane nuspojave koja nije opisana gore                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Odgoditi primjenu do poboljšanja nuspojava na 0. – 1. stupanj |
|                                                                                                                                                                                       | Za bilo što od sljedećeg:<br>• Životno ugrožavajuća nuspojava 4. stupnja (isključujući endokrinopatije kontrolirane hormonskim nadomjesnim liječenjem)<br>• Rekurentna imunosno posredovana nuspojava 3. stupnja<br>• Potreba za prednizonom u dozi od 10 mg na dan ili višoj ili ekvivalentnim lijekom tijekom više od 12 tjedana<br>• Perzistentne imunosno posredovane nuspojave 2. ili 3. stupnja u trajanju od 12 tjedana ili dulje | Trajno prekinuti primjenu                                     |
| Sindrom preklapanja miokarditisa, miozitisa i miastenije gravis <sup>a</sup>                                                                                                          | Miozitis 2. stupnja, miastenija gravis 2. stupnja, sumnja na miokarditis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Odgoditi primjenu                                             |
|                                                                                                                                                                                       | Miozitis 3. stupnja, miastenija gravis 3. stupnja, potvrđen miokarditis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Trajno prekinuti primjenu                                     |

\* Toksičnost je stupnjevana prema verziji 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, NCI-CTCAE v4.03)

<sup>a</sup> U kliničkoj slici preklapaju se dva ili sva tri stanja. Potrebno je uzeti u obzir najteži stupanj prema CTCAE-u u pojedinim događajima kako bi se procijenila preporučena prilagodba liječenja avelumabom.

#### *Prilagodbe liječenja kad se Bavencio primjenjuje u kombinaciji s aksitinibom*

Ako su ALT ili AST  $\geq 3$  puta iznad GGN-a, ali  $< 5$  puta iznad GGN-a ili je ukupni bilirubin  $\geq 1,5$  puta iznad GGN-a, ali  $< 3$  puta iznad GGN-a, potrebno je obustaviti primjenu i lijeka Bavencio i aksitiniba dok se ove nuspojave ne povuku na 0. – 1. stupanj. Ako se ne povlače (traju dulje od 5 dana), potrebno je razmotriti primjenu kortikosteroidne terapije prednizonom ili ekvivalentnim lijekom s postupnim snižavanjem doze. Nakon oporavka je potrebno razmotriti ponovno uvođenje (*rechallenge*) lijeka Bavencio ili aksitiniba, ili ponovno uvođenje i lijeka Bavencio i aksitiniba sekvencijski. U slučaju

ponovnog uvođenja aksitiniba, treba razmotriti sniženje doze u skladu s informacijama o lijeku za aksitinib.

Ako su ALT ili AST  $\geq 5$  puta iznad GGN-a ili  $> 3$  puta iznad GGN-a s ukupnim bilirubinom koji je istovremeno  $\geq 2$  puta iznad GGN-a ili ako je ukupni bilirubin  $\geq 3$  puta iznad GGN-a, primjenu oba lijeka, i Bavencio i aksitiniba, potrebno je trajno prekinuti i razmotriti primjenu kortikosteroidne terapije.

#### *Savjet o prilagodbi doze aksitiniba kod primjene s lijekom Bavencio*

Kad se Bavencio primjenjuje u kombinaciji s aksitinibom, o preporukama vezanim uz prilagodbu doze za aksitinib potrebno je pročitati u informacijama o lijeku za aksitinib.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

U starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina) nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Nema dovoljno podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega da bi se mogle dati preporuke za doziranje.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Nema dovoljno podataka o bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre da bi se mogle dati preporuke za doziranje.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bavencio u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za Bavencio opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Bavencio je samo za intravensku infuziju. Ne smije se primijeniti kao brza intravenska ili bolus injekcija.

Bavencio se mora razrijediti otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom natrijevog klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %) natrijevim kloridom. Primjenjuje se tijekom 60 minuta kao intravenska infuzija kroz sterilni, nepirogeni filter s niskom sposobnošću vezanja proteina, veličine pora 0,2 mikrometra, koji je ugrađen (*in-line*) ili pričvršćen (*add-on*) na liniju.

Za upute o pripremi i primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika koji primaju avelumab zabilježene su reakcije povezane s infuzijom, koje mogu biti teške (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom uključujući pireksiju, zimicu, navalu crvenila, hipotenziju, dispneju, piskanje pri disanju, bol u leđima, bol u abdomenu i urtikariju.

U slučaju reakcija 3. ili 4. stupnja povezanih s infuzijom, potrebno je zaustaviti infuziju i trajno prekinuti primjenu avelumaba (vidjeti dio 4.2).

Kod reakcija 1. stupnja povezanih s infuzijom, brzinu trenutno primjenjivane infuzije potrebno je smanjiti za 50 %. U bolesnika s reakcijama 2. stupnja povezanih s infuzijom, infuziju je potrebno privremeno prekinuti do poboljšanja reakcije na 1. stupanj ili njezina povlačenja, a zatim ponovno započeti s infuzijom uz 50 % manju brzinu infuzije (vidjeti dio 4.2).

U slučaju ponovne pojave reakcije 1. ili 2. stupnja povezane s infuzijom, bolesnik može nastaviti primati avelumab uz strogo praćenje, nakon odgovarajuće prilagodbe brzine infuzije i premedikacije paracetamolom i antihistaminikom (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, 24,6 % (513/2082) bolesnika imalo je reakcije povezane s infuzijom. Od njih je 97,7 % (501/513) imalo prvu reakciju povezanu s infuzijom tijekom prve 4 infuzije, od čega je njih 2,7 % (14/513) bilo  $\geq 3$ . stupnja. U preostalim su 2,3 % (12/513) bolesnika reakcije povezane s infuzijom nastupile poslije prve 4 infuzije, a 91,7 % (11/12) ih je bilo 1. ili 2. stupnja.

### Imunosno posredovane nuspojave

Imunosno posredovane nuspojave, koje mogu biti teške ili imati smrtni ishod, u bolesnika liječenih avelumabom mogu istodobno zahvatiti jedan ili više organskih sustava ili tkiva. Potrebno je odmah započeti s medicinskim zbrinjavanjem i po potrebi potražiti specijalistički savjet (vidjeti dio 4.2) kako bi se smanjio povezani morbiditet i rizik smrtnosti.

Iako se imunosno posredovane nuspojave obično javljaju tijekom liječenja, simptomi se mogu manifestirati i nakon prestanka liječenja.

Rano prepoznavanje i zbrinjavanje imunosno posredovanih nuspojava ključni su za osiguravanje sigurne primjene avelumaba. Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanih nuspojava.

Većina imunosno posredovanih nuspojava avelumaba bila je reverzibilna i zbrinuta privremenim ili trajnim prekidom primjene avelumaba, primjenom kortikosteroida i/ili potpornom skrbi.

Kod sumnje na imunosno posredovane nuspojave potrebno je provesti odgovarajuću procjenu da se potvrdi etiologija ili isključe drugi uzroci. Na temelju težine nuspojave, primjenu avelumaba treba privremeno obustaviti i primijeniti kortikosteroide. Ako se za liječenje nuspojave primjenjuju kortikosteroidi, nakon poboljšanja treba započeti s postupnim snižavanjem doze tijekom najmanje 1 mjeseca.

U bolesnika u kojih se imunosno posredovane nuspojave ne mogu kontrolirati primjenom kortikosteroida može se razmotriti primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Podaci iz opservacijskih ispitivanja upućuju na mogućnost povećanog rizika od imunosno posredovanih nuspojava nakon terapije inhibitorom kontrolnih točaka imunosnog sustava u bolesnika koji imaju otprije postojeću autoimunu bolest u usporedbi s rizikom u bolesnika koji nemaju autoimunu bolest. Osim toga, razbuktavanja podležće autoimune bolesti bila su česta, ali većinom blaga i mogla su se kontrolirati.

#### Imunosno posredovan pneumonitis

U bolesnika liječenih avelumabom javljao se imunosno posredovan pneumonitis. U bolesnika koji su primali avelumab zabilježen je jedan smrtni slučaj (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanog pneumonitisa te je potrebno isključiti druge uzroke osim imunosno posredovanog pneumonitisa. Sumnju na pneumonitis treba potvrditi rendgenskom snimkom.

Kod događaja  $\geq 2$ . stupnja potrebno je primijeniti kortikosteroide (početnu dozu prednizona od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan ili ekvivalentni lijek te nakon toga postupno snižavanje doze kortikosteroida).

Kod imunosno posredovanog pneumonitisa 2. stupnja potrebno je privremeno obustaviti primjenu avelumaba do njegovog povlačenja, a trajno prekinuti kod imunosno posredovanog pneumonitisa 3. ili 4. stupnja ili rekurentnog imunosno posredovanog pneumonitisa 2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovan hepatitis

U bolesnika liječenih avelumabom javljao se imunosno posredovan hepatitis. U bolesnika koji su primali avelumab zabilježena su dva smrtna slučaja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih promjena u funkciji jetre i simptoma imunosno posredovanog hepatitisa te je potrebno isključiti druge uzroke osim imunosno posredovanog hepatitisa.

Kod događaja  $\geq 2$ . stupnja potrebno je primijeniti kortikosteroide (početnu dozu prednizona od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan ili ekvivalentni lijek te nakon toga postupno snižavanje doze kortikosteroida).

Kod imunosno posredovanog hepatitisa 2. stupnja potrebno je privremeno obustaviti primjenu avelumaba do njegovog povlačenja, a trajno prekinuti kod imunosno posredovanog hepatitisa 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovan kolitis

U bolesnika koji primaju avelumab zabilježen je imunosno posredovan kolitis (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanog kolitisa te je potrebno isključiti druge uzroke osim imunosno posredovanog kolitisa. Kod događaja  $\geq 2$ . stupnja potrebno je primijeniti kortikosteroide (početnu dozu prednizona od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan ili ekvivalentni lijek te nakon toga postupno snižavati dozu kortikosteroida).

Kod imunosno posredovanog kolitisa 2. ili 3. stupnja potrebno je privremeno obustaviti primjenu avelumaba do njegova povlačenja, a trajno prekinuti kod imunosno posredovanog kolitisa 4. stupnja ili rekurentnog imunosno posredovanog kolitisa 3. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovan pankreatitis

U bolesnika koji primaju avelumab zabilježen je imunosno posredovan pankreatitis. U bolesnika koji su primali avelumab u kombinaciji s aksitinibom zabilježena su dva smrtna slučaja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanog pankreatitisa. U simptomatskih bolesnika treba zatražiti savjet gastroenterologa i provesti laboratorijske pretrage (uključujući slikovne pretrage) kako bi se provođenje odgovarajućih mjera započelo u ranoj fazi. Kod imunosno posredovanog pankreatitisa potrebno je primijeniti kortikosteroide (početnu dozu prednizona od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan ili ekvivalentni lijek te nakon toga postupno snižavati dozu kortikosteroida).

Kod sumnje na imunosno posredovan pankreatitis potrebno je privremeno obustaviti primjenu avelumaba. Ako se imunosno posredovan pankreatitis potvrdi, primjenu avelumaba potrebno je trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovan miokarditis

U bolesnika koji primaju avelumab zabilježen je imunosno posredovan miokarditis. U bolesnika koji su primali avelumab u kombinaciji s aksitinibom zabilježena su dva smrtna slučaja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma imunosno posredovanog miokarditisa. U simptomatskih bolesnika treba zatražiti savjet kardiologa i provesti laboratorijske pretrage kako bi se provođenje odgovarajućih mjera započelo u ranoj fazi. Kod imunosno posredovanog miokarditisa potrebno je primijeniti kortikosteroide (početnu dozu prednizona od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan ili ekvivalentni lijek te nakon toga postupno snižavati dozu kortikosteroida). Ako unutar 24 sata od početka terapije kortikosteroidima ne nastupi poboljšanje, potrebno je razmotriti dodatnu imunosupresiju (npr. mikofenolat, infliksimab, antitimocitni globulin).

Kod sumnje na imunosno posredovan miokarditis potrebno je privremeno obustaviti primjenu avelumaba. Ako se imunosno posredovan miokarditis potvrdi, primjenu avelumaba potrebno je trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

#### Imunosno posredovane endokrinopatije

U bolesnika koji primaju avelumab zabilježeni su imunosno posredovani poremećaji štitne žlijezde, imunosno posredovana adrenalna insuficijencija i šećerna bolest tipa 1 (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave kliničkih znakova i simptoma endokrinopatija. Kod endokrinopatija 3. ili 4. stupnja potrebno je privremeno obustaviti primjenu avelumaba do njihovog povlačenja (vidjeti dio 4.2).

#### *Poremećaji štitne žlijezde (hipotireoza/hipertireoza)*

Poremećaji štitne žlijezde mogu nastati bilo kada tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih promjena u funkciji štitne žlijezde (na početku liječenja, povremeno tijekom liječenja te prema indikaciji na temelju kliničke procjene) te zbog mogućih kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitne žlijezde. Hipotireozu treba zbrinuti nadomjesnom terapijom, a hipertireozu antitiroidnim lijekom, po potrebi.

Primjenu avelumaba treba privremeno obustaviti kod poremećaja štitne žlijezde 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### *Adrenalna insuficijencija*

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma adrenalne insuficijencije tijekom i nakon liječenja. Kod adrenalne insuficijencije  $\geq 3$ . stupnja treba primijeniti kortikosteroide (1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan prednizona intravenski ili peroralni ekvivalent) i potom postupno snižavati dozu sve dok se ne dosegne doza od 10 mg/dan ili niža.

Primjenu avelumaba treba privremeno obustaviti kod simptomatske adrenalne insuficijencije 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

### Šećerna bolest tipa 1

Avelumab može uzrokovati šećernu bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave hiperglikemije ili drugih znakova i simptoma šećerne bolesti. Kod šećerne bolesti tipa 1 započnite liječenje inzulinom. U bolesnika s hiperglikemijom  $\geq 3$ . stupnja treba privremeno obustaviti primjenu avelumaba i primijeniti antihiperglikemike. Liječenje avelumabom treba nastaviti kad se postigne metabolička kontrola pomoću nadomjesne terapije inzulinom.

### Imunosno posredovan nefritis i poremećaj funkcije bubrega

Avelumab može uzrokovati imunosno posredovan nefritis (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućeg povišenja kreatinina u serumu prije i povremeno tijekom liječenja. Kod nefritisa  $\geq 2$ . stupnja potrebno je primijeniti kortikosteroide (početnu dozu prednizona od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan ili ekvivalentni lijek te potom postupno snižavanje doze kortikosteroida). Kod nefritisa 2. ili 3. stupnja treba privremeno obustaviti primjenu avelumaba do njegovog povlačenja na 1. stupanj ili lakši, a trajno prekinuti njegovu primjenu kod nefritisa 4. stupnja.

### Druge imunosno posredovane nuspojave

Druge klinički važne imunosno posredovane nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom primjene avelumaba u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bile su: miozitis, hipopituitarizam, uveitis, miastenija gravis, miastenični sindrom, sindrom preklapanja miokarditisa, miozitisa i miastenije gravis, neinfektivni cistitis, sarkoidoza, Guillain-Barréov sindrom, sklerozirajući kolangitis, artritis, reumatska polimialgija, Sjögrenov sindrom i gastritis (vidjeti dio 4.8).

Kod sumnje na imunosno posredovane nuspojave mora se provesti odgovarajuća procjena radi potvrde etiologije ili isključenja drugih uzroka. Na temelju težine nuspojave, avelumab treba privremeno obustaviti i primijeniti kortikosteroide. S primjenom avelumaba može se nastaviti kad se imunosno posredovana nuspojava nakon snižavanja doze kortikosteroida vrati na 1. stupanj ili niže. Primjenu avelumaba potrebno je trajno prekinuti kod svake imunosno posredovane nuspojave 3. stupnja koja se ponavlja te kod imunosno posredovane nuspojave 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Kod primjene avelumaba zabilježeni su slučajevi sindroma preklapanja miokarditisa, miozitisa i miastenije gravis (u kliničkoj slici preklapaju se dva ili sva tri stanja), od kojih su neki imali smrtni ishod. Rano prepoznavanje i agresivno zbrinjavanje ključni su za smanjenje povezanog morbiditeta i rizika smrtnosti (vidjeti dio 4.2).

### Hepatotoksičnost (u kombinaciji s aksitinibom)

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom došlo je do razvoja hepatotoksičnosti s učestalošću povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a 3. i 4. stupnja većom od očekivane u usporedbi s primjenom avelumaba u monoterapiji (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je na promjene funkcije jetre i simptome potrebno pratiti češće nego pri primjeni avelumaba u monoterapiji.

Primjenu avelumaba kod hepatotoksičnosti 2. stupnja treba privremeno obustaviti do njezina povlačenja te trajno prekinuti kod hepatotoksičnosti 3. i 4. stupnja. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stupnja treba razmotriti primjenu kortikosteroida (vidjeti dio 4.2).

### Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Bolesnici sa sljedećim stanjima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja: aktivne metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS), aktivna autoimuna bolest ili autoimuna bolest u anamnezi, druge zloćudne bolesti u anamnezi u prethodnih 5 godina, transplantiran organ, stanja koja zahtijevaju terapijsku imunosupresiju, aktivna infekcija HIV-om te hepatitis B ili C.

Avelumab je potrebno primjenjivati uz oprez u tih populacija, nakon pažljivog razmatranja mogućeg omjera koristi i rizika za svakog bolesnika pojedinačno.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 200 mg, tj. zanemarive količine natrija. Bavencio se mora razrijediti otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom natrijevog klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %). To je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

#### Sadržaj polisorbata

Ovaj lijek sadrži 5 mg polisorbata 20 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. O tome treba voditi računa kad se bolesnike liječi lijekom Bavencio.

#### Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje Bavencio mora razgovarati s bolesnikom o rizicima liječenja tim lijekom. Bolesnik će dobiti karticu za bolesnika, na kojoj piše da je mora uvijek nositi sa sobom.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s avelumabom.

Avelumab se primarno metabolizira kataboličkim putevima pa se stoga ne očekuje ulazak avelumaba u farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju avelumab te da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja avelumabom i najmanje 1 mjesec nakon zadnje doze avelumaba.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni avelumaba u trudnica ograničeni.

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja avelumaba na životinjama. Međutim, na mišjem modelu trudnoće pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije ometa toleranciju prema fetusu i rezultira povećanim gubitkom fetusa (vidjeti dio 5.3). Ovi rezultati, na temelju mehanizma djelovanja avelumaba, ukazuju na mogući rizik od štetnog djelovanja na fetus ako se avelumab primjenjuje tijekom trudnoće, uključujući povećanje stope pobačaja ili mrtvorodenosti.

Poznato je da ljudski IgG1 imunoglobulini prelaze placentalnu barijeru. Stoga se avelumab može prenijeti s majke na fetus u razvoju. Ne preporučuje se primjenjivati avelumab tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje avelumabom.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se avelumab u majčino mlijeko. Budući da je poznato da se protutijela mogu izlučivati u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojiljama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja i najmanje 1 mjesec nakon zadnje doze zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi.

## Plodnost

Učinak avelumaba na mušku i žensku plodnost nije poznat.

Iako nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenio učinak avelumaba na plodnost, nije bilo primjetnih učinaka na reproduktivne organe ženki majmuna na temelju 1-mjesečnog i 3-mjesečnog ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Avelumab zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene avelumaba zabilježen je umor (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima sve dok ne budu sigurni da avelumab nema štetan utjecaj na njih.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Avelumab je povezan s imunosno posredovanim nuspojavama. Većina ih se, uključujući teške reakcije, povuče nakon uvođenja odgovarajuće medikamentozne terapije ili obustave primjene avelumaba (vidjeti „Opis odabranih nuspojava” niže).

Najčešće nuspojave avelumaba bile su umor (30,0 %), mučnina (23,6 %), proljev (18,5 %), konstipacija (18,1 %), smanjen apetit (17,6 %), reakcije povezane s infuzijom (15,9 %), povraćanje (15,6 %) i smanjenje tjelesne težine (14,5 %).

Najčešće nuspojave  $\geq 3$ . stupnja bile su anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatrijemija (3,6 %), dispneja (3,5 %) i bol u abdomenu (2,6 %). Ozbiljne nuspojave bile su imunosno posredovane nuspojave i reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

### Tablični popis nuspojava

Sigurnost primjene avelumaba kao monoterapije procijenjena je u 2082 bolesnika sa solidnim tumorima, uključujući metastatski karcinom Merkelovih stanica ili lokalno uznapredovali ili metastatski urotelni karcinom, koji su u kliničkim ispitivanjima primali avelumab u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, ili iz prijava o primjeni avelumaba nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti tablicu 2).

Te su reakcije prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti se definiraju kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih avelumabom u monoterapiji**

| Učestalost                               | Nuspojave                                                   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> |                                                             |
| Vrlo često                               | anemija                                                     |
| Često                                    | limfopenija, trombocitopenija                               |
| Manje često                              | eozinofilija <sup>§</sup>                                   |
| Nepoznato                                | neutropenija*                                               |
| <b>Poremećaji imunosnog sustava</b>      |                                                             |
| Vrlo često                               | reakcija povezana s infuzijom <sup>#</sup>                  |
| Manje često                              | preosjetljivost, preosjetljivost na lijek                   |
| Rijetko                                  | anafilaktička reakcija, preosjetljivost tipa I, sarkoidoza* |

| Učestalost                                                  | Nuspojave                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endokrini poremećaji</b>                                 |                                                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | hipotireoza*, hipertireoza*                                                                                                                                                                            |
| Manje često                                                 | adrenalna insuficijencija*, autoimuni tireoiditis*, tireoiditis*, autoimuna hipotireoza*                                                                                                               |
| Rijetko                                                     | akutna adrenokortikalna insuficijencija*, hipopituitarizam*                                                                                                                                            |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>                    |                                                                                                                                                                                                        |
| Vrlo često                                                  | smanjen apetit                                                                                                                                                                                         |
| Često                                                       | hiponatrijemija                                                                                                                                                                                        |
| Manje često                                                 | hiperglikemija*                                                                                                                                                                                        |
| Rijetko                                                     | šećerna bolest*, šećerna bolest tipa 1*                                                                                                                                                                |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                          |                                                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | glavobolja, omaglica, periferna neuropatija                                                                                                                                                            |
| Manje često                                                 | miastenija gravis*, <sup>†,φ</sup> , miastenični sindrom*, <sup>†,φ</sup>                                                                                                                              |
| Rijetko                                                     | Guillain-Barréov sindrom*, Miller Fisherov sindrom*                                                                                                                                                    |
| <b>Poremećaji oka</b>                                       |                                                                                                                                                                                                        |
| Rijetko                                                     | uveitis*                                                                                                                                                                                               |
| <b>Srčani poremećaji</b>                                    |                                                                                                                                                                                                        |
| Rijetko                                                     | miokarditis*, <sup>φ</sup>                                                                                                                                                                             |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                                 |                                                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | hipertenzija                                                                                                                                                                                           |
| Manje često                                                 | hipotenzija, navale crvenila                                                                                                                                                                           |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>      |                                                                                                                                                                                                        |
| Vrlo često                                                  | kašalj, dispneja                                                                                                                                                                                       |
| Često                                                       | pneumonitis*                                                                                                                                                                                           |
| Rijetko                                                     | intersticijska bolest pluća*                                                                                                                                                                           |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         |                                                                                                                                                                                                        |
| Vrlo često                                                  | mučnina, proljev, konstipacija, povraćanje, bol u abdomenu                                                                                                                                             |
| Često                                                       | suha usta                                                                                                                                                                                              |
| Manje često                                                 | ileus, kolitis*                                                                                                                                                                                        |
| Rijetko                                                     | pankreatitis*, autoimuni kolitis*, enterokolitis*, autoimuni pankreatitis*, enteritis*, proktitis*                                                                                                     |
| Nepoznato                                                   | gastritis*                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                              |                                                                                                                                                                                                        |
| Manje često                                                 | autoimuni hepatitis*                                                                                                                                                                                   |
| Rijetko                                                     | akutno zatajenje jetre*, zatajenje jetre*, hepatitis*, hepatotoksičnost*                                                                                                                               |
| Nepoznato                                                   | sklerozirajući kolangitis*                                                                                                                                                                             |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |                                                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | pruritus*, osip*, suha koža, makulopapulozni osip*                                                                                                                                                     |
| Manje često                                                 | ekcem, dermatitis, pruritični osip*, psorijaza*, eritem*, eritematozni osip*, generalizirani osip*, makulozni osip*, papulozni osip*                                                                   |
| Rijetko                                                     | multiformni eritem*, purpura*, vitiligo*, generalizirani pruritus*, eksfolijativni dermatitis*, pemfigoid*, psorijaziformni dermatitis*, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom*, lichen planus* |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> |                                                                                                                                                                                                        |
| Vrlo često                                                  | bol u leđima, artralgija                                                                                                                                                                               |
| Često                                                       | mialgija                                                                                                                                                                                               |
| Manje često                                                 | miozitis*, <sup>φ</sup> , reumatoidni artritis*                                                                                                                                                        |
| Rijetko                                                     | artritis*, poliartritis*, oligoartritis*, Sjögrenov sindrom*                                                                                                                                           |
| Nepoznato                                                   | reumatska polimialgija*                                                                                                                                                                                |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               |                                                                                                                                                                                                        |
| Manje često                                                 | zatajenje bubrega*, nefritis*                                                                                                                                                                          |
| Rijetko                                                     | tubulointersticijski nefritis*, neinfektivni cistitis*                                                                                                                                                 |

| Učestalost                                           | Nuspojave                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> |                                                                                                                                    |
| Vrlo često                                           | umor, pireksija, periferni edem                                                                                                    |
| Često                                                | astenija, zimica, bolest nalik gripi                                                                                               |
| Rijetko                                              | sindrom sistemskog upalnog odgovora*                                                                                               |
| <b>Pretrage</b>                                      |                                                                                                                                    |
| Vrlo često                                           | smanjena tjelesna težina                                                                                                           |
| Često                                                | povišen kreatinin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena lipaza, povišena gama-glutamil transferaza, povišena amilaza |
| Manje često                                          | povišena alanin aminotransferaza (ALT)*, povišena aspartat aminotransferaza (AST)*, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*           |
| Rijetko                                              | povišene transaminaze*, snižen slobodni tiroksin*, povišen tireotropin u krvi*                                                     |

\* Imunosno posredovana nuspojava na temelju medicinskog pregleda

§ Reakcija opažena samo u ispitivanju EMR100070-003 (dio B) nakon prestanka prikupljanja podataka za objedinjenu analizu, otkuda je procijenjena učestalost

# Uključujući sindrom oslobađanja citokina čija je učestalost manje često

† Nuspojave s procijenjenom pojavom u 4000 bolesnika izloženih monoterapiji avelumabom koje nisu bile uključene u objedinjenu analizu

‡ Mogu se javiti istodobno (vidjeti dio 4.4).

### Karcinom bubrežnih stanica

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene avelumaba u kombinaciji s aksitinibom procijenjena je u 489 bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica, koji su u dva klinička ispitivanja primali 10 mg/kg avelumaba svaka 2 tjedna i 5 mg aksitiniba peroralno dvaput na dan.

U toj populaciji bolesnika najčešće nuspojave bile su proljev (62,8 %), hipertenzija (49,3 %), umor (42,9 %), mučnina (33,5 %), disfonija (32,7 %), smanjeni apetit (26,0 %), hipotireoza (25,2 %), kašalj (23,7 %), glavobolja (21,3 %), dispneja (20,9 %) i artralgija (20,9 %).

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u 489 bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom u dva klinička ispitivanja ili iz prijava o primjeni avelumaba nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u tablici 3.

Te su reakcije prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti se definiraju kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 3: Nuspojave u bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom**

| Učestalost                               | Nuspojave                                  |
|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>           |                                            |
| Manje često                              | pustulozni osip*                           |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> |                                            |
| Često                                    | anemija, trombocitopenija                  |
| Manje često                              | limfopenija, eozinofilija                  |
| Nepoznato                                | neutropenija*                              |
| <b>Poremećaji imunskog sustava</b>       |                                            |
| Vrlo često                               | reakcija povezana s infuzijom <sup>#</sup> |
| Često                                    | preosjetljivost                            |
| Nepoznato                                | sarkoidoza*                                |

| Učestalost                                                  | Nuspojave                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endokrini poremećaji</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | hipotireoza*                                                                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | hipertireoza*, adrenalna insuficijencija*, tiroiditis*                                                                                                                                                                              |
| Manje često                                                 | autoimuni tiroiditis*, hipofizitis*                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | smanjen apetit                                                                                                                                                                                                                      |
| Često                                                       | hiperglikemija*                                                                                                                                                                                                                     |
| Manje često                                                 | šećerna bolest*, šećerna bolest tipa 1*                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | glavobolja, omaglica                                                                                                                                                                                                                |
| Često                                                       | periferna neuropatija                                                                                                                                                                                                               |
| Manje često                                                 | miastenija gravis*, miastenični sindrom*                                                                                                                                                                                            |
| <b>Srčani poremećaji</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Manje često                                                 | miokarditis*                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | hipertenzija                                                                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | hipotenzija, navale crvenila                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>      |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | disfonija, kašalj, dispneja                                                                                                                                                                                                         |
| Često                                                       | pneumonitis*                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | proljevi, mučnina, konstipacija, povraćanje, bol u abdomenu                                                                                                                                                                         |
| Često                                                       | suha usta, kolitis*                                                                                                                                                                                                                 |
| Manje često                                                 | autoimuni kolitis*, autoimuni pankreatitis*, enterokolitis*, ileus, nekrotizirajući pankreatitis*                                                                                                                                   |
| Nepoznato                                                   | gastritis*                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Često                                                       | abnormalna jetrena funkcija*                                                                                                                                                                                                        |
| Manje često                                                 | hepatitis*, hepatotoksičnost*, imunosno posredovan hepatitis*, poremećaj jetre*                                                                                                                                                     |
| Nepoznato                                                   | sklerozirajući kolangitis*                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | osip*, pruritus*                                                                                                                                                                                                                    |
| Često                                                       | pruritični osip*, makulopapulozni osip*, generalizirani pruritus*, akneiformni dermatitis, eritem*, makulozni osip*, papulozni osip*, eritematozni osip*, dermatitis*, ekcem, generalizirani osip*                                  |
| Manje često                                                 | izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom*, multiformni eritem*, psorijaza*                                                                                                                                                      |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | artralgija, bol u leđima, mialgija                                                                                                                                                                                                  |
| Manje često                                                 | artritis*                                                                                                                                                                                                                           |
| Nepoznato                                                   | reumatska polimialgija*, Sjögrenov sindrom*                                                                                                                                                                                         |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Često                                                       | akutno oštećenje bubrega*                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | umor, zimica, astenija, pireksija                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | periferni edem, bolest nalik gripi                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Pretrage</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vrlo često                                                  | smanjena tjelesna težina, povišena alanin aminotransferaza (ALT)*, povišena aspartat aminotransferaza (AST)*                                                                                                                        |
| Često                                                       | povišen kreatinin u krvi, povišena amilaza, povišena lipaza, povišena gama-glutamil transferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi*, snižen tireotropni hormon u krvi*, povišene transaminaze* |
| Manje često                                                 | povišeni rezultati testova jetrene funkcije*                                                                                                                                                                                        |

\* Imunosno posredovana nuspojava na temelju medicinskog pregleda

# Uključujući sindrom oslobođanja citokina čija je učestalost nepoznata

## Opis odabranih nuspojava

Podaci za imunosno posredovane nuspojave za avelumab kao monoterapiju temelje se na podacima o 2082 bolesnika među kojima je bilo 1650 bolesnika sa solidnim tumorima u ispitivanju EMR100070-001 faze I, 88 bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica u ispitivanju EMR100070-003 i 344 bolesnika s urotelnim karcinomom u ispitivanju B9991001, a za avelumab u kombinaciji s aksitinibom na podacima o 489 bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica u ispitivanjima B9991002 i B9991003 (vidjeti dio 5.1).

Smjernice za zbrinjavanje ovih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

### Imunosno posredovan pneumonitis

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, 1,3 % (28/2082) bolesnika razvilo je imunosno posredovan pneumonitis. Među njima je bio 1 (manje od 0,1 %) bolesnik sa smrtnim ishodom, 1 (manje od 0,1 %) bolesnik s imunosno posredovanim pneumonitisom 4. stupnja i 6 (0,3 %) bolesnika s imunosno posredovanim pneumonitisom 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog pneumonitisa iznosio je 2,5 mjeseci (raspon: od 3 dana do 13,8 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 8,1 tjedan (raspon: od 4 dana do više od 4,9 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanog pneumonitisa u 0,4 % (9/2082) bolesnika. Svih 28 bolesnika s imunosno posredovanim pneumonitisom bilo je liječeno kortikosteroidima, a 21 (75 %) bolesnik od tih 28 bio je liječen visokom dozom kortikosteroida tijekom medijana od 9 dana (raspon: od 1 dana do 2,3 mjeseca). Imunosno posredovan pneumonitis povukao se u 18 (64,3 %) od 28 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, 0,6 % (3/489) bolesnika razvilo je imunosno posredovan pneumonitis. Među njima nijedan nije imao imunosno posredovan pneumonitis  $\geq 3$ . stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog pneumonitisa iznosio je 3,7 mjeseci (raspon: od 2,7 mjeseci do 8,6 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,6 mjeseci (raspon: od 3,3 tjedna do više od 7,9 mjeseci).

Imunosno posredovan pneumonitis nije doveo do prekida primjene avelumaba ni u jednog bolesnika. Sva 3 bolesnika s imunosno posredovanim pneumonitisom bila su liječena visokom dozom kortikosteroida tijekom medijana od 3,3 mjeseca (raspon: od 3 tjedna do 22,3 mjeseca). Imunosno posredovan pneumonitis povukao se u 2 (66,7 %) od 3 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

### Imunosno posredovan hepatitis

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, 1,0 % (21/2082) bolesnika razvilo je imunosno posredovan hepatitis. Među njima su bila 2 (0,1 %) bolesnika sa smrtnim ishodom, dok je 16 (0,8 %) bolesnika imalo imunosno posredovan hepatitis 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog hepatitisa iznosio je 3,3 mjeseca (raspon: od 9 dana do 14,8 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,5 mjeseci (raspon: od 1 dana do više od 7,4 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanog hepatitisa u 0,6 % (13/2082) bolesnika. Svi bolesnici s imunosno posredovanim hepatitisom, njih 21, bili su liječeni kortikosteroidima, a 20 (95,2 %) bolesnika od tog 21 primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 17 dana (raspon: od 1 dana do 4,1 mjeseca). Imunosno posredovan hepatitis povukao se u 12 (57,1 %) od 21 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, 6,3 % (31/489) bolesnika razvilo je imunosno posredovan hepatitis. Među njima je bilo 18 (3,7 %) bolesnika s imunosno posredovanim hepatitisom 3. stupnja i 3 (0,6 %) bolesnika s imunosno posredovanim hepatitisom 4. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog hepatitisa iznosio je 2,3 mjeseca (raspon: od 2,1 tjedna do 14,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,1 tjedan (raspon: od 2 dana do 8,9 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanog hepatitisa u 4,7 % (23/489) bolesnika. Svi bolesnici s imunosno posredovanim hepatitisom, njih 31, bili su liječeni zbog hepatitisa, pri čemu je 30 bolesnika (96,8 %) bilo liječeno kortikosteroidima, a 1 nesteroidnim imunosupresivom. Visoku dozu kortikosteroida primalo je 28 (90,3 %) od 31 bolesnika tijekom medijana od 2,4 tjedna (raspon: od 1 dana do 10,2 mjeseci). Imunosno posredovan hepatitis povukao se u 27 (87,1 %) od 31 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

#### Imunosno posredovan kolitis

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, 1,5 % (31/2082) bolesnika razvilo je imunosno posredovan kolitis. Među tim bolesnicima, njih 10 (0,5 %) imalo je imunosno posredovan kolitis 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog kolitisa iznosio je 2,0 mjeseca (raspon: od 2 dana do 11,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 5,9 tjedana (raspon: od 1 dana do više od 14 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanog kolitisa u 0,5 % (11/2082) bolesnika. Svi bolesnici s imunosno posredovanim kolitisom, njih 31, bili su liječeni kortikosteroidima, a 19 (61,3 %) bolesnika od tog 31 primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 19 dana (raspon: od 1 dana do 2,3 mjeseci). Imunosno posredovan kolitis povukao se u 22 (71 %) od 31 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, 2,7 % (13/489) bolesnika razvilo je imunosno posredovan kolitis. Među tim bolesnicima, njih 9 (1,8 %) imalo je imunosno posredovan kolitis 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog kolitisa iznosio je 5,1 mjesec (raspon: od 2,3 tjedna do 14 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 1,6 tjedana (raspon: od 1 dan do više od 9 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanog kolitisa u 0,4 % (2/489) bolesnika. Svih 13 bolesnika s imunosno posredovanim kolitisom bilo je liječeno kortikosteroidima, a 12 (92,3 %) od 13 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida tijekom medijana od 2,3 tjedna (raspon: od 5 dana do 4,6 mjeseci). Imunosno posredovan kolitis povukao se u 10 (76,9 %) od 13 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

#### Imunosno posredovan pankreatitis

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, imunosno posredovan pankreatitis pojavio se u manje od 1 % (1/4000) bolesnika u kliničkim ispitivanjima više vrsta tumora i u 0,6 % (3/489) bolesnika koji su primali avelumab u kombinaciji s aksitinibom, uključujući i 2 (0,4 %) bolesnika sa smrtnim ishodom.

#### Imunosno posredovan miokarditis

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, imunosno posredovan miokarditis pojavio se u manje od 1 % (5/4000) bolesnika u kliničkim ispitivanjima više vrsta tumora i u 0,6 % (3/489) bolesnika koji su primali avelumab u kombinaciji s aksitinibom, uključujući i 2 (0,4 %) bolesnika sa smrtnim ishodom.

### Imunosno posredovane endokrinopatije

#### *Poremećaji štitne žlijezde*

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, 6,7 % (140/2082) bolesnika razvilo je imunosno posredovane poremećaje štitne žlijezde, što je uključivalo njih 127 (6,1 %) s hipotireozom, 23 (1,1 %) s hipertireozom i 7 (0,3 %) s tireoiditisom. Od tih je bolesnika njih 4 (0,2 %) imalo imunosno posredovane poremećaje štitne žlijezde 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa poremećaja štitne žlijezde iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: od 2 tjedna do 12,8 mjeseci). Medijan trajanja nije se mogao procijeniti (raspon: od 3 dana do više od 27,6 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanih poremećaja štitne žlijezde u 0,2 % (4/2082) bolesnika. Poremećaji štitne žlijezde povukli su se u 14 (10 %) od 140 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, 24,7 % (121/489) bolesnika razvilo je imunosno posredovane poremećaje štitne žlijezde, što je uključivalo njih 111 (22,7 %) s hipotireozom, 17 (3,5 %) s hipertireozom i 7 (1,4 %) s tireoiditisom. Od tih je bolesnika njih 2 (0,4 %) imalo imunosno posredovane poremećaje štitne žlijezde 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa poremećaja štitne žlijezde iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: od 3,6 tjedana do 19,3 mjeseca). Medijan trajanja nije se mogao procijeniti (raspon: od 8 dana do više od 23,9 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanih poremećaja štitne žlijezde u 0,2 % (1/489) bolesnika. Poremećaji štitne žlijezde povukli su se u 15 (12,4 %) od 121 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

#### *Adrenalna insuficijencija*

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, 0,5 % (11/2082) bolesnika razvilo je imunosno posredovanu adrenalnu insuficijenciju. Među tim bolesnicima, u 1 (manje od 0,1 %) je bolesnika imunosno posredovana adrenalna insuficijencija bila 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovane adrenalne insuficijencije iznosio je 3,3 mjeseca (raspon: od 1 dana do 7,6 mjeseci). Medijan trajanja nije se mogao procijeniti (raspon: od 2 dana do više od 10,4 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovane adrenalne insuficijencije u 0,1 % (2/2082) bolesnika. Svih 11 bolesnika s imunosno posredovanom adrenalnom insuficijencijom bilo je liječeno kortikosteroidima, a 5 (45,5 %) od tih 11 bolesnika primilo je visoke doze sistemskih kortikosteroida ( $\geq 40$  mg prednizona ili ekvivalentni lijek) koje su postupno snižene tijekom medijana od 2 dana (raspon: od 1 dana do 24 dana). Adrenalna insuficijencija povukla se u 3 (27,3 %) bolesnika uz liječenje kortikosteroidima u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, 1,8 % (9/489) bolesnika razvilo je imunosno posredovanu adrenalnu insuficijenciju. Od tih je bolesnika njih 2 (0,4 %) imalo imunosno posredovanu adrenalnu insuficijenciju 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovane adrenalne insuficijencije iznosio je 5,5 mjeseci (raspon: od 3,6 tjedana do 8,7 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: od 3 dana do više od 15,5 mjeseci).

Imunosno posredovana adrenalna insuficijencija nije dovela do prekida primjene avelumaba ni u jednog bolesnika. Osmam (88,9 %) bolesnika s imunosno posredovanom adrenalnom insuficijencijom liječeno je kortikosteroidima, a 2 (25 %) od tih 8 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida ( $\geq 40$  mg prednizona ili ekvivalentnog lijeka) tijekom medijana od 8 dana (raspon: od 5 dana do 11 dana). Adrenalna insuficijencija povukla se u 4 (44,4 %) od 9 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

### *Šećerna bolest tipa 1*

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, šećerna bolest tipa 1 koja nije imala drugi uzrok nastala je u 0,2 % (5/2082) bolesnika. U svih 5 bolesnika nastao je 3. stupanj šećerne bolesti tipa 1.

Medijan vremena do nastupa šećerne bolesti tipa 1 iznosio je 3,3 mjeseca (raspon: od 1 dana do 18,7 mjeseci). Medijan trajanja nije se mogao procijeniti (raspon: od 14 dana do više od 4,8 mjeseci).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog šećerne bolesti tipa 1 u 0,1 % (2/2082) bolesnika zbog šećerne bolesti tipa 1. Šećerna bolest tipa 1 povukla se u 2 (40 %) bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, šećerna bolest tipa 1 koja nije imala drugi uzrok nastala je u 1,0 % (5/489) bolesnika. Među njima je bio 1 (0,2 %) bolesnik s 3. stupnjem šećerne bolesti tipa 1.

Medijan vremena do nastupa šećerne bolesti tipa 1 iznosio je 1,9 mjeseci (raspon: od 1,1 mjesec do 7,3 mjeseca).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog šećerne bolesti tipa 1 u 0,2 % (1/489) bolesnika. Svih 5 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 liječeno je inzulinom. Šećerna bolest tipa 1 nije se povukla ni u jednog bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

### Imunosno posredovan nefritis i poremećaj funkcije bubrega

U bolesnika liječenih avelumabom kao monoterapijom, imunosno posredovan nefritis nastao je u 0,3 % (7/2082) bolesnika. Jedan bolesnik (manje od 0,1 %) imao je imunosno posredovan nefritis 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog nefritisa iznosio je 2,4 mjeseca (raspon: od 7,1 tjedna do 21,9 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 6,1 mjesec (raspon: od 9 dana do 6,1 mjeseca).

Primjena avelumaba prekinuta je zbog imunosno posredovanog nefritisa u 0,2 % (4/2082) bolesnika. Svih 7 bolesnika s imunosno posredovanim nefritisom liječeno je kortikosteroidima. Od tih 7 bolesnika s imunosno posredovanim nefritisom, njih 6 (85,7 %) bilo je liječeno visokim dozama kortikosteroida tijekom medijana od 2,5 tjedana (raspon: od 6 dana do 2,8 mjeseci). Imunosno posredovan nefritis povukao se u 4 (57,1 %) bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, imunosno posredovan nefritis nastao je u 0,4 % (2/489) bolesnika. Od tih je bolesnika njih 2 (0,4 %) imalo imunosno posredovan nefritis 3. stupnja.

Medijan vremena do nastupa imunosno posredovanog nefritisa iznosio je 1,2 mjeseca (raspon: od 2,9 tjedana do 1,8 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 1,3 tjedna (raspon: od više od 4 dana do 1,3 tjedna).

Imunosno posredovan nefritis nije doveo do prekida primjene avelumaba ni u jednog bolesnika. Oba bolesnika s imunosno posredovanim nefritisom liječena su visokom dozom kortikosteroida tijekom medijana od 1,1 tjedna (raspon: od 3 dana do 1,9 tjedana). Imunosno posredovan nefritis povukao se u 1 (50 %) od 2 bolesnika u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

### Hepatotoksičnost (u kombinaciji s aksitinibom)

U bolesnika liječenih avelumabom u kombinaciji s aksitinibom, povišene vrijednosti ALT-a i AST-a 3. i 4. stupnja zabilježene su u 9 % odnosno 7 % bolesnika.

U bolesnika s ALT-om  $\geq 3$  puta iznad GGN-a (2.-4. stupnja, n=82), vrijednost ALT-a snizila se na 0. – 1. stupanj u 92 %.

Od 73 bolesnika u kojih je ponovno uvedena ili monoterapija avelumabom (59 %) ili monoterapija aksitinibom (85 %) ili kombinacija oba lijeka (55 %), u njih 66 % nije se ponovilo povišenje ALT-a  $\geq 3$  puta iznad GGN-a.

#### Učinci farmakološke skupine inhibitora kontrolnih točaka imunosnog sustava

Tijekom liječenja drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunosnog sustava zabilježeni su slučajevi sljedećih nuspojava, a koji se mogu pojaviti i tijekom liječenja avelumabom: egzokrina insuficijencija gušterače, celijakija.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

U tri je bolesnika zabilježeno predoziranje dozom avelumaba 5 % do 10 % višom od preporučene. Bolesnici nisu imali simptome, nije im bilo potrebno nikakvo liječenje zbog predoziranja i nastavili su s terapijom avelumabom.

U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti radi moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava. Liječenje je usmjereno na zbrinjavanje simptoma.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, inhibitori PD-1/PDL-1 (proteina 1 programirane stanične smrti / liganda 1 programirane stanične smrti); ATK oznaka: L01FF04.

#### Mehanizam djelovanja

Avelumab je ljudski imunoglobulin G1 (IgG1), monoklonsko protutijelo usmjereno na ligand 1 programirane smrti stanice (PD-L1). Avelumab se veže na PD-L1 i blokira interakciju PD-L1 i receptora 1 programirane smrti stanice (PD1) i receptora B7.1. To sprječava supresivne učinke PDL1 na citotoksične CD8<sup>+</sup> T-stanice, što dovodi do obnove antitumorskih odgovora T-stanica. Također se pokazalo da avelumab inducira izravnu lizu tumorskih stanica posredovanu stanicama prirodnim ubojicama (engl. *Natural Killer*, NK) putem stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Karcinom Merkelovih stanica (ispitivanje EMR100070-003)

Djelotvornost i sigurnost avelumaba ispitana je u multicentričnom ispitivanju EMR100070-003 provedenom u dva dijela na jednoj skupini bolesnika. Dio A bio je proveden u bolesnika s histološki potvrđenim metastatskim karcinomom Merkelovih stanica, čija je bolest progredirala tijekom ili nakon kemoterapije primijenjene zbog udaljenih metastaza, s očekivanim trajanjem života duljim od 3 mjeseca. Dio B uključio je bolesnike s histološki potvrđenim metastatskim karcinomom Merkelovih stanica koji nisu bili liječeni sistemskom terapijom nakon pojave metastaza.

Isključeni su bili bolesnici s aktivnim metastazama ili anamnezom metastaza u središnjem živčanom sustavu (SŽS); aktivnom autoimunom bolešću ili autoimunom bolešću u anamnezi; anamnezom drugih zloćudnih bolesti u prethodnih 5 godina; transplantiranim organom; stanjima koja zahtijevaju imunosupresiju, aktivnom infekcijom HIV-om ili hepatitisom B ili C.

Bolesnici su primali avelumab u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici s radiološkom progresijom bolesti koja nije povezana sa značajnim kliničkim pogoršanjem, definiranim kao stanje bez pojave novih ili pogoršanja postojećih simptoma, bez promjene općeg stanja dulje od dva tjedna te bez potrebe za drugom linijom terapije, mogli su nastaviti s liječenjem.

Odgovor tumora procjenjivao se svakih 6 tjedana, a procjenu je radio Odbor za neovisnu procjenu ishoda (engl. *Independent Endpoint Review Committee*, IERC) prema Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1.

#### *Ispitivanje 003, dio A – prethodno liječeni bolesnici*

Glavna mjera ishoda djelotvornosti bila je potvrđen najbolji ukupni odgovor; sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su trajanje odgovora, preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Analiza djelotvornosti provedena je u svih 88 bolesnika nakon minimalnog praćenja od 36 mjeseci. Bolesnici su primili medijan od 7 doza avelumaba (raspon: od 1 doze do 95 doza), a medijan trajanja liječenja iznosio je 17 tjedana (raspon: od 2 tjedna do 208 tjedana).

Od 88 bolesnika, njih 65 (74 %) bili su muškarci, medijan dobi iznosio je 73 godine (raspon: od 33 godine do 88 godina), 81 (92 %) bolesnik bio je bijelac, a ocjena općeg stanja prema ljestvici Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bila je 0 u 49 (56 %) bolesnika i 1 u 39 (44 %) bolesnika.

Sveukupno je za 52 (59 %) bolesnika bilo zabilježeno da su prethodno primili 1 antitumorsku terapiju zbog karcinoma Merkelovih stanica, njih 26 (30 %) prethodno je primilo 2 terapije, a njih 10 (11 %) prethodno je primilo 3 ili više terapija. Četrdeset i sedam (53 %) bolesnika imalo je visceralne metastaze.

Tablica 4 sažeto prikazuje mjere ishoda djelotvornosti u bolesnika koji su primali avelumab u preporučenoj dozi u ispitivanju EMR100070-003, dio A, za minimalno trajanje praćenja od 36 mjeseci. Ukupno preživljenje bilo je procijenjeno u analizi s najmanjim trajanjem praćenja od 44 mjeseca. Medijan OS-a iznosio je 12,6 mjeseci (95 % CI 7,5; 17,1).

**Tablica 4: Odgovor na avelumab u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica u ispitivanju EMR100070-003 (dio A)\***

| <b>Mjere ishoda djelotvornosti (dio A)<br/>(prema RECIST verziji 1.1, IERC)</b>                                                                                                                                                                                                        | <b>Rezultati<br/>(N = 88)</b>                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stopa objektivnih odgovora</b><br>Stopa odgovora, CR+PR** n (%)<br>(95 % CI)                                                                                                                                                                                                        | 29 (33,0 %)<br>(23,3; 43,8)                                                                                              |
| <b>Potvrđen najbolji ukupni odgovor</b><br>Potpuni odgovor (CR)** n (%)<br>Djelomični odgovor (PR)** n (%)                                                                                                                                                                             | 10 (11,4 %)<br>19 (21,6 %)                                                                                               |
| <b>Trajanje odgovora<sup>a</sup></b><br>Medijan, mjeseci<br>(95 % CI)<br>Minimum, maksimum (mjeseci)<br>≥ 6 mjeseci prema K-M, (95 % CI)<br>≥ 12 mjeseci prema K-M, (95 % CI)<br>≥ 24 mjeseca prema K-M, (95 % CI)<br>≥ 36 mjeseci prema K-M, (95 % CI)                                | 40,5<br>(18, nije se moglo procijeniti)<br>2,8; 41,5+<br>93 % (75, 98)<br>71 % (51, 85)<br>67 % (47, 82)<br>52% (26, 73) |
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)</b><br>Medijan PFS-a, mjeseci<br>(95 % CI)<br>6-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI)<br>12-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI)<br>24-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI)<br>36-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI) | 2,7<br>(1,4; 6,9)<br>40 % (29, 50)<br>29 % (19, 39)<br>26 % (17, 36)<br>21 % (12, 32)                                    |

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; RECIST: Kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora ; IERC: Odbor za neovisnu procjenu ishoda; K-M: Kaplan-Meier; + označava cenzuriranu vrijednost

\*Podaci o djelotvornosti za minimalno trajanje praćenja od 36 mjeseci (uključeni podaci prikupljeni do 14. rujna 2018.)

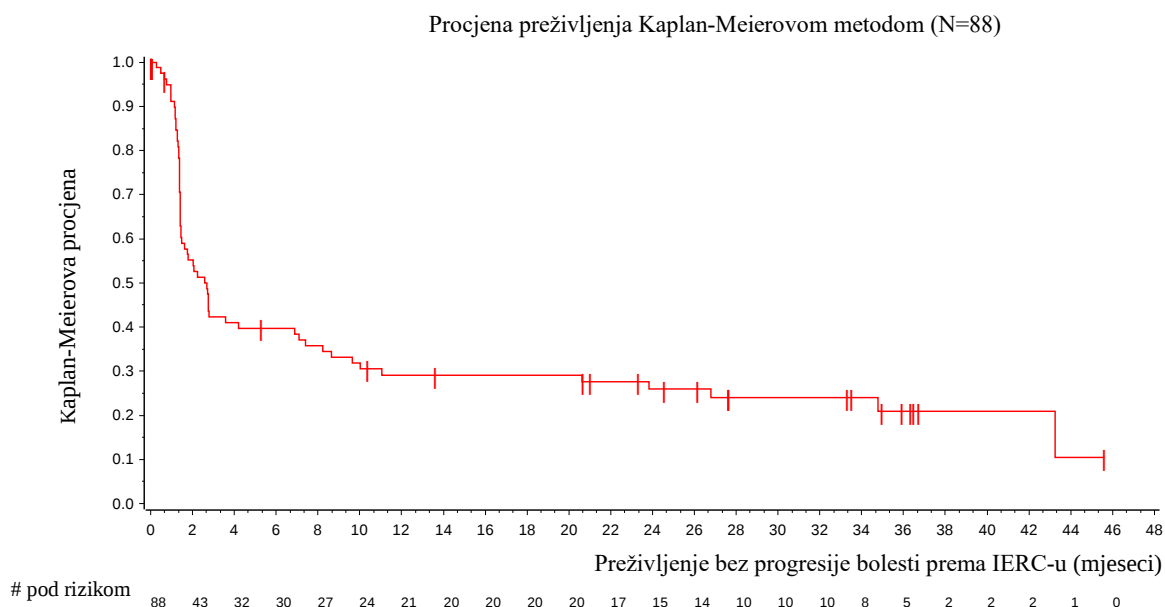
\*\* CR ili PR bili su potvrđeni na kasnijoj procjeni tumora

<sup>a</sup> Na temelju broja bolesnika s potvrđenim odgovorom (CR ili PR)

Medijan vremena do odgovora iznosio je 6 tjedana (raspon: od 6 tjedana do 36 tjedana) nakon prve doze avelumaba. Dvadeset i dvoje od 29 (76 %) bolesnika s odgovorom odgovorilo je unutar 7 tjedana nakon prve doze avelumaba.

Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez progresije bolesti u 88 bolesnika (dio A) s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica prikazana je na slici 1.

**Slika 1: Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema RECIST verziji 1.1, IERC (dio A, minimalno trajanje praćenja od 36 mjeseca)**



U uzorcima tumora bila je procijenjena ekspresija PD-L1 na tumorskim stanicama i prisutnost poliomavirusa Merkelovih stanica (MCV) pomoću istraživačkog imunohistokemijskog testa. U tablici 5 sažeto su prikazane stope objektivnih odgovora prema ekspresiji PD-L1 i MCV statusu bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica u ispitivanju EMR100070-003 (dio A).

**Tablica 5: Stope objektivnih odgovora prema ekspresiji PD-L1 i MCV tumorskom statusu bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica u ispitivanju EMR100070-003 (dio A)**

|                                                                         | Avelumab<br>ORR (95 % CI)* |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Ekspresija PD-L1 uz graničnu vrijednost od <math>\geq 1</math> %</b> | N = 74 <sup>a</sup>        |
| pozitivna (n = 58)                                                      | 36,2 % (24,0; 49,9)        |
| negativna (n = 16)                                                      | 18,8 % (4,0; 45,6)         |
| <b>IHC-MCV tumorski status</b>                                          | N = 77 <sup>b</sup>        |
| pozitivan (n = 46)                                                      | 28,3 % (16,0; 43,5)        |
| negativan (n = 31)                                                      | 35,5 % (19,2; 54,6)        |

IHC: imunohistokemija; MCV: poliomavirus Merkelovih stanica; ORR: stopa objektivnih odgovora

\* ORR (datum prestanka prikupljanja podataka: 14. rujna 2018.)

<sup>a</sup> Na temelju podataka bolesnika koji su se mogli procijeniti na PD-L1

<sup>b</sup> Na temelju podataka bolesnika koji su se imunohistokemijski (IHC) mogli procijeniti na MCV

#### *Ispitivanje 003, dio B – bolesnici koji nisu primili sistemsku terapiju kod metastatske bolesti*

Glavna mjera ishoda djelotvornosti bila je trajni odgovor, definiran kao objektivni odgovor (potpuni odgovor [CR] ili djelomični odgovor [PR]) koji traje najmanje 6 mjeseci; sekundarne mjere ishoda uključivale su najbolji ukupni odgovor, trajanje odgovora, preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje.

Primarna analiza za dio B uključila je 116 bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu avelumaba i koji su praćeni najmanje 15 mjeseci do trenutka prestanka prikupljanja podataka za analizu (datum prestanka prikupljanja podataka: 2. svibnja 2019.).

Od tih 116 bolesnika, njih 81 (70 %) su bili muškarci, medijan dobi iznosio je 74 godine (raspon: od 41 do 93 godine), 75 (65 %) su bili bijelci, a 72 (62 %) bolesnika i 44 (38 %) bolesnika imala su ECOG funkcionalni status 0 odnosno 1.

Tablica 6 sažeto prikazuje primarnu analizu mjera ishoda djelotvornosti uključujući procjenu 24-mjesečnih stopa za trajanje odgovora i PFS primjenom Kaplan-Meierove analize u bolesnika koji su primali avelumab u preporučenoj dozi u ispitivanju EMR100070-003, dio B.

**Tablica 6: Primarna analiza odgovora na avelumab u dozi od 10 mg/kg primijenjenog svaka 2 tjedna u bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica u ispitivanju EMR100070-003 (dio B)\***

| <b>Mjere ishoda djelotvornosti (dio B)<br/>(prema RECIST verziji 1.1, IERC)</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Rezultati<br/>(N = 116)</b>                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trajni odgovor</b><br>≥ 6 mjeseci<br>(95 % CI)                                                                                                                                                                                                                                           | 30,2 %<br>(22,0; 39,4)                                                                                                                      |
| <b>Stopa objektivnih odgovora</b><br>Stopa odgovora CR+PR** n (%)<br>(95 % CI)                                                                                                                                                                                                              | 46 (39,7 %)<br>(30,7; 49,2)                                                                                                                 |
| <b>Potvrđeni najbolji ukupni odgovor</b><br>Potpuni odgovor (CR)** n (%)<br>Djelomični odgovor (PR)** n (%)                                                                                                                                                                                 | 19 (16,4 %)<br>27 (23,3 %)                                                                                                                  |
| <b>Trajanje odgovora<sup>a</sup></b><br>Medijan, mjeseci<br>(95 % CI)<br>Minimum, maksimum (mjeseci)<br>≥ 3 mjeseca prema K-M, (95 % CI)<br>≥ 6 mjeseci prema K-M, (95 % CI)<br>≥ 12 mjeseci prema K-M, (95 % CI)<br>≥ 18 mjeseci prema K-M, (95 % CI)<br>≥ 24 mjeseca prema K-M, (95 % CI) | 18,2<br>(11,3; nije se moglo procijeniti)<br>1,2; 28,3<br>89 % (75, 95)<br>78 % (63, 87)<br>66 % (50, 78)<br>52 % (34, 67)<br>45 % (25, 63) |
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)</b><br>Medijan PFS-a, mjeseci<br>(95 % CI)<br>3-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI)<br>6-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI)<br>12-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI)<br>24-mjesečna stopa PFS-a prema K-M, (95 % CI)       | 4,1<br>(1,4; 6,1)<br>51 % (42, 60)<br>41 % (32, 50)<br>31 % (23, 40)<br>20 % (12, 30)                                                       |

CI: interval pouzdanosti; RECIST: Kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; IERC: Odbor za neovisnu procjenu ishoda; K-M: Kaplan-Meier

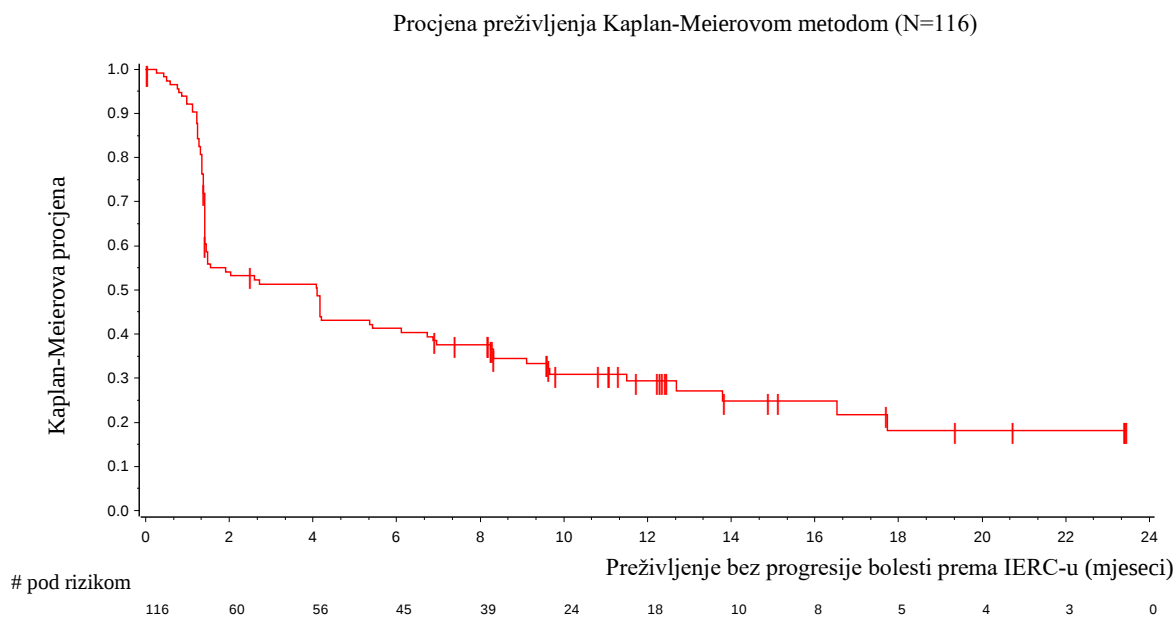
\*Podaci o djelotvornosti za minimalno trajanje praćenja od 15 mjeseci (datum prestanka prikupljanja podataka za analizu: 2. svibnja 2019.)

\*\* CR ili PR su bili potvrđeni na sljedećoj procjeni tumora

<sup>a</sup> Na temelju broja bolesnika s potvrđenim odgovorom (CR ili PR)

Slika 2 prikazuje Kaplan-Meierovu procjenu preživljenja bez progresije bolesti iz primarne analize sa 116 bolesnika uključenih u dio B za minimalno trajanje praćenja od 15 mjeseci.

**Slika 2: Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema RECIST verziji 1.1, IERC (dio B, N=116)**



U uzorcima tumora bila je procijenjena ekspresija PD-L1 na tumorskim stanicama i prisutnost MCV pomoću istraživačkog imunohistokemijskog testa. U tablici 7 sažeto su prikazane stope objektivnih odgovora prema ekspresiji PD-L1 i MCV statusu bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica u ispitivanju EMR10007--003 (dio B).

**Tablica 7: Stope objektivnih odgovora prema ekspresiji PD-L1 i MCV tumorskom statusu u bolesnika s metastatskim karcinomom Merkelovih stanica u ispitivanju EMR100070-003 (dio B)**

|                                                                         | <b>Avelumab<br/>ORR (95 % CI)*</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Ekspresija PD-L1 uz graničnu vrijednost od <math>\geq 1</math> %</b> | N = 108 <sup>a</sup>               |
| pozitivna (n = 21)                                                      | 61,9 % (38,4; 81,9)                |
| negativna (n = 87)                                                      | 33,3 % (23,6; 44,3)                |
| <b>IHC-MCV tumorski status</b>                                          | N = 107 <sup>b</sup>               |
| pozitivan (n = 70)                                                      | 34,3 % (23,3; 46,6)                |
| negativan (n = 37)                                                      | 48,6 % (31,9; 65,6)                |

IHC: imunohistokemija; MCV: poliomavirus Merkelovih stanica; ORR: stopa objektivnih odgovora

\* ORR (datum prestanka prikupljanja podataka: 2. svibnja 2019.)

<sup>a</sup> Na temelju podataka bolesnika u kojih se mogao procijeniti PD-L1.

<sup>b</sup> Na temelju podataka bolesnika u kojih se imunohistokemijski mogao procijeniti MCV.

**Lokalno uznapredovao ili metastatski urotelni karcinom (ispitivanje B9991001)**

Djelotvornost i sigurnost avelumaba dokazane su u ispitivanju B9991001, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju provedenom u 700 bolesnika s neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom, čija bolest nije bila progredirala tijekom 4 do 6 ciklusa indukcijske kemoterapije prve linije na bazi platine. Bolesnici s autoimunom bolešću ili zdravstvenim stanjem koje je zahtijevalo imunosupresiju bili su isključeni.

Randomizacija je bila stratificirana prema najboljem odgovoru na kemoterapiju (CR/PR naspram stabilna bolest) i mjestu metastaza (visceralne naspram nevisceralne) u vrijeme uvođenja indukcijske kemoterapije prve linije. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupinu koja je primala avelumab u dozi od 10 mg/kg kao intravensku infuziju svaka 2 tjedna uz suportivnu terapiju ili samo suportivnu terapiju.

Primjena avelumaba bila je dopuštena nakon progresije bolesti definirane prema Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST) v1.1 prema procjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je ispitivač smatrao da od toga ima kliničke koristi. Procjena statusa tumora provedena je na početku ispitivanja, 8 tjedana nakon randomizacije, potom svakih 8 tjedana sve do 12 mjeseci nakon randomizacije, a nakon toga svakih 12 tjedana do dokumentirane potvrde progresije bolesti na temelju procjene BICR-a prema kriterijima RECIST v1.1.

S obzirom na demografske i početne značajke bolesnika nije bilo značajnih razlika između skupine koja je primala avelumab uz suportivnu terapiju i skupine koja je primala samo suportivnu terapiju. Početne značajke bile su medijan dobi od 69 godina (raspon: od 32 do 90), 66 % bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starije, 77 % su bili muškarci, 67 % su bili bijelci, a ECOG funkcionalni status bio je 0 (61 %) ili 1 (39 %) u obje skupine.

Kao indukcijsku kemoterapiju prve linije, 56 % bolesnika primilo je cisplatin i gemcitabin, 38 % bolesnika primilo je karboplatin i gemcitabin, a 6 % bolesnika primilo je oboje, cisplatin i gemcitabin te karboplatin i gemcitabin (tj. ovi su bolesnici primili jedan ili više ciklusa svake od ove dvije kombinacije). Najbolji odgovor na indukcijsku kemoterapiju prve linije bio je CR ili PR (72 %) ili stabilna bolest (28 %). Metastaze prije kemoterapije bile su visceralne (55%) ili nevisceralne (45 %). Pedeset jedan posto bolesnika imalo je PD-L1 pozitivne tumore. Šest posto bolesnika u skupini koja je primala avelumab uz suportivnu terapiju i 44 % bolesnika u skupini koja je primala samo suportivnu terapiju primilo je, nakon prestanka liječenja, drugi inhibitor kontrolnih točaka PD-1/PD-L1.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupno preživljenje (OS) u svih randomiziranih bolesnika i u bolesnika s PD-L1 pozitivnim tumorima. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) na temelju procjene BICR-a prema kriterijima RECIST v1.1 bila je dodatna mjera ishoda djelotvornosti. Ishodi djelotvornosti mjereni su od trenutka randomizacije nakon 4 do 6 ciklusa indukcijske kemoterapije na bazi platine.

PD-L1 status tumora procijenjen je pomoću testa Ventana PD-L1 (SP263). PD-L1 pozitivnost definirana je kao  $\geq 25$  % tumorskih stanica obojano na PD-L1,  $\geq 25$  % imunskih stanica obojano na PD-L1 ako je  $> 1$  % područja tumora sadržavalo imunosne stanice ili 100 % imunskih stanica obojano na PD-L1 ako je  $= 1$  % područja tumora sadržavalo imunosne stanice.

Prema unaprijed definiranoj interim analizi (datum prestanka prikupljanja podataka 21. listopada 2019.) u ispitivanju B9991001 postignuta je primarna mjera ishoda za OS u obje primarne populacije: u svih randomiziranih bolesnika s medijanom OS-a od 21,4 mjeseca (95 % CI: 18,9; 26,1; HR 0,69; 95 % CI: 0,556; 0,863) u skupini koja je primala avelumab uz suportivnu terapiju i medijanom OS-a od 14,3 mjeseca (95 % CI: 12,9; 17,8) u skupini koja je primala samo suportivnu terapiju. U bolesnika s PD-L1 pozitivnim tumorima medijan OS-a nije dosegnut (95 % CI: 20,3; nije dosegnuto; HR 0,56; 95 % CI: 0,404; 0,787) u skupini koja je primala avelumab uz suportivnu terapiju, a medijan OS-a je u skupini koja je primala samo suportivnu terapiju bio 17,1 mjesec (95 % CI: 13,5; 23,7). Ažurirani rezultati OS-a s datumom prestanka prikupljanja podataka 19. siječnja 2020. i podaci o PFS-u s datumom prestanka prikupljanja podataka 21. listopada 2019. prikazani su u tablici 8 te na slici 3 i slici 4 u nastavku.

**Tablica 8: Rezultati analize djelotvornosti prema ekspresiji PD-L1 u ispitivanju B9991001**

| Mjere ishoda<br>djelotvornosti                               | Avelumab i<br>suportivna<br>terapija | Suportivna<br>terapija | Avelumab i<br>suportivna<br>terapija | Suportivna<br>terapija | Avelumab i<br>suportivna<br>terapija | Suportivna<br>terapija |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|
|                                                              | (N = 350)                            | (N = 350)              | (N = 189)                            | (N = 169)              | (N = 139)                            | (N = 131)              |
|                                                              | svi randomizirani<br>bolesnici       |                        | PD-L1 pozitivni tumori               |                        | PD-L1 negativni tumori <sup>c</sup>  |                        |
| Ukupno preživljenje (OS) <sup>a</sup>                        |                                      |                        |                                      |                        |                                      |                        |
| Događaji (%)                                                 | 156 (44,6)                           | 190 (54,3)             | 68 (36,0)                            | 85 (50,3)              | 80 (57,6)                            | 80 (61,1)              |
| Medijan u mjesecima                                          | 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)           |
| Omjer hazarda                                                | 0,70                                 |                        | 0,60                                 |                        | 0,83                                 |                        |
| (95 % CI)                                                    | (0,564; 0,862)                       |                        | (0,439; 0,833)                       |                        | (0,603; 1,131)                       |                        |
| 2-strana p-vrijednost <sup>d</sup>                           | 0,0008                               |                        | 0,0019                               |                        | -                                    |                        |
| Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) <sup>b, e, f</sup> |                                      |                        |                                      |                        |                                      |                        |
| Događaji (%)                                                 | 225 (64,3)                           | 260 (74,3)             | 109 (57,7)                           | 130 (76,9)             | 103 (74,1)                           | 99 (75,6)              |
| Medijan u mjesecima                                          | 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)             |
| Omjer hazarda                                                | 0,62                                 |                        | 0,56                                 |                        | 0,63                                 |                        |
| (95 % CI)                                                    | (0,519; 0,751)                       |                        | (0,431; 0,728)                       |                        | (0,474; 0,847)                       |                        |
| 2-strana p-vrijednost <sup>d</sup>                           | < 0,0001                             |                        | < 0,0001                             |                        | -                                    |                        |

CI: interval pouzdanosti; K-M: Kaplan-Meier; NE: ne može se procijeniti

Napomena: 72 bolesnika (22 bolesnika u skupini liječenoj avelumabom i suportivnom terapijom i 50 bolesnika liječenih samo suportivnom terapijom) imalo je tumor čiji PD-L1 status nije bio poznat

<sup>a</sup> Datum prestanka prikupljanja podataka za OS bio je 19. siječnja 2020.

<sup>b</sup> Datum prestanka prikupljanja podataka za PFS bio je 21. listopada 2019.

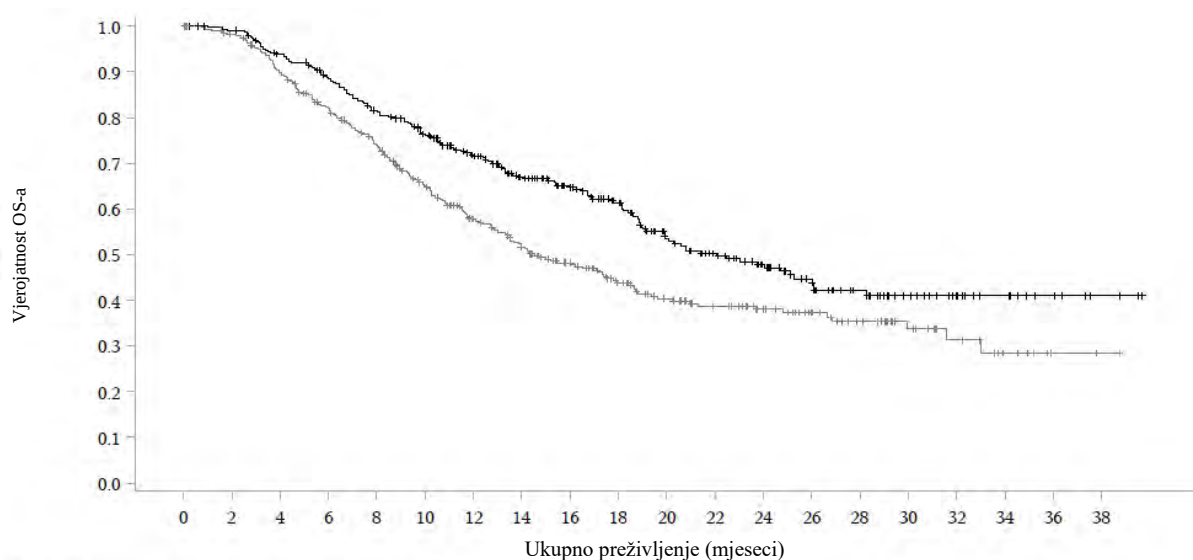
<sup>c</sup> Analize populacije s PD-L1 negativnim tumorima bile su eksplorativne i nije proveden formalan test

<sup>d</sup> p-vrijednost na temelju stratificiranog log-rang testa

<sup>e</sup> Na temelju procjene BICR-a prema kriterijima RECIST v1.1

<sup>f</sup> Razlozi cenzuriranja PFS-a navedeni su hijerarhijskim redoslijedom: bez odgovarajuće procjene na početku ispitivanja, početak nove antitumorske terapije, događaj nakon 2 ili više propuštenih procjena, povlačenje pristanka, izgubljen iz praćenja, bez odgovarajuće procjene tumora nakon početka ispitivanja, daljnje sudjelovanje bez ijednog događaja

**Slika 3: Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljenja (OS) prema ekspresiji PD-L1 (datum prestanka prikupljanja podataka: 19. siječnja 2020.) – potpuni skup podataka za analizu**



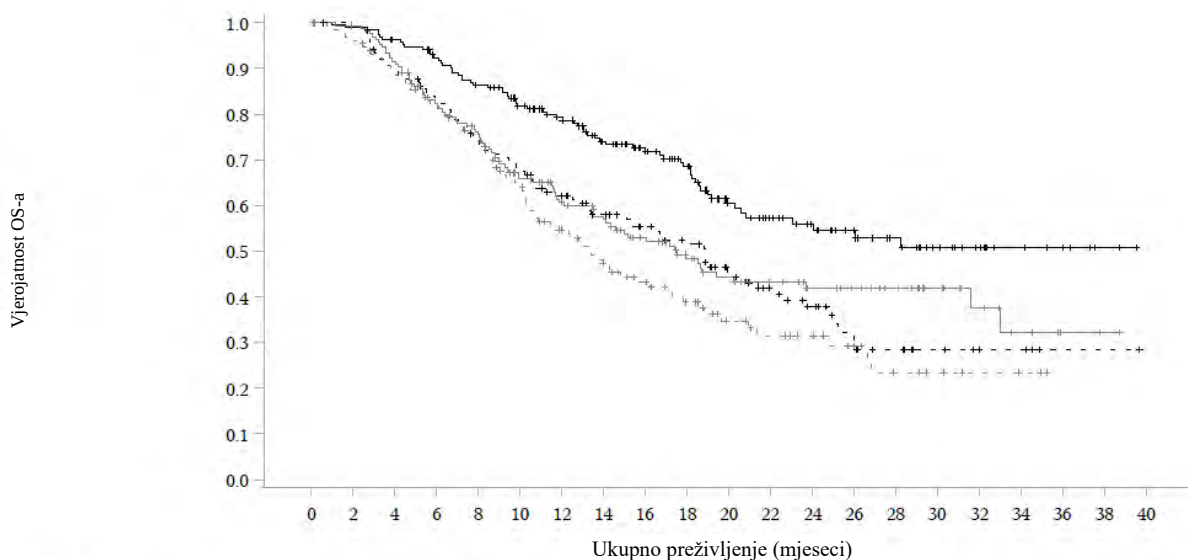
Br. pod rizikom

Avelumab+suportivna terapija: 350 342 318 296 269 245 214 183 162 141 102 86 69 52 38 26 19 12 7 3

Suportivna terapija: 350 335 304 271 239 200 163 141 117 95 77 63 53 42 32 21 13 7 2 1

— Avelumab+suportivna terapija — suportivna terapija

(A): Svi randomizirani bolesnici



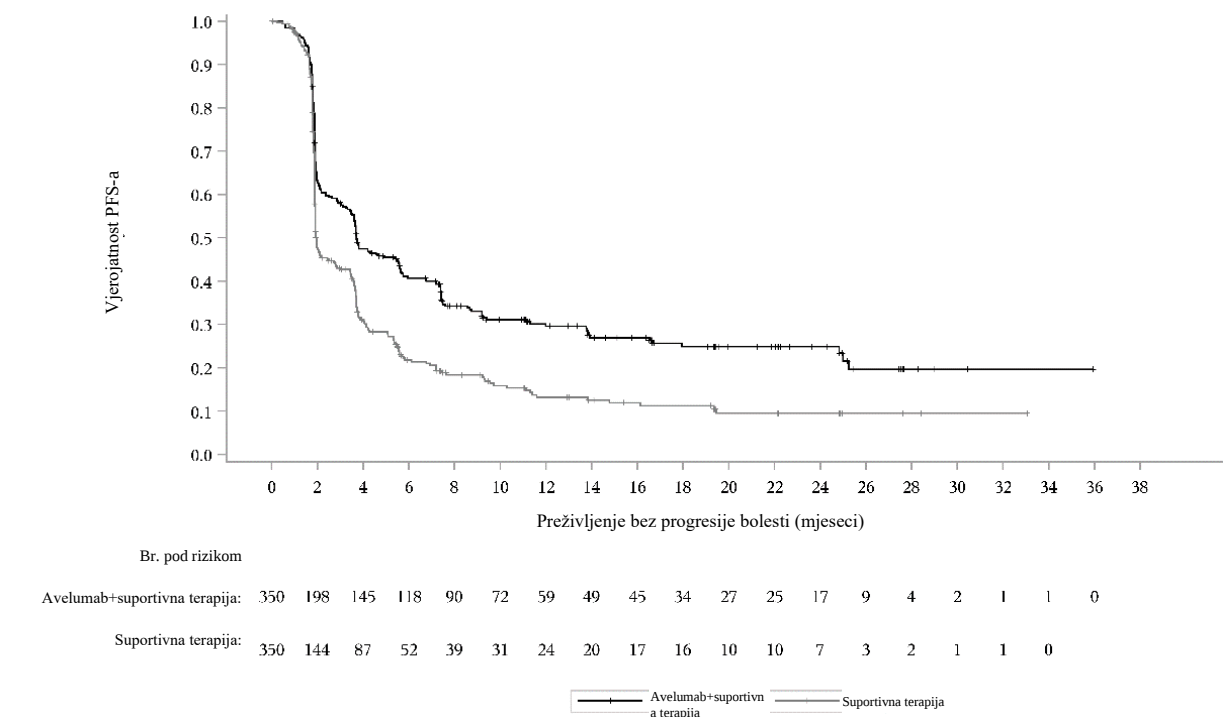
Br. pod rizikom

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

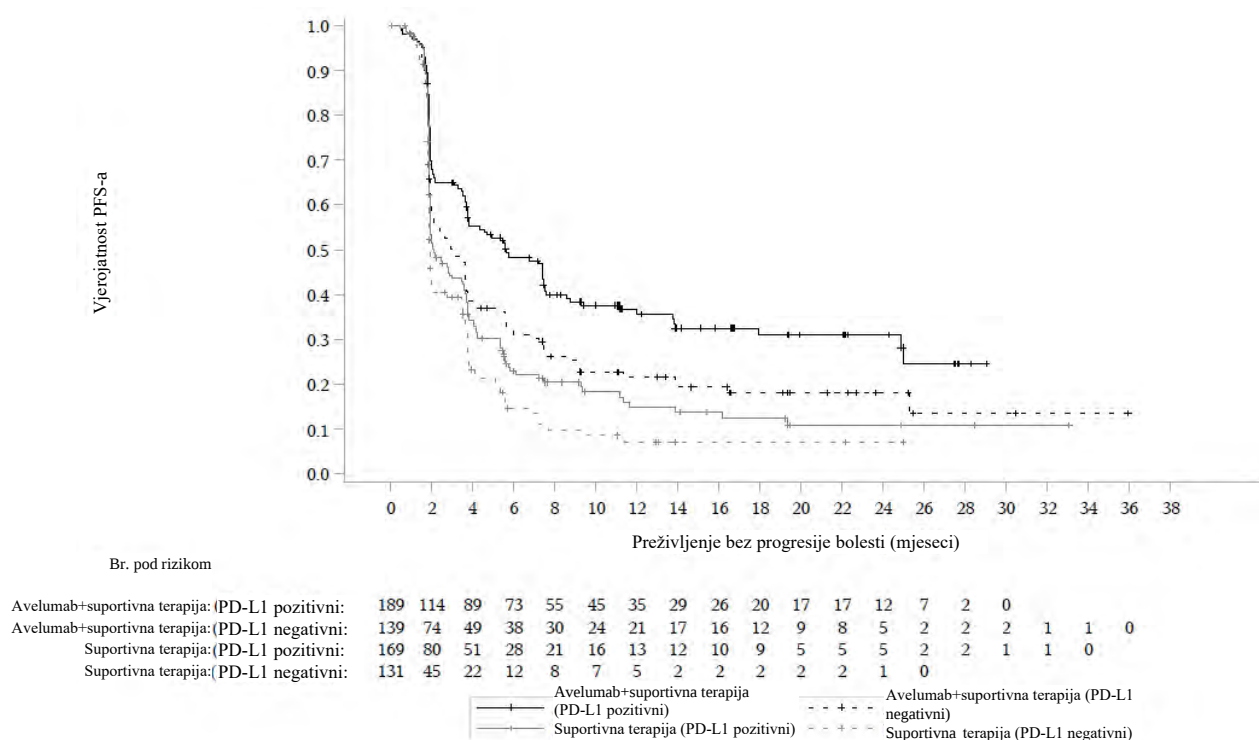
— Avelumab+suportivna terapija (PD-L1 pozitivni) — Avelumab+suportivna terapija (PD-L1 negativni)  
 - - - Suportivna terapija (PD-L1 pozitivni) - - - Suportivna terapija (PD-L1 negativni)

(B): Bolesnici prema ekspresiji PD-L1

**Slika 4: Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema ekspresiji PD-L1 na temelju procjene BICR-a (RECIST v1.1) (datum prestanka prikupljanja podataka: 21. listopada 2019.) - potpuni skup podataka za analizu**



(A): Svi randomizirani bolesnici



(B): Bolesnici prema ekspresiji PD-L1

### Karcinom bubrežnih stanica (ispitivanje B9991003)

Djelotvornost i sigurnost primjene avelumaba u kombinaciji s aksitinibom dokazana je u ispitivanju B9991003, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju avelumaba u kombinaciji s aksitinibom u 886 neliječenih bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom bubrežnih stanica sa svijetlostaničnom komponentom.

Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o skupini po prognostičkom riziku ili tumorskoj ekspresiji PD-L1 i morali su imati najmanje jednu mjerljivu leziju prema Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), verziji 1.1, a koja prethodno nije bila zračena. Bolesnici koji su prethodno primali sistemsku terapiju usmjerenu na uznapredovali ili metastatski karcinom bubrežnih stanica, bili liječeni sistemskom imunoterapijom s IL-2, IFN- $\alpha$ , protutijelima na PD-1, PD-L1 ili CTLA-4 ili imali aktivne metastaze na mozgu, aktivnu autoimunu bolest koja se mogla pogoršati zbog primanja imunostimulacijskih lijekova, druge zloćudne bolesti u anamnezi u prethodnih 5 godina ili su bili podvrgnuti transplantaciji organa, nisu bili pogodni za ispitivanje.

Randomizacija je bila stratificirana prema funkcionalnom statusu (engl. *Performance Status*, PS) Istočne kooperativne skupine za onkologiju (ECOG) (0 naspram 1) i regiji (Sjedinjene Američke Države naspram Kanade / zapadne Europe naspram ostatka svijeta). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u jednu od sljedećih terapijskih skupina:

- Avelumab u dozi od 10 mg/kg intravenskom infuzijom svaka 2 tjedna u kombinaciji s aksitinibom u dozi od 5 mg peroralno dvaput na dan (N = 442). U bolesnika koji su podnosili aksitinib u dozi od 5 mg dvaput na dan bez štetnih događaja 2. ili višeg stupnja tijekom 2 uzastopna tjedna, doza se mogla povisiti na 7 mg, a nakon toga na 10 mg dvaput na dan. Primjena aksitiniba mogla se odgoditi ili doza smanjiti na 3 mg dvaput na dan, a potom na 2 mg dvaput na dan zbog zbrinjavanja toksičnosti.
- Sunitinib u dozi od 50 mg peroralno jedanput na dan tijekom 4 tjedna, a zatim 2 tjedna bez lijeka (N = 444) sve do radiografske ili kliničke progresije ili neprihvatljive toksičnosti.

Liječenje avelumabom i aksitinibom nastavljeno je do progresije bolesti definirane kriterijima RECIST v1.1 prema procjeni BICR-a ili do neprihvatljive toksičnosti. Primjena avelumaba i aksitiniba bila je dopuštena i nakon progresije bolesti definirane kriterijima RECIST na temelju procjene koristi i rizika za pojedinog bolesnika te njegovog kliničkog stanja od strane ispitivača, uključujući funkcionalni status bolesnika, kliničke simptome, štetne događaje i laboratorijske podatke. Većina bolesnika (n = 160, 71,4 %) s progresivnom bolešću nastavila je liječenje s oba lijeka i nakon progresije. Procjena statusa tumora provedena je na početku, zatim 6 tjedana nakon randomizacije, nakon toga svakih 6 tjedana do 18 mjeseci nakon randomizacije te poslije toga svakih 12 tjedana sve do dokumentirane potvrde progresije bolesti od strane BICR-a.

Mjere primarnog ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), prema procjeni BICR-a na temelju kriterija RECIST, v1.1, i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) kod prve linije liječenja bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica koji imaju PD-L1-pozitivne tumore (razina ekspresije PD-L1  $\geq 1$  %). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su PFS prema procjeni BICR-a na temelju kriterija RECIST v1.1 i OS neovisno o ekspresiji PD-L1. Status PD-L1 bio je određen imunohistokemijski. Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su objektivni odgovor (engl. *objective response*, OR), vrijeme do odgovora (engl. *time to response*, TTR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR).

Značajke ispitivane populacije: medijan dobi od 61 godine (raspon: 27,0 – 88,0), 38 % bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starije, 75 % su bili muškarci, 75 % bijelci, a funkcionalni status prema ECOG-u bio je 0 (63 %) ili 1 (37 %).

Raspodjela bolesnika po rizičnim skupinama prema bazi podataka za metastatski karcinom bubrežnih stanica međunarodnog konzorcija (engl. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*, IMDC) bila je sljedeća: 21 % povoljno, 62 % srednje i 16 % loše. Raspodjela bolesnika po rizičnim skupinama prema Memorijalnom centru za rak Sloan–Kettering (engl. *Memorial Sloan–Kettering Cancer Center*, MSKCC) bila je sljedeća: 22 % povoljno, 65 % srednje i 11 % loše.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti prikazani su u tablici 9 i na slici 5 na temelju podataka od 28. siječnja 2019., što je bio datum prestanka prikupljanja podataka. Uz medijan praćenja OS-a od 19 mjeseci, podaci za OS nisu bili spremni za analizu, s 27 % smrtnih slučajeva. Opaženi omjer hazarda (HR) za OS iznosio je 0,80 (95 % CI: 0,616; 1,027) za avelumab u kombinaciji s aksitinibom u usporedbi sa sunitinibom.

**Tablica 9: Rezultati ispitivanja djelotvornosti u ispitivanju B9991003 u bolesnika neovisno o ekspresiji PD-L1**

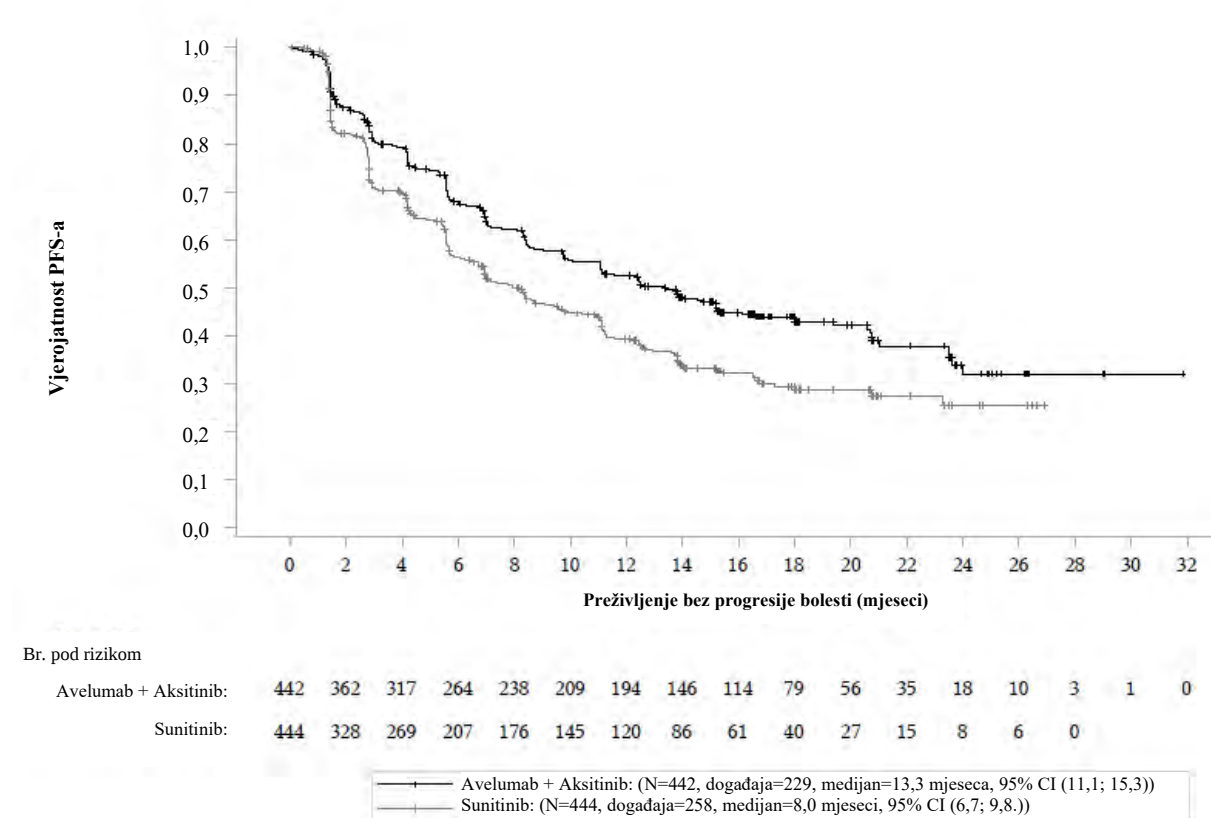
| <b>Mjere ishoda za djelotvornost<br/>(na temelju procjene BICR-a)</b> | <b>Avelumab plus<br/>aksitinib<br/>(N = 442)</b> | <b>Sunitinib<br/>(N = 444)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)</b>                      |                                                  |                                |
| dogadjaji (%)                                                         | 229 (52)                                         | 258 (58)                       |
| medijan u mjesecima (95% CI)                                          | 13,3 (11,1; 15,3)                                | 8,0 (6,7; 9,8)                 |
| omjer hazarda (95% CI)                                                | 0,69 (0,574; 0,825)                              |                                |
| p-vrijednost*                                                         | < 0,0001                                         |                                |
| 12-mjesečna stopa PFS-a prema K-M,<br>(95% CI)**                      | 52,4 % (47,4; 57,2)                              | 39,2 % (34,1; 44,2)            |
| 18-mjesečna stopa PFS-a prema K-M,<br>(95% CI)**                      | 43,9 % (38,8; 49,0)                              | 29,3 % (24,2; 34,6)            |
| <b>Stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR)</b>                    |                                                  |                                |
| stopa objektivnih odgovora (ORR) n (%)                                | 232 (52,5)                                       | 121 (27,3)                     |
| (95% CI)                                                              | 47,7; 57,2                                       | 23,2; 31,6                     |
| potpuni odgovor (CR) n (%)                                            | 17 (3,8)                                         | 9 (2,0)                        |
| djelomični odgovor (PR) n (%)                                         | 215 (48,6)                                       | 112 (25,2)                     |
| <b>Vrijeme do odgovora (TTR)</b>                                      |                                                  |                                |
| medijan, mjeseci (raspon)                                             | 2,7 (1,2; 20,7)                                  | 4,0 (1,2; 18,0)                |
| <b>Trajanje odgovora (DOR)</b>                                        |                                                  |                                |
| medijan, mjeseci (95% CI)                                             | 18,5 (17,8; NE)                                  | NE (16,4; NE)                  |

BICR: Zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo; CI: raspon pouzdanosti; K-M: Kaplan-Meier; NE: ne može se procijeniti

\* jednostrana p-vrijednost na temelju stratificiranog log-ranga

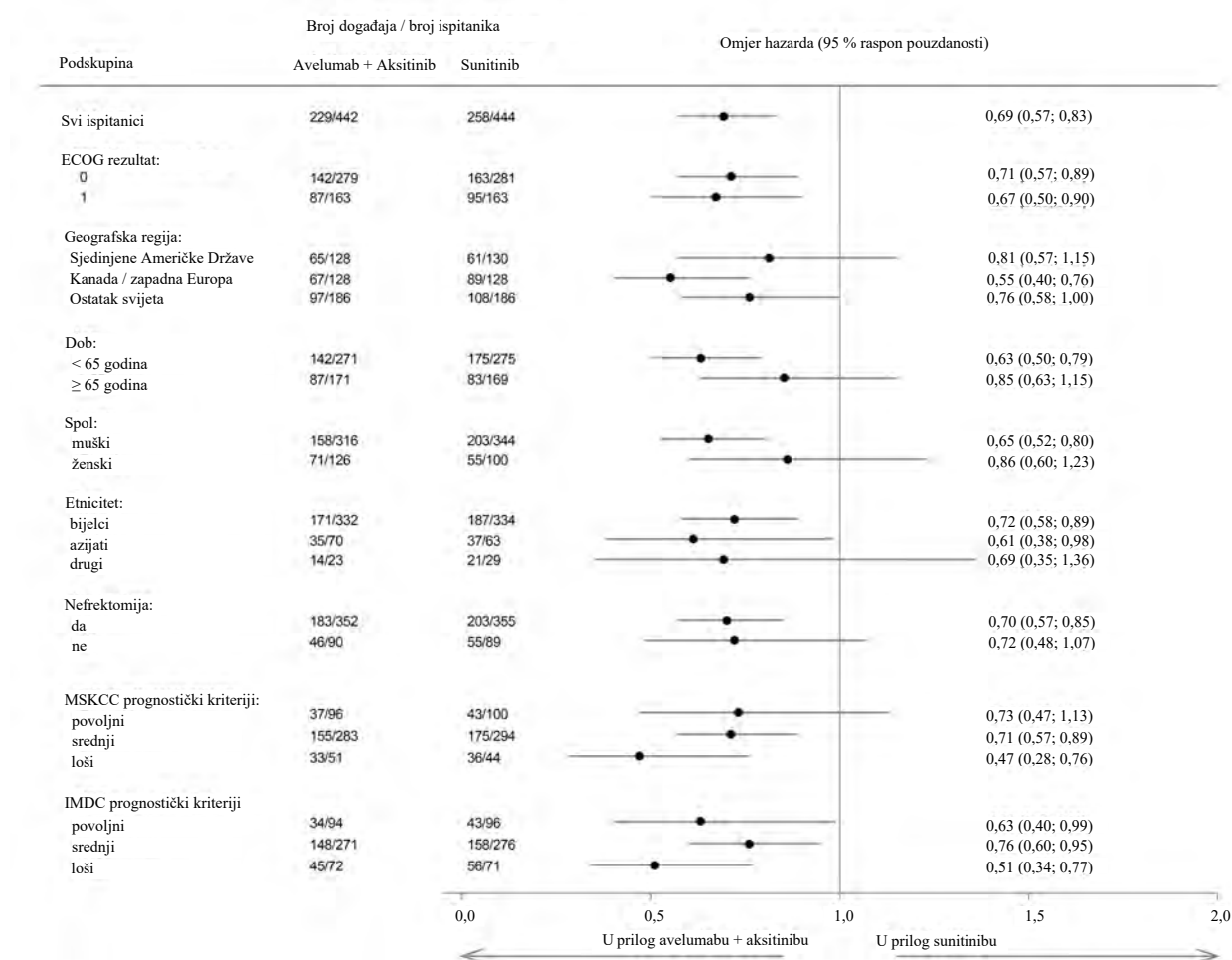
\*\* CI su dobiveni log-log transformacijom uz povratnu transformaciju u netransformiranu ljestvicu.

**Slika 5: Kaplan-Meierove procjene preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni BICR-a u bolesnika neovisno o ekspresiji PD-L1**



U unaprijed definiranim podskupinama opaženo je poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti.

**Slika 6: Grafikon raspona pouzdanosti za preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni BICR-a u bolesnika neovisno o ekspresiji PD-L1**



## Imunogenost

Prisutnost protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) nastalih tijekom liječenja otkrivena je u 8,5 % bolesnika s karcinomom Merkelovih stanica (ispitivanje EMR107000-003, 8,9 % u dijelu A i 8,2 % u dijelu B), 19 % bolesnika s urotelnim karcinomom (ispitivanje B9991001) i 16 % bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (ispitivanje B9991003). Većina protutijela na lijek bila je neutralizirajućeg karaktera. Nije opažen utjecaj protutijela na lijek ili neutralizirajućih protutijela na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost.

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanje MS100070-0306 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze I/II u svrhu procjene doze, sigurnosti i podnošljivosti, antitumorskog djelovanja, farmakokinetike i farmakodinamike avelumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina s refraktornim ili relapsnim solidnim tumorima, uključujući tumore središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) i limfome, a za koje nije dostupna standardna terapija ili bolesnik nije pogodan za postojeću terapiju.

U ispitivanje je uključen 21 pedijatrijski bolesnik u dobi u rasponu od 3 do 17 godina (11 bolesnika ≤ 12 godina i 10 bolesnika > 12 godina) koji je intravenski primao 10 mg/kg (N = 6) ili 20 mg/kg (N = 15) avelumaba svaka 2 tjedna do potvrđene progresije, smrti ili neprihvatljive toksičnosti.

Kategorije primarnih tumora bile su sarkomi mekih tkiva / kostiju (N = 12), maligniteti SŽS-a (N = 8) i karcinomi probavnog sustava (N = 1).

U ovom ispitivanju nije bilo potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) ili djelomičnog odgovora (engl. *partial response*, PR) procijenjenog prema RECIST 1.1.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bavencio u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje karcinoma Merkelovih stanica, urotelnog karcinoma i karcinoma bubrežnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika avelumaba u monoterapiji i avelumaba u kombinaciji s aksitinibom procijenjena je metodom populacijske farmakokinetike.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike avelumaba u monoterapiji i u kombinaciji s aksitinibom nije bilo očekivanih klinički značajnih razlika u izloženosti avelumabu kad se primjenjivao svaka 2 tjedna u dozi od 800 mg ili u dozi od 10 mg/kg.

### Distribucija

Očekuje se da će se avelumab distribuirati u sistemsku cirkulaciju i u manjoj mjeri u izvanstanični prostor. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 4,72 l.

Sukladno ograničenoj ekstravaskularnoj distribuciji, volumen distribucije avelumaba u stanju dinamičke ravnoteže je malen. Kao što se i očekuje za protutijelo, avelumab se ne veže specifično za proteine plazme.

### Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u 1629 bolesnika, vrijednost ukupnog sistemskog klirensa je 0,59 l/dan. U dopunskoj se analizi pronašlo da se sistemski klirens avelumaba smanjuje s vremenom: najveća srednja vrijednost maksimalnog smanjenja (% koeficijenta varijacije) od početne vrijednosti kod različitih vrsta tumora iznosila je približno 32,1 % (koeficijent varijacije 36,2 %).

Koncentracije avelumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su nakon približno 4 do 6 tjedana (2 do 3 ciklusa) ponavljane primjene doze od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, a sistemsko nakupljanje bilo je približno 1,25 puta.

Poluvijek eliminacije ( $t_{1/2}$ ) pri preporučenoj dozi iznosi 6,1 dan na temelju populacijske farmakokinetike.

### Linearnost/nelinearnost

Izloženost avelumabu povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 10 mg/kg do 20 mg/kg svaka 2 tjedna.

Kad se avelumab u dozi od 10 mg/kg primjenjivao u kombinaciji s aksitinibom u dozi od 5 mg, izloženost avelumabu i aksitinibu ostala je nepromijenjena u usporedbi s izloženošću pri primjeni u monoterapiji. U bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica nije bilo dokaza koji bi ukazivali na klinički važnu promjenu klirensa avelumaba tijekom vremena.

### Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da nema razlike u ukupnom sistemskom klirensu avelumaba na temelju dobi, spola, rase, PD-L1 statusa, tumorskog opterećenja, oštećenja funkcije bubrega i blagog ili umjerenog oštećenja funkcije jetre.

Ukupni sistemski klirens povećava se s tjelesnom težinom. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je približno ujednačena unutar širokog raspona tjelesne težine (od 30 do 204 kg) kod doziranja normaliziranog prema tjelesnoj težini.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu avelumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] od 60 do 89 ml/min, klirens kreatinina [engl. *Creatinine Clearance*, CrCL] prema Cockcroft-Gaultovoj formuli; n = 623), umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od 30 do 59 ml/min, n = 320) i bolesnika s normalnom (GFR  $\geq$  90 ml/min, n = 671) funkcijom bubrega.

Avelumab nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od 15 do 29 ml/min).

### Oštećenje funkcije jetre

Analizom populacijske farmakokinetike nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu avelumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin  $\leq$  GGN i AST > GGN ili bilirubin između 1 i 1,5 puta iznad GGN-a n = 217) i normalnom funkcijom jetre (bilirubin i AST  $\leq$  GGN, n = 1388). Oštećenje funkcije jetre bilo je definirano prema kriterijima jetrene disfunkcije Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI).

Avelumab nije ispitan u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin između 1,5 i 3 puta iznad GGN-a) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin > 3 puta iznad GGN-a).

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika avelumaba bila je procijenjena u 21 djeteta i adolescenta u dobi od 3 godine do 17 godina koji su u sklopu ispitivanja MS100070-0306 intravenski primali 10 mg/kg (N = 6) ili 20 mg/kg (N = 15) avelumaba svaka 2 tjedna do potvrđene progresije, smrti ili neprihvatljive toksičnosti.

Pedijatrijski farmakokinetički parametri i odgovarajući farmakokinetički profili za sve su bolesnike bili procijenjeni prema doziranju te stratificirani po tjelesnoj težini.

U pedijatrijskih bolesnika koji su primali 20 mg/kg avelumaba izloženost je bila slična ili veća od one u odraslih koji su primali 10 mg/kg ili 800 mg avelumaba. U pedijatrijskih bolesnika koji su primali 10 mg/kg avelumaba, izloženost je bila manja od one u odraslih.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna kojima su intravenski bile primijenjene doze od 20, 60 ili 140 mg/kg jedanput tjedno tijekom 1 mjeseca i 3 mjeseca, nakon čega je slijedilo 2-mjesečno razdoblje oporavka nakon 3-mjesečnog razdoblja doziranja. Bilo je opaženo perivaskularno nakupljanje mononukleara u obliku manžete u mozgu i leđnoj moždini majmuna liječenih avelumabom u dozi od  $\geq$  20 mg/kg tijekom 3 mjeseca. Iako nije bilo jasne povezanosti doze i odgovora, ne može se isključiti da je ovaj nalaz povezan s liječenjem avelumabom.

Nisu provedena reproduktivna ispitivanja avelumaba na životinjama. Smatra se da je put PD-1/PD-L1 uključen u održavanje tolerancije na fetus tijekom trajanja trudnoće. Na mišjim modelima trudnoće pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije ometa toleranciju na fetus i dovodi do povećanog gubitka fetusa. Ti rezultati ukazuju na mogući rizik od štetnog djelovanja na fetus ako se avelumab primjenjuje tijekom trudnoće, uključujući povećanje stope pobačaja ili mrtvorodenosti.

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenili kancerogeni potencijal ili genotoksičnost avelumaba.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s avelumabom. U 1-mjesečnom i 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u majmuna nije bilo primjetnih učinaka na ženske reproduktivne organe. Mnogi mužjaci majmuna u ovim ispitivanjima nisu bili spolno zreli pa se stoga ne mogu donijeti nikakvi jasni zaključci o učincima na muške reproduktivne organe.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)  
ledena acetatna kiselina  
polisorbat 20 (E432)  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon otvaranja

S mikrobiološkog gledišta lijek nakon otvaranja treba odmah razrijediti i primijeniti infuzijom.

Nakon pripreme infuzije

Dokazano je da je razrijeđena otopina u primjeni kemijski i fizikalno stabilna u sljedećim uvjetima:

| Priprema infuzije                                               | Čuvanje na temperaturi<br>od 2 °C do 8 °C<br>zaštićeno od svjetla | Čuvanje na temperaturi<br>od 20 °C do 25 °C<br>uz sobno osvjtljenje |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| otopina natrijevog klorida za infuziju<br>od 9 mg/ml (0,9 %)    | 96 sati                                                           | 72 sata                                                             |
| otopina natrijevog klorida za infuziju<br>od 4,5 mg/ml (0,45 %) | 24 sata                                                           | 24 sata                                                             |

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti infuzijom, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom od halobutilne gume i aluminijskim prstenom pokrivenim uklonjivim plastičnim zatvaračem.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bavencio je kompatibilan s infuzijskim vrećicama od polietilena, polipropilena i etilenvinilacetata, staklenim bocama, infuzijskim kompletima od poli(vinilklorida) i ugrađenim (*in-line*) filtrima s poli(etersulfonskim) membranama i veličinom pora od 0,2 mikrometra.

### Upute za rukovanje

Za pripremu otopine za infuziju potrebno je koristiti aseptičku tehniku.

- Bočicu je potrebno vizualno pregledati s obzirom na prisutnost čestica i promjenu boje. Bavencio je bistra, bezbojna do blago žuta otopina. Ako je otopina zamućena, promijenila boju ili sadrži čestice, bočicu treba baciti.
- Potrebno je upotrijebiti infuzijsku vrećicu odgovarajuće veličine (najbolje od 250 ml) koja sadrži otopinu natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu natrijevog klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %). Iz bočice (bočica) treba izvući potreban volumen lijeka Bavencio i dodati ga u infuzijsku vrećicu. Sve djelomično upotrijebljene ili prazne bočice treba baciti.
- Razrijeđenu otopinu treba promiješati laganim okretanjem vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.
- Otopinu treba pregledati kako bi se provjerilo je li bistra, bezbojna i da ne sadrži vidljive čestice. Razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju. Primijenite otopinu za infuziju kroz sterilni, nepirogeni filter s niskom sposobnošću vezanja proteina, veličine pora 0,2 mikrometra koji je ugrađen (*in-line*) ili pričvršćen (*add-on*) na liniju, kako je opisano u dijelu 4.2.

Nakon primjene lijeka Bavencio, liniju treba isprati otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom natrijevog klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %).

Ne zamrzavati ili tresti razrijeđenu otopinu. Ako su vrećice s razrijeđenom intravenskom otopinom bile u hladnjaku, omogućite im da prije primjene dosegnu sobnu temperaturu (od 20 °C do 25 °C) .

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1214/001

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. ožujka 2025.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A.     PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B.     UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C.     OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D.     UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Bavencio u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući i komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa jest povisiti svijest kod bolesnika o znakovima i simptomima koji su važni za rano prepoznavanje/identifikaciju imunosno posredovanih nuspojava i reakcija povezanih s infuzijom.

U svakoj državi članici u kojoj je Bavencio u prometu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati Bavencio, imaju pristup Kartici za bolesnika ili da istu dobiju.

**Kartica za bolesnika** sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Kratak uvod u Bavencio (avelumab) (indikacija i svrha ove kartice).
- Opis glavnih znakova i simptoma imunosno posredovanih nuspojava i reakcija povezanih s infuzijom i podsjetnik da je važno odmah obavijestiti liječnika koji ih liječi u slučaju pojave, trajanja ili pogoršanja simptoma.
- Poruka s upozorenjem za bolesnike da je važno odmah potražiti savjet liječnika u slučaju da razviju bilo koji od navedenih znakova i simptoma te da je važno ne pokušavati liječiti sami sebe.
- Podsjetnik da Karticu za bolesnika uvijek nose sa sobom i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima koji bi ih mogli liječiti.
- Kartica također treba imati prostor za unos podataka za kontakt liječnika koji je propisao Bavencio i uključivati poruku s upozorenjem za zdravstvene radnike koji u bilo kojem trenutku liječe bolesnika, uključujući hitne situacije, da bolesnik primjenjuje Bavencio.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
avelumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg avelumaba.  
Jedna bočica od 10 ml sadrži 200 mg avelumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: manitol, ledena acetatna kiselina, polisorbat 20, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
200 mg/10 ml  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Samo za jednokratnu primjenu.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1214/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA BOČICE</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA</b> |
|----------------------------------------------|

Bavencio 20 mg/ml sterilni koncentrat  
avelumab  
i.v. nakon razrjeđivanja

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

200 mg/10 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Bavencio 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju avelumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da karticu za bolesnika uvijek imate sa sobom dok traje liječenje.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bavencio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bavencio
3. Kako primjenjivati Bavencio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bavencio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Bavencio i za što se koristi

Bavencio sadrži djelatnu tvar avelumab, monoklonsko protutijelo (vrsta proteina) koje se veže za određenu ciljnu molekulu u tijelu pod nazivom PD-L1.

PD-L1 se nalazi na površini stanica nekih tumora i pomaže im da se zaštite od imunskog sustava (prirodne obrane tijela). Bavencio se veže za PD-L1 i blokira taj zaštitni učinak, što imunskom sustavu omogućuje da napada tumorske stanice.

Bavencio se primjenjuje u odraslih za liječenje:

- karcinoma Merkelovih stanica, **rijetke vrste raka kože**, nakon što je metastazirao (proširio se na druge dijelove tijela)
- uroelnog karcinoma, **raka koji nastaje u mokraćnom sustavu**, kad je uznapredovao ili metastazirao (proširio se izvan mokraćnog mjehura ili na druge dijelove tijela). Bavencio se primjenjuje kao terapija održavanja ako tumor nije nastavio rasti nakon primjene takozvane kemoterapije na bazi platine kao prve terapije
- karcinoma bubrežnih stanica, **vrste raka bubrega**, kad je uznapredovao (proširio se izvan bubrega ili na druge dijelove tijela).

Kod karcinoma bubrežnih stanica, Bavencio se primjenjuje u kombinaciji s aksitinibom.

Važno je da pročitate i uputu o lijeku za lijek koji sadrži aksitinib. Ako imate pitanja o aksitinibu, obratite se liječniku.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bavencio

##### Nemojte primjenjivati Bavencio

ako ste alergični na avelumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### Upozorenja i mjere opreza

Bavencio može uzrokovati ozbiljne nuspojave, koje ponekad mogu biti opasne za život i dovesti do smrti. Te se nuspojave mogu pojaviti bilo kada tijekom liječenja ili čak nakon što liječenje završi.

### Krvne pretrage i provjere tjelesne težine

Liječnik će provjeriti Vaše opće zdravlje prije i tijekom liječenja lijekom Bavencio.

Obavljat ćete krvne pretrage tijekom liječenja i liječnik će pratiti Vašu tjelesnu težinu prije i tijekom liječenja.

### Obratite se svom liječniku prije nego što primite Bavencio

Bavencio može uzrokovati nuspojave (pogledajte dio 4). Ako primijetite neki od ovih simptoma, morate **potražiti hitnu medicinsku pomoć**:

- reakcije povezane s infuzijom
- problemi zbog upale pluća (pneumonitisa)
- upala jetre (hepatitis) ili drugi problemi s jetrom
- upala crijeva (kolitis), proljev (vodenaste, rijetke ili mekane stolice) ili učestalija stolica nego obično
- upala gušterače (pankreatitis)
- upala srčanog mišića (miokarditis)
- problemi sa žlijezdama koje stvaraju hormone (štitna žlijezda, nadbubrežna žlijezda i hipofiza) koji mogu utjecati na rad tih žlijezda
- šećerna bolest tipa 1, uključujući ozbiljan, katkad životno ugrožavajući problem izazvan povećanom kiselošću krvi koja je uzrokovana šećernom bolešću (dijabetička ketoacidoza)
- problemi s bubrežima
- upala mišića (miozitis i reumatska polimialgija)
- problemi zbog upale pluća, kože, očiju i/ili limfnih čvorova (sarkoidoza)
- upala i stvaranje ožiljaka unutar žučnih vodova (skleroizirajući kolangitis)
- upala zglobova (artritis)
- upala žlijezda koje izlučuju tekućinu koja vlaži sluznice u tijelu (Sjögrenov sindrom)
- upala želuca (gastritis)
- bolest koja može uzrokovati slabost mišića (miastenija gravis, miastenični sindrom).

Možete istodobno imati više od jedne nuspojave, kao što su upala mišića (miozitis), upala srčanog mišića (miokarditis) i bolest koja može uzrokovati slabost mišića (miastenija gravis).

Ako osjetite bilo koje od ovih simptoma dok uzimate Bavencio, **ne** pokušavajte ih sami liječiti drugim lijekovima. Liječnik Vam može:

- dati druge lijekove kako bi se spriječile komplikacije i ublažili simptomi
- odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka Bavencio
- potpuno prekinuti liječenje lijekom Bavencio.

### Provjerite s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite Bavencio ako

- imate autoimunu bolest (stanje u kojem tijelo napada vlastite stanice)
- imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA)
- imate ili ste ikad imali kroničnu virusnu infekciju jetre, uključujući hepatitis B (HBV) ili hepatitis C (HCV)
- primite lijekove za potiskivanje aktivnosti imunosnog sustava
- imate presađen organ.

Bavencio djeluje na Vaš imunosni sustav i može uzrokovati upalu u određenim dijelovima tijela. Rizik od pojave tih nuspojava može biti povećan ako već imate autoimunu bolest (bolest u kojoj tijelo napada vlastite stanice). Također može doći do čestog razbuktavanja autoimune bolesti, koje u većini slučajeva bude blago.

### **Djeca i adolescenti**

Bavencio nije ispitan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se Bavencio ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Bavencio**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća**

Bavencio može naštetiti Vašem nerođenom djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste trudni, ne smijete primati Bavencio osim ako to liječnik nije posebno preporučio.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječite lijekom Bavencio i tijekom najmanje 1 mjeseca nakon zadnje doze.

### **Dojenje**

Ako dojite, obavijestite liječnika.

**Nemojte** dojit dok primete Bavencio i tijekom najmanje 1 mjeseca nakon zadnje doze.

Nije poznato prelazi li Bavencio u majčino mlijeko. Rizik za dojenče ne može se isključiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

**Nemojte** upravljati vozilima ili raditi sa strojevima nakon što ste primili Bavencio ako se ne osjećate dovoljno dobro. Umor je vrlo česta nuspojava lijeka Bavencio i može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Bavencio sadrži malu količinu natrija**

Bavencio sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 200 mg, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

### **Bavencio sadrži polisorbata**

Bavencio sadrži 5 mg polisorbata 20 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

### **Kartica za bolesnika**

Važne informacije iz ove upute o lijeku mogu se pronaći u kartici za bolesnika koju Vam je dao liječnik. Važno je da čuvate tu karticu za bolesnika i pokažete je svom partneru ili njegovateljima.

## **3. Kako primjenjivati Bavencio**

Bavencio ćete primati u bolnici ili klinici, pod nadzorom iskusnog liječnika.

### **Koliko lijeka Bavencio ćete primiti**

Preporučena doza avelumaba je 800 mg svaka 2 tjedna. Vaš će liječnik odlučiti koliko puta trebate primiti terapiju.

### **Kako ćete primati Bavencio**

Bavencio ćete primati kao infuziju (kap po kap [drip]) u venu (intravenski) u trajanju od 1 sata. Bavencio će se prije primjene dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijevog klorida.

### **Prije nego što primite Bavencio**

Prije nego što dobijete lijek Bavencio, pri najmanje prva 4 puta primjene dobit ćete paracetamol i antihistaminik koji će pomoći spriječiti moguće nuspojave povezane s infuzijom. Ovisno o odgovoru Vašeg tijela na liječenje, liječnik može odlučiti da Vam nastavi davati ove lijekove svaki put prije nego što primite Bavencio.

### **Ako propustite dozu lijeka Bavencio**

Jako je važno da se pridržavate dogovorenog rasporeda primanja lijeka Bavencio. Ako propustite termin, upitajte liječnika kada možete dogovoriti primjenu sljedeće doze.

### **Ako prestanete primati Bavencio**

**Nemojte** prestati s liječenjem lijekom Bavencio osim ako o tome niste razgovarali s liječnikom. S prestankom liječenja mogu prestati učinci lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke nuspojave mogu nastati tjednima ili mjesecima nakon zadnje doze.

Bavencio djeluje na Vaš imunski sustav i može uzrokovati upalu u raznim dijelovima tijela (pogledajte dio 2.). Upala može ozbiljno naškoditi Vašem tijelu, a neka upalna stanja mogu dovesti do smrti te zahtijevati liječenje ili obustavu primjene lijeka Bavencio.

**Potražite hitnu medicinsku pomoć ako dobijete upalu u bilo kojem dijelu tijela** ili ako imate bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma ili ako se oni pogoršavaju.

- Znakovi reakcije povezane s infuzijom kao što su **nedostatak zraka ili piskanje pri disanju, zimica ili drhtavica, izdignuti osip ili koprivnjača, navale crvenila, nizak krvni tlak** (omaglica, umor, mučnina), **vrućica, bol u leđima i bol u trbuhu**. Ovo je vrlo često.
- Znakovi upale žlijezda koje stvaraju hormone (što može utjecati na rad žlijezda) mogu uključivati **izrazito jak umor, ubrzane otkucaje srca, pojačano znojenje, promjene raspoloženja ili ponašanja**, kao što su razdražljivost ili zaboravljivost, **osjećaj hladnoće, vrlo nizak krvni tlak** (nesvjestica, omaglica, umor, mučnina), **promjenu tjelesne težine ili glavobolju**. Ovo je vrlo često kod upale štitne žlijezde, često kod upale nadbubrežne žlijezde i manje često kod upale hipofize.
- Znakovi upale pluća (pneumonitis) mogu biti **otežano disanje ili kašalj**. Ovo je često.
- Znakovi upale crijeva (kolitis) mogu uključivati **proljev** (mekane stolice) ili **učestalije stolice nego obično, krv u stolici ili tamne, katranaste, ljepljive stolice ili jaku bol ili osjetljivost u trbuhu (abdomenu)**. Ovo je često.
- Znakovi problema s jetrom, uključujući upalu jetre (hepatitis), mogu uključivati **žutu boju kože** (žuticu) ili **bjeloočnica, jaku mučninu ili povraćanje, bol na desnoj strani trbuha** (abdomena), **omamljenost, tamnu boju mokraće** (boje čaja), **krvarenje ili veću sklonost modricama nego obično, manji osjećaj gladi nego obično, umor ili poremećene nalaze testova jetrene funkcije**. Ovo je često.
- Znakovi upale gušterače (pankreatitis) mogu uključivati **bol u trbuhu, mučninu i povraćanje**. Ovo je manje često.
- Znakovi upale srčanog mišića (miokarditisa) mogu uključivati **otežano disanje, omaglicu ili nesvjesticu, vrućicu, bol u prsnom košu ili stezanje u prsnom košu ili simptome slične gripi**. Ovo je manje često.
- Znakovi šećerne bolesti tipa 1, uključujući znakove dijabetičke ketoacidoze, mogu uključivati **pojačan osjećaj gladi ili žeđi, češću potrebu za mokrenjem, gubitak tjelesne težine i osjećaj umora ili nemogućnost jasnog razmišljanja, zadah slatkastog ili voćnog mirisa, da se osjećate loše ili jeste loše, bol u trbuhu i duboko ili ubrzano disanje**. Ovo je manje često.

- Znakovi upale bubrega mogu uključivati **abnormalne nalaze pretraga funkcije bubrega, slabije mokrenje nego obično, krv u mokraći ili oticanje gležnjeva**. Ovo je manje često.
- Znakovi upale mišića kao što su miozitis, koji može uključivati **bol ili slabost mišića**, i reumatska polimialgija, koja može uključivati **bol ili ukočenost mišića**. Dok je za miozitis učestalost „manje često”, za reumatsku polimialgiju učestalost nije poznata.
- Znakovi upale povezane s **nakupljanjem upalnih stanica** u raznim organima i tkivima, najčešće u plućima (sarkoidoza). Ovo je rijetko.
- Znakovi upale zglobova (artritis), koji mogu uključivati **bol, ukočenost i oticanje zglobova**. Ovo je rijetko.
- Znakovi upale žlijezda koje izlučuju **tekućinu koja vlaži sluznice**, kao što su suze i slina, koji mogu uključivati **suhe oči i suha usta** (Sjögrenov sindrom). Ovo je rijetko.
- Znakovi upale i stvaranja ožiljaka unutar žučnih vodova, koji mogu uključivati **bol u gornjem desnom dijelu trbuha, oticanje jetre ili slezene, umor, svrbež ili žutu boju kože ili bjeloočnica** (sklerozirajući kolangitis). Učestalost nije poznata.
- Nizak broj neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija. Učestalost nije poznata.
- Znakovi upale želuca (gastritis), što može uključivati **bol ili osjetljivost u želucu/trbuhu, mučninu ili povraćanje**. Učestalost nije poznata.

**Nemojte pokušavati sami sebe liječiti drugim lijekovima.**

### **Druge nuspojave**

Neke nuspojave ne moraju imati simptome i mogu se otkriti samo krvnim pretragama.

U kliničkim ispitivanjima u kojima se avelumab primjenjivao sam zabilježene su sljedeće nuspojave:

#### **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica
- mučnina, mekane stolice, zatvor, povraćanje
- bol u trbuhu, bol u leđima, bol u zglobovima
- kašalj, nedostatak zraka
- osjećaj umora ili slabosti
- vrućica
- oticanje ruku, stopala ili nogu
- gubitak na tjelesnoj težini, smanjen osjećaj gladi

#### **Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfocita)
- smanjen broj krvnih pločica u krvi
- povišenja krvnog tlaka
- niska razina natrija
- glavobolja, omaglica
- osjećaj hladnoće
- suhoća usta
- povišeni jetreni enzimi u krvi
- povišeni enzimi gušterače u krvi

- kožni osip, svrbež
- bol u mišićima
- bolest nalik gripi (uključuje osjećaj vrućice, bolnost mišića)
- utrnulost, trnci, slabost, osjećaj pečenja u rukama i nogama

**Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- crvenilo kože
- začepljenje crijeva
- crvene, ljuskave mrlje na koži koje svrbe, suha koža
- sniženja krvnog tlaka
- povišeni mišićni enzimi u krvi
- povećanje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- upala zglobova (reumatoidni artritis)
- miastenija gravis, miastenični sindrom, bolest koja može uzrokovati slabost mišića

**Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)**

- Upala mjehura. Znakovi i simptomi mogu uključivati često i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima avelumaba u kombinaciji s aksitinibom:

**Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- mekane stolice, mučnina, zatvor, povraćanje
- povišenja krvnog tlaka
- osjećaj umora ili slabosti
- promuklost, kašalj, nedostatak zraka
- smanjen osjećaj gladi, gubitak na tjelesnoj težini
- glavobolja, omaglica
- bol u zglobovima, bol u leđima, bol u trbuhu, bol u mišićima
- povišeni jetreni enzimi u krvi
- osjećaj hladnoće
- kožni osip, svrbež
- vrućica

**Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- crvene, ljuskave mrlje na koži koje svrbe, osip nalik aknama
- oticanje ruku, stopala ili nogu
- suhoća usta
- povišeni enzimi gušterače u krvi
- smanjena bubrežna funkcija
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica
- sniženja krvnog tlaka
- povišena glukoza u krvi
- bolest nalik gripi (uključuje osjećaj vrućice, bolnost mišića)
- povišeni mišićni enzimi u krvi
- sniženje broja krvnih pločica u krvi
- utrnulost, trnci, slabost, osjećaj pečenja u rukama i nogama
- crvenilo kože

**Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- smanjenje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfocita)
- povećanje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofila)
- začepljenje crijeva
- miastenija gravis, miastenični sindrom, bolest koja može uzrokovati slabost mišića

Sljedeće nuspojave zabilježene su uz druge slične lijekove:

- nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače)
- celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Bavencio**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte čuvati neprimijenjeni dio koncentrata ili razrijeđene infuzijske otopine za ponovnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Bavencio sadrži**

Djelatna tvar je avelumab.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 200 mg avelumaba. Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg avelumaba.

Drugi sastojci su manitol (E421), ledena acetatna kiselina, polisorbat 20 (E432) (pogledajte dio 2. „Bavencio sadrži polisorbat”), natrijev hidroksid, voda za injekcije (pogledajte dio 2. „Bavencio sadrži malu količinu natrija”).

### **Kako Bavencio izgleda i sadržaj pakiranja**

Bavencio je bistar, bezbojan do blago žut koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Veličina pakiranja je 1 staklena bočica po kutiji.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

**Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

-----

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za rukovanje**Priprema i primjena

Za pripremu otopine za infuziju potrebno je koristiti aseptičku tehniku.

- Bočicu je potrebno vizualno pregledati s obzirom na prisutnost čestica i promjenu boje. Bavencio je bistra, bezbojna do blago žuta otopina. Ako je otopina zamućena, promijenila boju ili sadrži čestice, bočicu treba baciti.
- Potrebno je upotrijebiti infuzijsku vrećicu odgovarajuće veličine (najbolje od 250 ml) koja sadrži otopinu natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu natrijevog klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %). Iz bočice (bočica) treba izvući potreban volumen lijeka Bavencio i dodati ga u infuzijsku vrećicu. Sve djelomično upotrijebljene ili prazne bočice treba baciti.
- Razrijeđenu otopinu treba promiješati laganim okretanjem vrećice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.
- Otopinu treba pregledati kako bi se provjerilo je li bistra, bezbojna i da ne sadrži vidljive čestice. Razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju. Primijenite infuziju kroz sterilni, nepirogeni filter s niskom sposobnošću vezanja proteina, veličine pora 0,2 mikrometra koji je ugrađen ili pričvršćen na liniju.

Nakon primjene lijeka Bavencio, liniju treba isprati otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom natrijevog klorida za infuziju od 4,5 mg/ml (0,45 %).

Ne zamrzavati ili tresti razrijeđenu otopinu. Ako su vrećice s razrijeđenom intravenskom otopinom bile u hladnjaku, omogućite im da prije primjene dosegnu sobnu temperaturu (od 20 °C do 25 °C) .

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.