

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bavencio 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato ml yra 20 mg avelumabo.

Viename 10 ml flakone yra 200 mg avelumabo.

Avelumabas yra žmogaus monokloninis IgG1 antikūnas, nukreiptas prieš imunomoduliuojantį ląstelių paviršiuje esantį baltymo ligandą PD-L1, gaminamas kinų žiurkėno kiaušidžių ląstelėse naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas. Tirpalo pH yra 5-5,6, osmolališkumas 285-350 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bavencio skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems metastazine Merkel ląstelių karcinoma (MLK), gydyti monoterapija.

Bavencio monoterapija skirta lokaliai progresavusia arba metastazavusia urotelio karcinoma (UK) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems nenustatyta progresavimo po chemoterapijos, kurios pagrindas platina, pirmaeiliam palaikomajam gydymui.

Bavencio derinyje su aksitinibu skirtas suaugusių pacientų, sergančių pažengusia inkstų ląstelių karcinoma (ILK), pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti vėžio gydymo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Rekomenduojama Bavencio dozė monoterapijai yra 800 mg, kas 2 savaites sulašinama į veną per 60 minučių.

Bavencio reikia toliau vartoti pagal rekomenduojamą grafiką iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Rekomenduojama Bavencio dozė derinyje su aksitinibu yra 800 mg, kas 2 savaites sulašinama į veną per 60 minučių, ir 5 mg aksitinibo, vartojamo per burną du kartus per parą (su 12 h pertrauka) su maistu arba be jo iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Informacija apie aksitinibo dozavimą pateikiama aksitinibo vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Premedikacija

Prieš pirmąsias 4 Bavencio infuzijas pacientams reikia paskirti antihistamininį vaistinį preparatą ir paracetamolį. Jeigu baigus ketvirtąją infuziją nėra pasireiškusi su infuzija susijusi reakcija, premedikacija prieš kitas dozes skiriama gydytojo nuožiūra.

Gydymo koregavimas

Dozės didinti arba mažinti nerekomenduojama. Remiantis individualiu saugumu ir toleravimu, gali reikėti atidėti arba nutraukti vartojimą; žr. 1 lentelę.

Išsamios rekomendacijos, kaip gydyti imuninės kilmės nepageidaujamas reakcijas, pateikiamos 4.4 skyriuje.

1 lentelė. Gydymo Bavencio atidėjimo arba nutraukimo rekomendacijos

Su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Gydymo koregavimas
Su infuzija susijusios reakcijos	1 laipsnio su infuzija susijusi reakcija	Infuziją sulėtinti 50 %.
	2 laipsnio su infuzija susijusi reakcija	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio; tada infuziją atlikti 50 % lėčiau
	3 laipsnio arba 4 laipsnio su infuzija susijusi reakcija	Nutraukti visam laikui
Pneumonitas	2 laipsnio pneumonitas	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio
	3 laipsnio arba 4 laipsnio pneumonitas arba pasikartojęs 2 laipsnio pneumonitas	Nutraukti visam laikui
Hepatitis Apie derinyje su aksitinibu skiriamą Bavencio žr. toliau	Aspartataminotransferazės (AST) arba alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas yra 3-5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (VNR) arba bendras bilirubino kiekis yra 1,5-3 kartus didesnis už VNR	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio
	AST arba ALT aktyvumas yra 5 kartus didesnis už VNR arba bendras bilirubino kiekis yra 3 kartus didesnis už VNR	Nutraukti visam laikui
Kolitas	2 laipsnio arba 3 laipsnio kolitas arba viduriavimas	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio
	4 laipsnio kolitas ar viduriavimas arba pasikartojęs 3 laipsnio kolitas	Nutraukti visam laikui
Pankreatitas	Įtariamasis pankreatitas	Atidėti
	Patvirtintas pankreatitas	Nutraukti visam laikui
Miokarditas	Įtariamasis miokarditas	Atidėti
	Patvirtintas miokarditas	Nutraukti visam laikui
Endokrinopatijos (hipotirodizmas, hipertirodizmas, antinksčių nepakankamumas, hiperglikemija)	3 laipsnio arba 4 laipsnio endokrinopatijos	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio
Nefritas ir inkstų disfunkcija	Kreatinino kiekis serume yra 1,5-6 kartus didesnis už VNR	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio
	Kreatinino kiekis serume yra daugiau kaip 6 kartus didesnis už VNR	Nutraukti visam laikui

Su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija	Sunkumas*	Gydymo koregavimas
Odos reakcijos	3 laipsnio išbėrimas	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio
	4 laipsnio arba pasikartojęs 3 laipsnio išbėrimas arba patvirtintas Stivenso-Džonsono (angl. <i>Stevens-Johnson</i>) sindromas (SDS) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Nutraukti visam laikui
Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos (įskaitant kitas kliniškai svarbias imuninės kilmės nepageidaujamas reakcijas, išvardytas skyriuje „Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos“ (žr. 4.4 skyrių))	Jeigu pasireiškė bet kuri iš toliau nurodytų būklių: 2 laipsnio arba 3 laipsnio imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos klinikiniai požymiai arba simptomai, neaprašyti anksčiau	Atidėti, kol nepageidaujamos reakcijos vėl taps 0-1 laipsnio
	Jeigu pasireiškė bet kuri iš toliau nurodytų būklių: - gyvybei pavojinga arba 4 laipsnio nepageidaujama reakcija (neskaitant endokrinopatijų, kontroliuojamų pakeičiamąja hormonų terapija); - pasikartojusi 3 laipsnio imuninės kilmės nepageidaujama reakcija; - poreikis ilgiau nei 12 savaičių vartoti po 10 mg per parą arba daugiau prednizono arba ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę; - pastovios 2 laipsnio arba 3 laipsnio imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos, truncančios 12 savaičių arba ilgiau	Nutraukti visam laikui

* Toksinis poveikis buvo vertinamas pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologinių kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.03) 4.0 versiją.

Gydymo koregavimas, kai Bavencio vartojamas derinyje su aksitinibu

Jeigu ALT arba AST aktyvumas ≥ 3 kartus už VNR, bet < 5 kartus už VNR arba bendras bilirubino kiekis $\geq 1,5$ karto už VNR, bet < 3 kartus už VNR, Bavencio ir aksitinibo vartojimą reikia atidėti, kol šios nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki 0-1 laipsnio. Jeigu reakcijos tęsiasi (ilgiau nei 5 paras), reikia apsvarstyti gydymo kortikosteroidais kartu su prednizonu arba lygiaverčiu preparatu galimybę palaipsniui mažinant dozes. Būklei atsistačius reikia apsvarstyti gydymo Bavencio arba aksitinibo atnaujinimą arba nuoseklų abiejų vaistinių preparatų (Bavencio ir aksitinibo) vartojimo atnaujinimo galimybę. Remiantis aksitinibo informaciniais dokumentais reikia apsvarstyti, ar reikia mažinti dozę, jeigu atnaujinamas gydymas aksitinibu.

Jeigu ALT arba AST ≥ 5 kartus už VNR arba > 3 kartus už VNR ir tuo pat metu bendras bilirubino kiekis ≥ 2 kartus už VNR arba bendras bilirubino kiekis ≥ 3 kartus už VNR, reikia visam laikui nutraukti Bavencio ir aksitinibo vartojimą bei apsvarstyti gydymo kortikosteroidais galimybę.

Aksitinibo dozės koregavimo patarimai skiriant kartu su Bavencio

Bavencio skiriant derinyje su aksitinibu, rekomenduojamą aksitinibo dozių koregavimą žr. aksitinibo vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie dozavimo rekomendacijas pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nepakanka.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie dozavimo rekomendacijas pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka.

Vaikų populiacija

Bavencio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi Bavencio duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Bavencio skirtas tik lašinti į veną infuzija. Negalima leisti į veną greita srove arba smūgine (*bolus*) injekcija.

Bavencio reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Jis sulašinamas per 60 minučių infuzija į veną, naudojant sterilų, nepirogenišką, mažai su baltymais besijungiantį 0,2 mikrometro įtaisytą arba pritvirtinamą filtrą.

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Gauta pranešimų apie pacientams, vartojantiems avelumabo, pasireiškusias su infuzija susijusias reakcijas, kurios gali būti sunkios (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų, įskaitant karščiavimą, šaltkrėtį, paraudimą, hipotenziją, dusulį, švokštimą, nugaros skausmą, pilvo skausmą ir dilgėlinę.

Pasireiškus 3 laipsnio arba 4 laipsnio su infuzija susijusioms reakcijoms, reikia sustabdyti infuziją ir visam laikui nutraukti avelumabo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Pasireiškus 1 laipsnio su infuzija susijusioms reakcijoms, atliekamą infuziją reikia 50 % sulėtinti. Pacientams, kuriems pasireiškė 2 laipsnio su infuzija susijusios reakcijos, infuziją reikia laikinai nutraukti, kol reakcijos taps 1 laipsnio arba išnyks, tada infuziją atlikti 50 % lėčiau (žr. 4.2 skyrių).

1 laipsnio arba 2 laipsnio su infuzija susijusios reakcijos pasikartojimo atveju pacientui galima toliau skirti avelumabą atidžiai stebint, tinkamai pakoregavus infuzijos greitį ir paskyrus premedikaciją paracetamoliu arba antihistamininiu vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių).

Avelumabo monoterapijos atveju 24,6 % (513 iš 2 082) pacientų pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų. Iš jų 97,7 % (501 iš 513) pacientų pirmoji su infuzija susijusi reakcija pasireiškė per pirmąsias 4 infuzijas, 2,7 % (14 iš 513) iš šių reakcijų buvo ≥ 3 laipsnio. Likusiems 2,3 % (12 iš 513) pacientų su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė po pirmųjų 4 infuzijų, o 91,7 % (11 iš 12) reakcijų buvo 1 laipsnio arba 2 laipsnio.

Imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos

Daugiausiai imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų vartojant avelumabą išnyko ir buvo išgydomos, laikinai arba visam laikui nutraukus gydymą avelumabu, skiriant kortikosteroidų ir (arba) palaikomąją terapiją.

Įtariant imuninės kilmės nepageidaujamą reakciją, jas reikia tinkamai įvertinti, kad būtų patvirtinta etiologija arba atmestos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia atidėti gydymą avelumabu ir skirti kortikosteroidų. Jeigu nepageidaujamai reakcijai gydyti vartojama kortikosteroidų, būklei gerėjant, reikia mažiausiai 1 mėnesį palaipsniui mažinti dozę.

Pacientams, kuriems imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų nepavyko kontroliuoti vartojant kortikosteroidų, gali reikėti skirti kitų sisteminių imunosupresantų.

Stebėsenos tyrimų duomenys rodo, kad po gydymo imuninių kontrolinių taškų inhibitoriumi pacientams, kuriems jau nustatyta autoimuninė liga (AIL), imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų rizika gali būti padidėjusi, palyginti su rizika pacientams, nesergantiems AIL. Taip pat nustatyti dažni gretutinės AIL paūmėjimai, tačiau daugumoje atvejų jie buvo lengvi ir suvaldomi.

Imuninės kilmės pneumonitas

Pacientams, gydytiems avelumabu, pasireiškė imuninės kilmės pneumonitas. Pranešta apie vieną avelumabo vartojusio paciento mirtimi pasibaigusį atvejį (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia imuninės kilmės pneumonito požymių bei simptomų, ir atmesti kitas priežastis, kurios nesietinos su imuninės kilmės pneumonitu. Įtariamą pneumonitą reikia patvirtinti radiologiniu vaizdiniu tyrimu.

Esant ≥ 2 laipsnio reiškiniams reikia skirti kortikosteroidų (pradinę nuo 1 iki 2 mg/kg per parą prednizono dozę arba ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę, po to kortikosteroidų dozės palaipsniui mažinamos).

Esant 2 laipsnio imuninės kilmės pneumonitui, gydymą avelumabu reikia atidėti, kol pneumonitas praeis, o esant 3 laipsnio, 4 laipsnio arba pasikartojusiam 2 laipsnio imuninės kilmės pneumonitui, gydymą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės kilmės hepatitas

Pacientams, gydytiems avelumabu, pasireiškė imuninės kilmės hepatitas. Pranešta apie du avelumabo vartojusių pacientų mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsirado kepenų funkcijos pakitimų ir imuninės kilmės hepatito simptomų, ir atmesti kitas priežastis, kurios nesietinos su imuninės kilmės hepatitu.

Esant ≥ 2 laipsnio reiškiniams reikia skirti kortikosteroidų (pradinę nuo 1 iki 2 mg/kg per parą prednizono dozę arba ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę, po to kortikosteroidų dozės palaipsniui mažinamos).

Esant 2 laipsnio imuninės kilmės hepatitui, gydymą avelumabu reikia atidėti, kol hepatitas praeis, o esant 3 laipsnio arba 4 laipsnio imuninės kilmės hepatitui, gydymą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės kilmės kolitas

Pacientams, vartojantiems avelumabą, pasireiškė imuninės kilmės kolitas (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia imuninės kilmės kolito požymių bei simptomų, ir atmesti kitas priežastis, kurios nesietinos su imuninės kilmės kolitu. Esant ≥ 2 laipsnio reiškiniams, reikia skirti kortikosteroidų (pradinę nuo 1 iki 2 mg/kg per parą prednizono dozę arba ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę, po to kortikosteroidų dozės palaipsniui mažinamos).

Esant 2 laipsnio arba 3 laipsnio imuninės kilmės kolitui, gydymą avelumabu reikia atidėti, kol kolitas praeis, o esant 4 laipsnio arba pasikartojusiam 3 laipsnio imuninės kilmės kolitui, gydymą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės kilmės pankreatitas

Pacientams, vartojantiems avelumabą, pasireiškė imuninės kilmės pankreatitas. Pranešta apie du avelumabo derinyje su aksitinibu vartojusių pacientų mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia imuninės kilmės pankreatito požymių bei simptomų. Siekiant užtikrinti, kad ankstyvoje stadijoje būtų imtasi atitinkamų priemonių, simptomų turintiems pacientams reikia pasitarti su gastroenterologu ir atlikti laboratorinius tyrimus (įskaitant vaizdinius). Imuninės kilmės pankreatito atveju reikia skirti kortikosteroidų (pradinę nuo 1 iki 2 mg/kg per parą prednizono dozę arba ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę, po to kortikosteroidų dozės palaipsniui mažinti).

Įtariant imuninės kilmės pankreatitą, gydymą avelumabu reikia atidėti. Patvirtinus imuninės kilmės pankreatitą, gydymą avelumabu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės kilmės miokarditas

Pacientams, vartojantiems avelumabą, pasireiškė imuninės kilmės miokarditas. Pranešta apie du avelumabo kartu su aksitinibu vartojusių pacientų mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia imuninės kilmės miokardito požymių bei simptomų. Siekiant užtikrinti, kad ankstyvoje stadijoje būtų imtasi atitinkamų priemonių, simptomų turintiems pacientams reikia pasitarti su kardiologu ir atlikti laboratorinius tyrimus. Esant imuninės kilmės miokarditui, reikia skirti kortikosteroidų (pradinę nuo 1 iki 2 mg/kg per parą prednizono dozę arba ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę, po to kortikosteroidų dozės palaipsniui mažinamos). Jeigu vartojant kortikosteroidus per 24 valandas būklė nepagerėjo, reikia apsvarstyti papildomo gydymo imunosupresantais (pvz., mikofenolatu, infliksimabu, antitimocitų globulinu) galimybę.

Įtariant imuninės kilmės miokarditą, gydymą avelumabu reikia atidėti. Patvirtinus imuninės kilmės miokarditą, gydymą avelumabu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės kilmės endokrinopatijos

Pacientams, vartojantiems avelumabą, nustatyta imuninės kilmės skydliaukės sutrikimų, imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas ir 1 tipo cukrinis diabetas (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia klinikinių endokrinopatijų požymių ir simptomų. Esant 3 laipsnio arba 4 laipsnio endokrinopatijoms, gydymą avelumabu reikia atidėti, kol endokrinopatijos praeis (žr. 4.2 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai (hipotirodizmas / hipertirodizmas)

Skydliaukės sutrikimai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsirado skydliaukės funkcijos pakitimų (gydymo pradžioje, periodiškai gydymo metu bei, kaip nurodyta, remiantis klinikiniu įvertinimu) ir klinikinių skydliaukės sutrikimų požymių ir simptomų. Hipotirodizmą reikia gydyti pakeičiamąja terapija, hipertirodizmą, jei reikia, - tirostatiniu vaistiniu preparatu.

Esant 3 laipsnio arba 4 laipsnio skyd liaukės sutrikimams, gydymą avelumabu reikia atidėti (žr. 4.2 skyrių).

Antinksčių nepakankamumas

Reikia stebėti, ar pacientams gydymo metu ir po gydymo nepasireiškia antinksčių nepakankamumo požymių ir simptomų. Esant ≥ 3 laipsnio antinksčių nepakankamumui, reikia skirti kortikosteroidų (nuo 1 iki 2 mg/kg per parą į veną leidžiamo prednizono arba ekvivalentišką geriamojo kortikosteroido dozę), po to palaipsniui mažinti kol bus pasiekta 10 mg arba mažesnė paros dozė.

Esant 3 laipsnio arba 4 laipsnio simptominiam antinksčių nepakankamumui, gydymą avelumabu reikia atidėti (žr. 4.2 skyrių).

1 tipo cukrinis diabetas

Avelumabas gali sukelti 1 tipo cukrinį diabetą, įskaitant diabetinę ketoacidozę (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia hiperglikemija arba kitų cukrinio diabeto požymių ir simptomų. Pasireiškus 1 tipo cukriniam diabetui, reikia pradėti gydymą insulinu. Pacientams, kuriems pasireiškė ≥ 3 laipsnio hiperglikemija, gydymą avelumabu reikia atidėti ir skirti vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos. Gydymą avelumabu reikia atnaujinti, kai taikant pakeičiamąją insulino terapiją pavyksta kontroliuoti medžiagų apykaitą.

Imuninės kilmės nefritas ir inkstų disfunkcija

Avelumabas gali sukelti imuninės kilmės nefritą (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu reikia stebėti, ar pacientams nepadidėjo kreatinino koncentracija serume. Esant ≥ 2 laipsnio nefritui, reikia skirti kortikosteroidų (pradinę nuo 1 iki 2 mg/kg per parą prednizono dozę arba ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę, po to kortikosteroidų dozės palaipsniui mažinamos). Esant 2 laipsnio arba 3 laipsnio nefritui, gydymą avelumabu reikia atidėti, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio, o esant 4 laipsnio nefritui gydymą reikia nutraukti visam laikui.

Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos

Kitos kliniškai svarbios imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos, registruotos klinikinių tyrimų metu arba vartojant avelumabą poregistraciniu laikotarpiu: miozitas, hipopituitarizmas, uveitas, generalizuota miastenija, miastenijos sindromas, neinfekcinis cistitas, sarkoidozė, Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromas, sklerozuojantis cholangitas, artritas, reumatinė polimialgija ir sausasis sindromas [*Sjogreno (Sjögren)*] (žr. 4.8 skyrių).

Įtariant imuninės kilmės nepageidaujamą reakciją, užtikrinkite tinkamą jų įvertinimą, kad būtų patvirtinta etiologija arba atmestos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamą reakciją sunkumą, reikia atidėti gydymą avelumabu ir skirti kortikosteroidų. Gydymą avelumabu reikia atnaujinti, kai, palaipsniui mažinant kortikosteroidų dozes, imuninės kilmės nepageidaujama reakcija vėl tampa 1 arba lengvesnio laipsnio. Esant 3 laipsnio imuninės kilmės nepageidaujamai reakcijai, kuri kartojasi, arba esant 4 laipsnio imuninės kilmės nepageidaujamai reakcijai, gydymą avelumabu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims (vartojant derinyje su aksitinibu)

Avelumabu derinyje su aksitinibu gydytiems pacientams toksinis poveikis kepenims pasireiškė didesniu nei tikėtasi 3 laipsnio ir 4 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimo dažniu, palyginti su gydytais vien avelumabu (žr. 4.8 skyrių).

Reikia dažniau stebėti, ar pacientams neatsirado kepenų funkcijos pakitimų ir simptomų, palyginti su monoterapija avelumabu.

2 laipsnio toksinio poveikio kepenims atveju gydymą avelumabu reikia atidėti, kol šis poveikis praeis, o 3 laipsnio arba 4 laipsnio toksinio poveikio kepenims atvejais gydymą reikia nutraukti visam laikui. ≥ 2 laipsnio reiškinį atvejais reikia apsvarstyti gydymo kortikosteroidais galimybę (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, neįtraukti į klinikinius tyrimus

Pacientai, kuriems yra toliau nurodytos būklės, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus: aktyvios metastazės centrinėje nervų sistemoje (CNS); aktyvi arba anksčiau pasireiškusi autoimuninė liga; per pastaruosius 5 metus pasireiškę kiti piktybiniai navikai; organo transplantacija; būklės, kurioms reikalingas terapinis imuniteto slopinimas, arba aktyvi ŽIV infekcija, arba hepatitas B ar C.

Šioms populiacijoms avelumabą reikia skirti atsargiai, kiekvienu konkrečiu atveju atidžiai įvertinus galimą naudos ir rizikos santykį.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 200 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Bavencio reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Būtina į tai atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Avelumabo sąveikos tyrimų neatlikta.

Avelumabas daugiausiai metabolizuojamas kataboliniais būdais, todėl farmakokinetinė avelumabo sąveika su kitais vaistiniais preparatais nėra tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti avelumabo vartojimo laikotarpiu vengti pastoti ir naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo avelumabu metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės avelumabo dozės pavartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie avelumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Avelumabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Tačiau naudojant pelių vaikingumo modelius, nustatyta, kad PD-L1 signalų blokada sumažino toleravimą vaisiui ir padidino vaisiaus žūties dažnį (žr. 5.3 skyrių). Remiantis avelumabo veikimo mechanizmu, šie rezultatai rodo galimą riziką, kad vartojant avelumabą nėštumo metu galima pakenkti vaisiui, įskaitant didesnę persileidimo arba negyvo kūdikio gimimo dažnį.

Žinoma, kad žmogaus IgG1 imunoglobulinai prasiskverbia per placentos barjerą. Todėl avelumabas iš motinos organizmo gali patekti į besivystančio vaisiaus organizmą. Avelumabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti avelumabu.

Žindymas

Nežinoma, ar avelumabas išsiskiria į motinos pieną. Kadangi žinoma, kad antikūnai gali išsiskirti į motinos pieną, pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams žindančioms moterims reikia patarti nežindyti kūdikio gydymo metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės vartojimo.

Vaisingumas

Avelumabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

Nors avelumabo poveikio vaisingumui įvertinti tyrimų neatlikta, remiantis 1 mėnesio ir 3 mėnesių kartotinių dozių toksiškumo tyrimais, pastebimo poveikio beždžionių patelių reprodukcijos organams nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Avelumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Nustatyta, kad pavartojus avelumabo pasireiškia nuovargis (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant arba valdant mechanizmus, kol įsitikins, kad avelumabas neveikia šio jų gebėjimo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Avelumabas siejamas su imuninės kilmės nepageidaujamomis reakcijomis. Dauguma iš jų, įskaitant sunkias reakcijas, išnyko pradėjus tinkamą gydymą vaistiniais preparatais arba nutraukus gydymą avelumabu (žr. toliau pateiktą „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą“).

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos vartojant avelumabą buvo nuovargis (30 %), pykinimas (23,6 %), viduriavimas (18,5 %), vidurių užkietėjimas (18,1 %), sumažėjęs apetitas (17,6 %), su infuzija susijusios reakcijos (15,9 %), vėmimas (15,6 %) ir sumažėjęs svoris (14,5 %).

Dažniausiai nustatomos ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatremija (3,6 %), dusulys (3,5 %) ir pilvo skausmas (2,6 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos ir su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Monoterapijos avelumabu saugumas buvo įvertintas 2 082 pacientams, sirgusiems solidiniais navikais, įskaitant metastazinę MLK arba lokaliai progresavusią arba metastazavusią UK, ir vartojusiems po 10 mg/kg avelumabo kas 2 savaites klinikinių tyrimų metu arba vartojant avelumabą poregistraciniu laikotarpiu (žr. 2 lentelę).

Šios reakcijos išvardytos pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $<1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $<1/1\,000$); labai reti ($<1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pacientams, kuriems taikyta monoterapija avelumabu

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Anemija
Dažni	Limfopenija, trombocitopenija
Nedažni	Eozinofilija ^s
Dažnis nežinomas	Neutropenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Padidėjęs jautrumas, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, sarkoidozė**
Reti	Anafilaksinė reakcija, I tipo padidėjęs jautrumas

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Endokrininiai sutrikimai	
Dažni	Hipotirodizmas*, hipertirodizmas*
Nedažni	Antinksčių nepakankamumas*, autoimuninis tiroiditas*, tiroiditas*, autoimuninis hipotirodizmas*
Reti	Ūminis antinksčių nepakankamumas*, hipopituitarizmas*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
Dažni	Hiponatremija
Nedažni	Hiperglikemija*
Reti	Cukrinis diabetas*, 1 tipo cukrinis diabetas*
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos skausmas, svaigulys, periferinė neuropatija
Nedažni	Generalizuota miastenija*†, miastenijos sindromas*†
Reti	<i>Guillain-Barré</i> sindromas*, <i>Miller Fisher</i> sindromas*
Akių sutrikimai	
Reti	Uveitas*
Širdies sutrikimai	
Reti	Miokarditas*
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Hipertenzija
Nedažni	Hipotenzija, paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni	Kosulys, dusulys
Dažni	Pneumonitas*
Reti	Intersticinė plaučių liga*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo skausmas
Dažni	Burnos džiūvimas
Nedažni	Žarnyno nepraeinamumas, kolitas*
Reti	Pankreatitas*, autoimuninis kolitas*, enterokolitas*, autoimuninis pankreatitas*, enteritas*, proktitas*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nedažni	Autoimuninis hepatitas*
Reti	Ūminis kepenų nepakankamumas*, kepenų nepakankamumas*, hepatitas*, toksinis poveikis kepenims*
Dažnis nežinomas	Sklerozuojantis cholangitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Išbėrimas*, niežėjimas*, odos sausumas, makulopapulinis išbėrimas*
Nedažni	Egzema, dermatitas, niežintis išbėrimas*, psoriazė*, eritema*, eriteminis išbėrimas*, generalizuotas išbėrimas*, makulinis išbėrimas*, papulinis išbėrimas*
Reti	Daugiaformė eritema*, rožinis išbėrimas*, baltmė*, generalizuotas niežėjimas*, eksfoliacinis dermatitas*, pemfigoidas*, psoriaziforminis dermatitas*, medikamentinis išbėrimas*, plokščioji kerpligė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Nugaros skausmas, artralgija
Dažni	Mialgija
Nedažni	Miozitas*, reumatooidinis artritas*
Reti	Artritas*, poliartritas*, oligoartritas*, sausasis sindromas (Sjogreno)*
Dažnis nežinomas	Reumatinė polimialgija*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Inkstų nepakankamumas*, nefritas*
Reti	Tubulointerstinis nefritas*, neinfekcinis cistitas*

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis, karščiavimas, periferinė edema
Dažni	Astenija, šaltkrėtis, į gripą panaši liga
Reti	Sisteminės uždegiminės reakcijos sindromas*
Tyrimai	
Labai dažni	Sumažėjęs svoris
Dažni	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs amilazės aktyvumas
Nedažni	Padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas*, padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas*, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*
Reti	Padidėjęs transaminazių aktyvumas*, sumažėjęs laisvo tiroksino kiekis*, padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Labai dažni	Su infuzija susijusi reakcija

* Imuninės kilmės nepageidaujama reakcija, remiantis medicininio vertinimu

** Klinikinių tyrimų metu sarkoidozė nustatyta pacientams, gydomiems avelumabu kartu su chemoterapija, kurios pagrindas platina

† Atlikus jungtinę analizę nustatyta, kad nepageidaujamos reakcijos pasireiškė apytikriai 4 000 pacientų, kuriems buvo taikoma avelumabo monoterapija

§ Reakcija nustatyta tik tyrimo EMR100070-003 (B dalies) metu, užbaigus jungtinei analizei naudotų duomenų rinkimą, todėl dažnis yra apytikris

Inksty ląstelių karcinoma

Saugumo duomenų santrauka

Avelumabo derinio su aksitinibu saugumas buvo įvertintas dviejų klinikinių tyrimų metu 489 pacientams, sergantiems pažengusia ILK, kuriems skirta 10 mg/kg avelumabo kas 2 savaites ir 5 mg aksitinibo per burną du kartus per parą.

Šių pacientų populiacijoje dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (62,8 %), padidėjęs kraujospūdis (49,3 %), nuovargis (42,9 %), pykinimas (33,5 %), disfonija (32,7 %), sumažėjęs apetitas (26,0 %), hipotirodizmas (25,2 %), kosulys (23,7 %), galvos skausmas (21,3 %), dusulys (20,9 %) ir artralgija (20,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos 489 pacientams, sirgusiems išplitusia ILK, dviejų klinikinių tyrimų metu arba apie kurias pranešta poregistraciniu laikotarpiu vartojant avelumabą derinyje su aksitinibu, pateikiamos 3 lentelėje.

Šios reakcijos išvardytos pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos avelumabu derinyje su aksitinibu gydytiems pacientams

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Nedažni	Pūslinis išbėrimas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažni	Anemija, trombocitopenija
Nedažni	Limfopenija, eozinofilija
Dažnis nežinomas	Neutropenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažni	Padidėjęs jautrumas
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažni	Hipotiroidizmas*
Dažni	Hipertiroidizmas*, antinksčių nepakankamumas*, tiroiditas*
Nedažni	Autoimuninis hipotiroidizmas*, hipofizitas*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
Dažni	Hiperglikemija*
Nedažni	Cukrinis diabetas*, 1 tipo cukrinis diabetas*
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas, svaigulys
Dažni	Periferinė neuropatija
Nedažni	Generalizuota miastenija*, miastenijos sindromas*
Širdies sutrikimai	
Nedažni	Miokarditas*
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažni	Hipertenzija
Dažni	Hipotenzija, paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni	Disfonija, kosulys, dusulys
Dažni	Pneumonitas*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Viduriavimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo skausmas
Dažni	Burnos džiūvimas, kolitas*
Nedažni	Autoimuninis kolitas*, autoimuninis pankreatitas*, enterokolitas*, žarnyno nepraeinamumas, nekrotizuojantis pankreatitas*
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
Dažni	Sutrikusi kepenų funkcija*
Nedažni	Hepatitis*, toksinis poveikis kepenims*, imuninės kilmės hepatitis*, kepenų funkcijos sutrikimas*
Dažnis nežinomas	Sklerozuojantis cholangitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Išbėrimas*, niežėjimas*
Dažni	Niežintis išbėrimas*, makulopapulinis išbėrimas*, generalizuotas niežėjimas*, akneforminis dermatitas, eritema*, makulinis išbėrimas*, papulinis išbėrimas*, eriteminis išbėrimas*, dermatitas*, egzema, generalizuotas išbėrimas*
Nedažni	Medikamentinis išbėrimas*, daugiaformė eritema*, psoriazė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Artralgija, nugaros skausmas, mialgija
Nedažni	Artritas*
Dažnis nežinomas	Reumatinė polimialgija*, sausasis sindromas (Sjogreno)*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni	Ūminis inkstų pažeidimas*

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis, šaltkrėtis, astenija, karščiavimas
Dažni	Periferinė edema, į gripą panaši liga
Tyrimai	
Labai dažni	Sumažėjęs svoris, padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas*, padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas*
Dažni	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjęs amilazės aktyvumas, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*, sumažėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje*, padidėjęs transaminazių aktyvumas*
Nedažni	Padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodmenys*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Labai dažni	Su infuzija susijusi reakcija

* Imuninės kilmės nepageidaujama reakcija, remiantis medicininiu vertinimu

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių avelumabo monoterapijos atveju, duomenys paremti avelumabu gydytų 2 082 pacientų, įskaitant 1 650 pacientų, dalyvavusių 1 fazės solidinių navikų tyrime EMR100070-001, 88 pacientų, dalyvavusių MLK tyrime EMR100070-003, ir 344 pacientų, dalyvavusių UK tyrime B9991001, duomenimis bei avelumabu derinyje su aksitinibu gydytų 489 pacientų, dalyvavusių ILK tyrimuose B9991002 ir B9991003, duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Šių nepageidaujamų reakcijų gydymo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

Imuninės kilmės pneumonitas

Avelumabo monoterapijos atveju 1,3 % (28 iš 2 082) pacientų pasireiškė imuninės kilmės pneumonitas. 1 (mažiau nei 0,1 %) iš šių pacientų mirė, 1 (mažiau nei 0,1 %) pacientui pasireiškė 4 laipsnio ir 6 (0,3 %) pacientams – 3 laipsnio imuninės kilmės pneumonitas.

Laiko iki imuninės kilmės pneumonito pasireiškimo mediana buvo 2,5 mėnesio (intervalas: nuo 3 dienų iki 13,8 mėnesio). Trukmės mediana buvo 8,1 savaitės (intervalas: nuo 4 dienų iki daugiau kaip 4,9 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,4 % (9 iš 2 082) pacientų dėl imuninės kilmės pneumonito. Visi (28) pacientai, kuriems nustatytas imuninės kilmės pneumonitas, buvo gydomi kortikosteroidais, 21 (75 %) iš 28 pacientų buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis, jų gydymo trukmės mediana buvo 9 dienos (intervalas: nuo 1 dienos iki 2,3 mėnesio). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės pneumonitas buvo išnykęs 18 (64,3 %) iš 28 pacientų.

0,6 % (3 iš 489) avelumabu kartu su aksitinibu gydytų pacientų pasireiškė imuninės kilmės pneumonitas. Nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė ≥ 3 laipsnio imuninės kilmės pneumonitas.

Laiko iki imuninės kilmės pneumonito pasireiškimo mediana buvo 3,7 mėnesio (intervalas: nuo 2,7 mėnesio iki 8,6 mėnesio). Trukmės mediana buvo 2,6 mėnesio (intervalas: nuo 3,3 savaitės iki daugiau kaip 7,9 mėnesio).

Dėl imuninės kilmės pneumonito gydymo avelumabu nutraukti nereikėjo nė vienam pacientui. Visi 3 pacientai, kuriems nustatytas imuninės kilmės pneumonitas, gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis, jų gydymo trukmės mediana buvo 3,3 mėnesio (intervalas: nuo 3 savaičių iki 22,3 mėnesio). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės pneumonitas buvo išnykęs 2 (66,7 %) iš 3 pacientų.

Imuninės kilmės hepatitas

Monoterapijos avelumabu atveju 1 % (21 iš 2 082) pacientų pasireiškė imuninės kilmės hepatitas. 2 (0,1 %) iš šių pacientų mirė, 16 (0,8 %) pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės hepatitas.

Laiko iki imuninės kilmės hepatito pasireiškimo mediana buvo 3,3 mėnesio (intervalas: nuo 9 dienų iki 14,8 mėnesio). Trukmės mediana buvo 2,5 mėnesio (intervalas: nuo 1 dienos iki daugiau kaip 7,4 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,6 % (13 iš 2 082) pacientų dėl imuninės kilmės hepatito. Visi 21 pacientas, kuriam nustatytas imuninės kilmės hepatitas, buvo gydomas kortikosteroidais, 20 (95,2 %) iš tų 21 paciento buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis, jų gydymo trukmės mediana buvo 17 dienų (intervalas: nuo 1 dienos iki 4,1 mėnesio). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės hepatitas buvo išnykęs 12 (57,1 %) iš 21 paciento.

6,3 % (31 iš 489) avelumabu derinyje su aksitinibu gydytų pacientų pasireiškė imuninės kilmės hepatitas. 18 (3,7 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio ir 3 (0,6 %) pacientams pasireiškė 4 laipsnio su imuninės kilmės hepatitas.

Laiko iki imuninės kilmės hepatito pasireiškimo mediana buvo 2,3 mėnesio (intervalas: nuo 2,1 savaitės iki 14,5 mėnesio). Trukmės mediana buvo 2,1 savaitės (intervalas: nuo 2 parų iki 8,9 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 4,7 % (23 iš 489) pacientų dėl imuninės kilmės hepatito. Visi 31 pacientas, kuriems nustatytas imuninės kilmės hepatitas, buvo gydomi nuo hepatito, įskaitant 30 (96,8 %) pacientų, gydytų kortikosteroidais, ir 1 pacientą, gydytą nesteroidiniu imunosupresantu. Dvidešimt aštuoni (90,3 %) iš 31 paciento buvo gydomi didele kortikosteroidų doze, jų gydymo trukmės mediana buvo 2,4 savaitės (intervalas: nuo 1 dienos iki 10,2 mėnesio). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės hepatitas buvo išnykęs 27 (87,1 %) iš 31 paciento.

Imuninės kilmės kolitas

Monoterapijos avelumabu atveju 1,5 % (31 iš 2 082) pacientų pasireiškė imuninės kilmės kolitas. 10 (0,5 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės kolitas.

Laiko iki imuninės kilmės kolito pasireiškimo mediana buvo 2,0 mėnesio (intervalas: nuo 2 dienų iki 11,5 mėnesio). Trukmės mediana buvo 5,9 savaitės (intervalas: nuo 1 dienos iki daugiau kaip 14 mėnesių).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,5 % (11 iš 2 082) pacientų dėl imuninės kilmės kolito. Visi 31 pacientas, kuriam nustatytas imuninės kilmės kolitas, buvo gydomas kortikosteroidais ir 19 (61,3 %) iš tų 31 paciento buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis, jų gydymo trukmės mediana buvo 19 dienų (intervalas: nuo 1 dienos iki 2,3 mėnesio). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės kolitas buvo išnykęs 22 (71 %) iš 31 paciento.

2,7 % (13 iš 489) avelumabu derinyje su aksitinibu gydytų pacientų pasireiškė imuninės kilmės kolitas. 9 (1,8 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės kolitas.

Laiko iki imuninės kilmės kolito pasireiškimo mediana buvo 5,1 mėnesio (intervalas: nuo 2,3 savaitės iki 14 mėnesių). Trukmės mediana buvo 1,6 savaitės (intervalas: nuo 1 paros iki daugiau kaip 9 mėnesių).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,4 % (2 iš 489) pacientų dėl imuninės kilmės kolito. Visi 13 pacientų, kuriems nustatytas imuninės kilmės kolitas, buvo gydomi kortikosteroidais, 12 (92,3 %) iš tų 13 pacientų buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis, jų gydymo trukmės mediana buvo 2,3 savaitės (intervalas: nuo 5 parų iki 4,6 mėnesio). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės kolitas buvo išnykęs 10 (76,9 %) iš 13 pacientų.

Imuninės kilmės pankreatitas

Imuninės kilmės pankreatitas pasireiškė mažiau kaip 1 % (1 iš 4 000) monoterapijos avelumabu atveju įvairių tipų navikų klinikinių tyrimų metu ir 0,6 % (3 iš 489) avelumabo derinyje su aksitinibu vartojusių pacientų, įskaitant 2 (0,4 %) pacientus, kurie mirė.

Imuninės kilmės miokarditas

Imuninės kilmės miokarditas pasireiškė mažiau nei 1 % (5 iš 4 000) avelumabo monoterapijos atveju įvairių tipų navikų klinikinių tyrimų metu ir 0,6 % (3 iš 489) avelumabą derinyje su aksitinibu vartojusių pacientų, įskaitant 2 (0,4 %) pacientus, kurie mirė.

Imuninės kilmės endokrinopatijos

Skydliaukės sutrikimai

Avelumabo monoterapijos atveju 6,7 % (140 iš 2 082) pacientų pasireiškė imuninės kilmės skydliaukės sutrikimai, įskaitant 127 (6,1 %) pacientų, kuriems buvo nustatytas hipotirodizmas, 23 (1,1 %) – buvo nustatytas hipertirodizmas ir 7 (0,3 %) – tiroiditas. 4 (0,2 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės skydliaukės sutrikimai.

Laiko iki imuninių skydliaukės sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 2,8 mėnesio (intervalas: nuo 2 savaičių iki 12,8 mėnesio). Trukmės medianos nebuvo galima įvertinti (intervalas: nuo 3 dienų iki daugiau nei 27,6 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,2 % (4 iš 2 082) pacientų dėl imuninės kilmės skydliaukės sutrikimų. Duomenų teikimo termino pabaigoje imuniniai skydliaukės sutrikimai buvo išnykę 14 (10 %) iš 140 pacientų.

24,7 % (121 iš 489) avelumabo derinyje su aksitinibu gydytų pacientų pasireiškė imuninės kilmės skydliaukės sutrikimai, įskaitant 111 (22,7 %) pacientų, kuriems buvo nustatytas hipotirodizmas, 17 (3,5 %) buvo nustatytas hipertirodizmas ir 7 (1,4 %) – tiroiditas. 2 (0,4 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės skydliaukės sutrikimai.

Imuninių skydliaukės sutrikimų laiko iki pasireiškimo mediana buvo 2,8 mėnesio (intervalas: nuo 3,6 savaitės iki 19,3 mėnesio). Trukmės medianos nebuvo galima apskaičiuoti (intervalas: nuo 8 parų iki daugiau nei 23,9 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,2 % (1 iš 489) pacientų dėl imuninės kilmės skydliaukės sutrikimų. Duomenų teikimo termino pabaigoje skydliaukės sutrikimai buvo išnykę 15 (12,4 %) iš 121 paciento.

Antinksčių nepakankamumas

Avelumabo monoterapijos atveju 0,5 % (11 iš 2 082) pacientų pasireiškė imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas. 1 (mažiau nei 0,1 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas.

Laiko iki imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo pasireiškimo mediana buvo 3,3 mėnesio (intervalas: nuo 1 dienos iki 7,6 mėnesio). Trukmės medianos nebuvo galima įvertinti (intervalas: nuo 2 dienų iki daugiau nei 10,4 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,1 % (2 iš 2 082) pacientų dėl imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo. Visi 11 pacientų, kuriems nustatytas imuninis antinksčių nepakankamumas, buvo gydomi kortikosteroidais, 5 (45,5 %) iš tų 11 pacientų buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis (≥ 40 mg prednizono arba ekvivalentiška kito kortikosteroido doze), jų gydymo trukmės mediana buvo 2 dienos (intervalas: nuo 1 dienos iki 24 dienų). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninis antinksčių nepakankamumas buvo išnykęs 3 (27,3 %) pacientams.

1,8 % (9 iš 489) avelumabo derinyje su aksitinibu gydytų pacientų pasireiškė imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas. 2 (0,4 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas.

Laiko iki imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo pasireiškimo mediana buvo 5,5 mėnesio (intervalas: nuo 3,6 savaitės iki 8,7 mėnesio). Trukmės mediana buvo 2,8 mėnesio (intervalas: nuo 3 parų iki daugiau nei 15,5 mėnesio).

Dėl imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo gydymo avelumabu nutraukti nereikėjo nė vienam pacientui. Aštuoni (88,9 %) pacientai, kuriems nustatytas imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas, buvo gydomi kortikosteroidais, o 2 (25 %) iš tų 8 pacientų buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis (≥ 40 mg prednizono arba lygiavertės priemonės), jų gydymo mediana buvo 8 paros (intervalas: nuo 5 parų iki 11 parų). Duomenų teikimo termino pabaigoje antinksčių nepakankamumas buvo išnykęs 4 (44,4 %) iš 9 pacientų.

1 tipo cukrinis diabetas

Avelumabo monoterapijos atveju 1 tipo cukrinis diabetas be kitos etiologijos pasireiškė 0,2 % (5 iš 2 082) pacientų. Visiems 5 pacientams pasireiškė 3 laipsnio 1 tipo cukrinis diabetas.

Laiko iki 1 tipo cukrinio diabeto pasireiškimo mediana buvo 3,3 mėnesio (intervalas: nuo 1 dienos iki 18,7 mėnesio). Trukmės medianos nebuvo galima įvertinti (intervalas: nuo 14 dienų iki daugiau nei 4,8 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,1 % (2 iš 2 082) pacientų dėl 1 tipo cukrinio diabeto. Duomenų teikimo termino pabaigoje 1 tipo cukrinis diabetas buvo išnykęs 2 (40 %) pacientams.

1 tipo cukrinis diabetas be kitos etiologijos pasireiškė 1,0 % (5 iš 489) avelumabu derinyje su aksitinibu gydytų pacientų. Iš šių pacientų, 1 (0,2 %) pacientui pasireiškė 3 laipsnio cukrinis diabetas.

Laiko iki imuninio 1 tipo cukrinio diabeto pasireiškimo mediana buvo 1,9 mėnesio (intervalas: nuo 1,1 paros iki 7,3 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,2 % (1 iš 489) pacientų dėl 1 tipo cukrinio diabeto. Visi 5 pacientai, kuriems nustatytas 1 tipo cukrinis diabetas, buvo gydomi insulinu. Duomenų teikimo termino pabaigoje 1 tipo cukrinis diabetas nebuvo išnykęs nė vienam pacientui.

Imuninės kilmės nefritas ir sutrikusi inkstų funkcija

Avelumabo monoterapijos atveju imuninės kilmės nefritas pasireiškė 0,3 % (7 iš 2 082) pacientų, gydomų avelumabu. 1 (mažiau nei 0,1 %) pacientui pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės nefritas.

Laiko iki imuninės kilmės nefrito pasireiškimo mediana buvo 2,4 mėnesio (intervalas: nuo 7,1 savaitės iki 21,9 mėnesio). Trukmės mediana buvo 6,1 mėnesio (intervalas: nuo 9 dienų iki 6,1 mėnesio).

Gydymas avelumabu buvo nutrauktas 0,2 % (4 iš 2 082) pacientų dėl imuninės kilmės nefrito. Visi 7 pacientai, kuriems nustatytas imuninės kilmės nefritas, buvo gydomi kortikosteroidais. 6 (85,7 %) iš tų 7 pacientų, sergančių imuninės kilmės nefritu, buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis, jų gydymo trukmės mediana buvo 2,5 savaitės (intervalas: nuo 6 dienų iki 2,8 mėnesio). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės nefritas buvo išnykęs 4 (57,1 %) pacientams.

Imuninės kilmės nefritas pasireiškė 0,4 % (2 iš 489) avelumabu derinyje su aksitinibu gydytų pacientų. 2 (0,4 %) iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio imuninės kilmės nefritas.

Laiko iki imuninės kilmės nefrito pasireiškimo mediana buvo 1,2 mėnesio (intervalas: nuo 2,9 savaitės iki 1,8 mėnesio). Trukmės mediana buvo 1,3 savaitės (intervalas: nuo daugiau kaip 4 parų iki 1,3 savaitės).

Dėl imuninės kilmės nefrito gydymo avelumabu nutraukti nereikėjo nė vienam pacientui. Abu 2 pacientai, kuriems nustatytas imuninės kilmės nefritas, buvo gydomi didelėmis kortikosteroidų dozėmis, gydymo trukmės mediana buvo 1,1 savaitės (intervalas: nuo 3 parų iki 1,9 savaitės). Duomenų teikimo termino pabaigoje imuninės kilmės nefritas buvo išnykęs 1 (50 %) iš 2 pacientų.

Toksinis poveikis kepenims (vartojant derinyje su aksitinibu)

3 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas ir 4 laipsnio AST aktyvumo padidėjimas nustatyti atitinkamai 9 % ir 7 % avelumabu derinyje su aksitinibu gydytų pacientų.

92 % pacientų, kurių ALT ≥ 3 kartus už VNR (2-4 laipsnio, n = 82), ALT sumažėjo iki 0-1 laipsnio.

66 % iš 73 pacientų, kuriems atnaujintas gydymas avelumabo (59 %) ar aksitinibo (85 %) monoterapija arba abiem vaistiniais preparatais (55 %), ALT padidėjimas ≥ 3 kartus už VNR nepasikartojo.

Imuninės sistemos kontrolės centrų inhibitorių klasės poveikis

Taikant gydymą kitais imuninės sistemos kontrolės centrų inhibitoriais, gauta pranešimų apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, kurios taip pat gali pasireikšti taikant gydymą avelumabu: egzokrininis kasos nepakankamumas, celiakija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Trims pacientams nustatytas perdozavimas, vartojant nuo 5 % iki 10 % didesnę nei rekomenduojama avelumabo dozę. Pacientams nepasireiškė simptomų, jiems nereikėjo gydyti perdozavimo ir buvo tęsiamas gydymas avelumabu.

Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių arba simptomų. Gydymas skiriamas simptomams kontroliuoti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, PD-1/PDL-1 (programuotos ląstelių žūties baltymo 1 / programuotos ląstelių žūties ligando 1) inhibitoriai, ATC kodas – L01FF04.

Veikimo mechanizmas

Avelumabas yra žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš programuotos ląstelių žūties 1 ligandą (angl. *programmed death ligand 1*, PD-L1). Avelumabas jungiasi su PD-L1 ir blokuoja sąveiką tarp PD-L1 ir programuotos ląstelių žūties 1 (angl. *programmed death*, PD1) bei B7.1 receptorių. Tai pašalina slopinamąjį PD-L1 poveikį citotoksinėms CD8⁺ T ląstelėms, todėl atsinaujina priešnavikinis T ląstelių atsakas. Be to, nustatyta, kad dėl nuo antikūnų priklausomo ląstelių sukeliama citotoksinio poveikio (angl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) avelumabas skatina ląstelių žudikių (angl. *natural killer*, NK) sukliamą tiesioginį navikinių ląstelių irimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Merkel ląstelių karcinoma (tyrimas EMR100070-003)

Avelumabo veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami vienos grupės, daugiacentrių tyrimu EMR100070-003, kurį sudarė dvi dalys. A dalyje dalyvavo pacientai, sergantys histologiškai patvirtinta metastazine MLK, kurių liga progresavo taikant ligai su tolimomis metastazėmis gydyti skirtą chemoterapiją arba po jos, kurių tikėtina gyvenimo trukmė buvo daugiau nei 3 mėnesiai. Tyrimo B dalyje dalyvavo pacientai, sergantys histologiškai patvirtinta metastazine MLK, kuriems anksčiau, esant metastazėms, nebuvo taikomas sisteminis gydymas.

Pacientai, kuriems yra arba anksčiau buvo nustatyta aktyvių metastazių centrinėje nervų sistemoje (CNS); aktyvi arba anksčiau pasireiškusi autoimuninė liga; per pastaruosius 5 metus pasireiškę kiti piktybiniai navikai; organo transplantacija; būklės, kurioms reikalingas terapinis imuniteto slopinimas, arba aktyvi ŽIV infekcija, arba hepatitai B ar C, nebuvo įtraukti į tyrimą.

Pacientams buvo skiriama 10 mg/kg avelumabo dozė kas 2 savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Gydymą galima tęsti pacientams, kuriems radiologiniu tyrimu nustatytas ligos progresavimas, nesusijęs su reikšmingu klinikiu pablogėjimu, kuris apibrėžiamas taip: nėra naujų arba sunkėjančių simptomų, nėra funkcinės būklės pokyčių ilgiau nei dvi savaites ir nereikalingas pagalbinis gydymas.

Navikų atsaką kas 6 savaites vertino Nepriklausomas vertinamųjų baigčių vertinimo komitetas (angl. *Independent Endpoint Review Committee*, IERC) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), v1.1.

Tyrimo 003 A dalis – anksčiau gydyti pacientai

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo patvirtintas geriausias bendras atsakas (GBA), antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė (AT), išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP) ir bendrasis išgyvenamumas (BI).

Veiksmingumo analizė buvo atlikta visiems 88 pacientams, pasibaigus bent 36 mėnesius trukusiam kontroliniam stebėjimui. Pacientams skirtų avelumabo dozių mediana buvo 7 dozės (intervalas: nuo 1 dozės iki 95 dozių), gydymo trukmės mediana buvo 17 savaitių (intervalas: nuo 2 savaitių iki 208 savaitių).

65 (74 %) iš 88 pacientų buvo vyrai, amžiaus mediana buvo 73 metai (intervalas: nuo 33 metų iki 88 metų), 81 (92 %) pacientas buvo europidas, 49 (56 %) pacientams ir 39 (44 %) pacientams nustatyta atitinkamai 0 ir 1 funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę.

Iš viso 52 (59 %) pacientams anksčiau buvo taikyta 1 priešvėžinio MLK gydymo eilė, 26 (30 %) pacientams – 2 gydymo eilės ir 10 (11 %) pacientų – 3 arba daugiau gydymo eilių. Keturiasdešimt septyniems (53 %) pacientams buvo vidaus organų metastazių.

4 lentelėje apibendrinamos pacientų, tyrimo EMR100070-003 A dalyje gydomų rekomenduojama avelumabo doze, veiksmingumo vertinamosios baigtys, įtraukiant mažiausiai 36 mėnesius trukusio kontrolinio stebėjimo duomenis. Bendrasis išgyvenamumas buvo vertinamas atliekant analizę, įtraukiant mažiausiai 44 mėnesius trukusio kontrolinio stebėjimo duomenis. BI mediana buvo 12,6 mėnesio (95 % PI 7,5; 17,1).

4 lentelė. Metastazine MLK sergančių pacientų atsakas į 10 mg/kg avelumabą, skiriamą kas 2 savaites, EMR100070-003 tyrimo (A dalies) duomenimis*

Veiksmingumo vertinamosios baigtys (A dalis) (pagal RECIST v1.1, IERC)	Rezultatai (N = 88)
Objektyvaus atsako dažnis (OAD) Atsako dažnis, VA+DA** n (%) (95 % PI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Patvirtintas geriausias bendras atsakas (GBA) Visiškas atsakas (VA)** n (%) Dalinis atsakas (DA)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Atsako trukmė (AT)^a Mediana, mėnesiai (95 % PI) Mažiausiai, daugiausiai (mėn.) ≥ 6 mėnesiai pagal KM, (95 % PI) ≥ 12 mėnesių pagal KM, (95 % PI) ≥ 24 mėnesiai pagal KM, (95 % PI) ≥ 36 mėnesiai pagal KM, (95 % PI)	40,5 (18, nebuvo galima įvertinti) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73)
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP) ILNP mediana, mėnesiai (95 % PI) 6 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI) 12 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI) 24 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI) 36 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32)

PI: pasikliautinis intervalas; RECIST: solidinių navikų atsako vertinimo kriterijai (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); IERC: Nepriklausomas vertinamųjų baigčių vertinimo komitetas (angl. *Independent Endpoint Review Committee*); KM: Kaplano-Mejerio metodas; + nurodo cenzūruotąją reikšmę

* Veiksmingumo duomenys, įtraukiant mažiausiai 36 mėnesius trukusio kontrolinio stebėjimo duomenis (duomenų teikimo termino pabaiga buvo 2018 m. rugsėjo 14 d.)

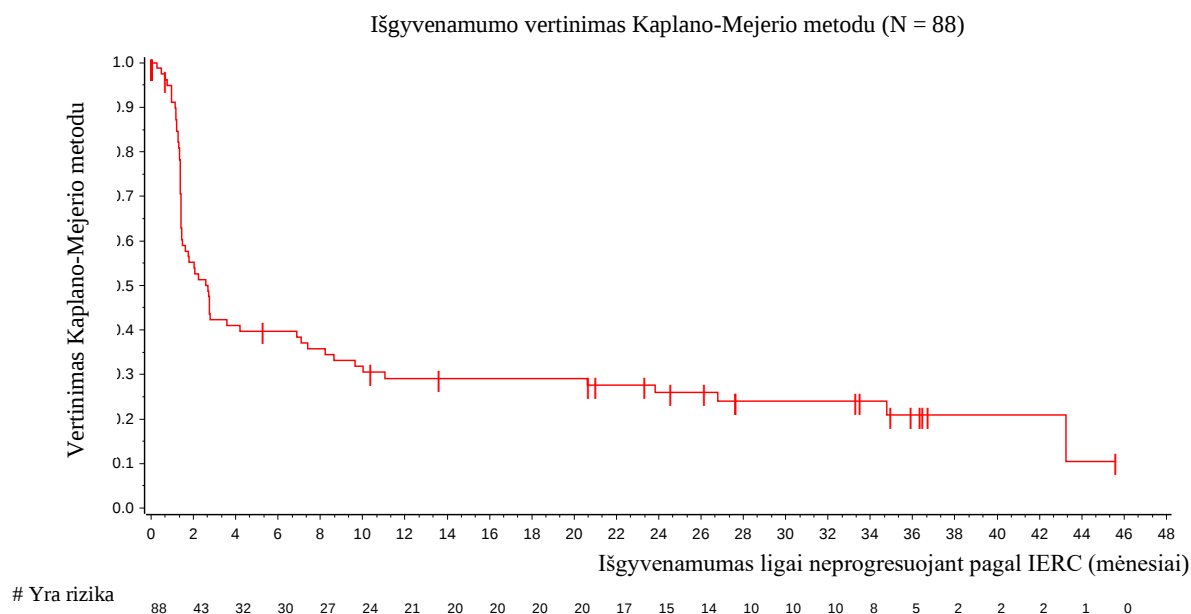
** VA arba DA buvo patvirtintas tolesniu navikų vertinimu

^a Remiantis pacientų, kuriems patvirtintas atsakas, skaičiumi (VA arba DA)

Laiko iki atsako mediana buvo 6 savaitės (intervalas: nuo 6 savaitių iki 36 savaitių) po pirmosios avelumabo dozės vartojimo. Dvidešimt du iš 29 (76 %) pacientų, kuriems nustatytas atsakas, reagavo per 7 savaites po pirmosios avelumabo dozės vartojimo.

88 pacientų (A dalis), kuriems nustatyta metastazinė MLK, ILNP įverčiai pagal Kaplano-Mejerio metodą pateikiami 1 pav.

1 pav. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILNP) įvertinimas Kaplano-Mejerio metodu pagal RECIST v1.1, IERC (A dalis, mažiausiai 36 mėnesius trukęs kontrolinis stebėjimas)



Imunohistocheminiu (IHC) tyrimu buvo įvertinta visų pacientų navikų mėginių PD-L1 raiška ir ar navikų mėginiuose yra Merkel ląstelių poliomavirusų (MLP). 5 lentelėje apibendrinamas metastazine MLK sergančių pacientų objektyvaus atsako dažnis pagal PD-L1 raišką ir MLP būklę tyrimo EMR100070-003 (A dalies) metu.

5 lentelė. Tyrimu EMR100070-003 (A dalyje) nustatytas metastazine MLK sergančių pacientų objektyvaus atsako dažnis pagal PD-L1 raišką ir MLP naviko būklę

	Avelumabas OAD (95 % PI)*
PD-L1 raiška esant ≥ 1 % ribinei vertei	N = 74 ^a
Teigiama (n = 58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Neigiama (n = 16)	18,8 % (4,0; 45,6)
IHC-MLK navikų būklė	N = 77 ^b
Teigiama (n = 46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Neigiama (n = 31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: imunohistocheminis tyrimas; MLP: Merkelio ląstelių poliomavirusas; OAD: objektyvaus atsako dažnis

* OAD (duomenų teikimo termino pabaiga buvo 2018 m. rugsėjo 14 d.)

^a Remiantis pacientų, kuriems buvo galima įvertinti PD-L1, duomenimis

^b Remiantis pacientų, kuriems imunohistocheminiu tyrimu (IHC) buvo galima įvertinti MLP, duomenimis

Tyrimo 003 B dalis – pacientai, kuriems sergant metastazine liga nebuvo taikomas sisteminis gydymas
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis atsakas, apibrėžiamas kaip objektyvus atsakas (visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA)), trukęs ne mažiau kaip 6 mėnesius; antrinės vertinamosios baigtys buvo GBA, AT, ILNP ir BI.

Tyrimo B dalyje buvo atlikta pirminė analizė, į kurią įtraukta 116 pacientų, kuriems buvo skirta bent po vieną avelumabo dozę ir kuriems buvo taikomas ne mažiau kaip 15 mėnesių trukęs kontrolinis stebėjimas duomenų teikimo termino pabaigoje (duomenų teikimo termino pabaiga buvo 2019 m. gegužės 2 d.).

81 iš 116 pacientų (70 %) buvo vyrai, amžiaus mediana buvo 74 metai (intervalas: nuo 41 metų iki 93 metų), 75 (65 %) pacientai buvo baltodžiai ir 72 (62 %) pacientams bei 44 (38 %) pacientams atitinkamai nustatytos 0 ir 1 funkcinės būklės pagal ECOG skalę.

6 lentelėje apibendrinama veiksmingumo vertinamųjų baigčių pirminė analizė, įskaitant 24 mėnesių AT ir ILNP dažnio įvertinimą Kaplano-Mejerio metodu, į kurią įtraukti pacientai, kuriems buvo skiriamos rekomenduojamos avelumabo dozės EMR100070-003 tyrimo B dalyje.

6 lentelė. Metastazine MLK sergančių pacientų atsako į 10 mg/kg avelumabą, skiriamą kas 2 savaites, pirminė analizė, pagrįsta EMR100070-003 tyrimo (B dalies) duomenimis*

Veiksmingumo vertinamosios baigtys (pagal RECIST v1.1, IERC)	Rezultatai (N = 116)
Ilgalaikis atsakas ≥ 6 mėnesiai (95 % PI)	30,2 % (22,0; 39,4)
Objektyvaus atsako dažnis (OAD) Atsako dažnis, VA+DA** n (%) (95 % PI)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Patvirtintas geriausias bendras atsakas (GBA) Visiškas atsakas (VA)** n (%) Dalinis atsakas (DA)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
Atsako trukmė (AT)^a Mediana, mėnesiai (95 % PI) Mažiausiai, daugiausiai (mėn.) ≥ 3 mėnesiai pagal KM, (95 % PI) ≥ 6 mėnesiai pagal KM, (95 % PI) ≥ 12 mėnesių pagal KM, (95 % PI) ≥ 18 mėnesių pagal KM, (95 % PI) ≥ 24 mėnesiai pagal KM, (95 % PI)	18,2 (11,3, nebuvo galima įvertinti) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63)
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP) ILNP mediana, mėnesiai (95 % PI) 3 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI) 6 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI) 12 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI) 24 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI)	4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 31 % (23; 40) 20 % (12; 30)

PI: Pasikliautinas intervalas; RECIST: solidinių navikų atsako vertinimo kriterijai (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); IERC: Nepriklausomas vertinamųjų baigčių vertinimo komitetas (angl. *Independent Endpoint Review Committee*); KM: Kaplano-Mejerio metodas.

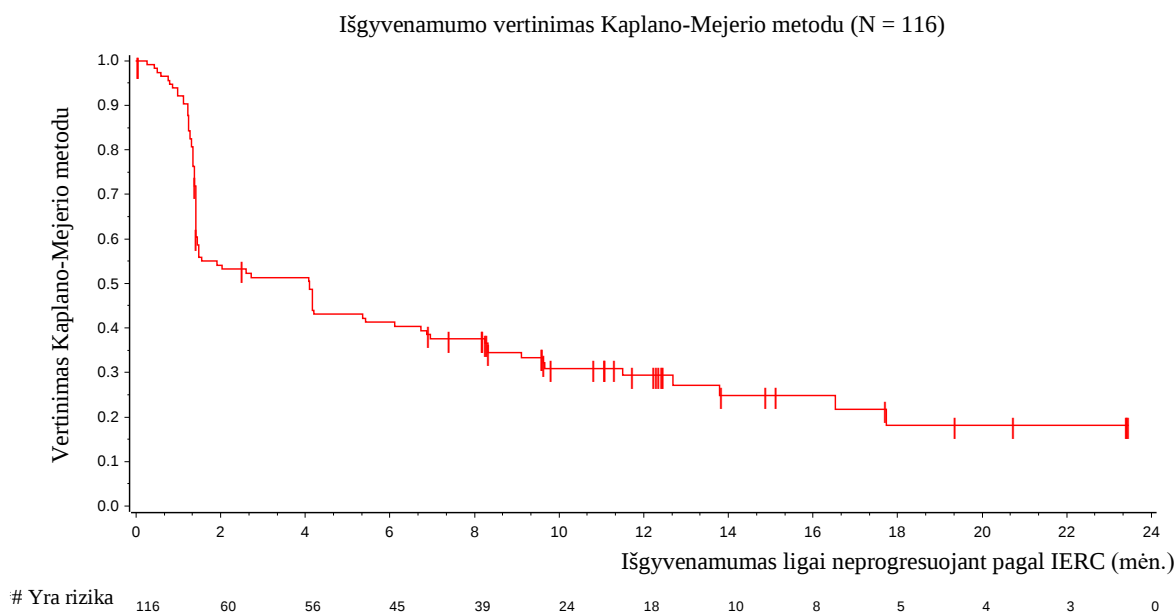
* Veiksmingumo duomenys su ne mažiau kaip 15 mėnesių kontroliniu stebėjimu (duomenų teikimo termino pabaiga buvo 2019 m. gegužės 2 d.).

** VA arba DA buvo patvirtintas vėliau įvertinus navikus.

^a Remiantis pacientų, kuriems patvirtintas atsakas, skaičiumi (VA arba DA).

2 pav. pateikiami B dalyje su ne mažiau kaip 15 mėnesių kontroliniu stebėjimu dalyvavusių 116 pacientų pirminės analizės ILNP įverčiai pagal Kaplano-Mejerio metodą.

2 pav. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILNP) įvertinimas Kaplano-Mejerio metodu pagal RECIST v1.1, IERC (B dalis, N = 116)



IHC tyrimu buvo įvertinta visų pacientų navikų mėginių PD-L1 raiška ir ar navikų mėginiuose yra MLP. 7 lentelėje apibendrinama metastazine MLK sergančių pacientų objektyvaus atsako dažnis pagal PD-L1 raišką ir MLP būklę tyrimo EMR100070-003 (B dalies) metu.

7 lentelė. Tyrimu EMR100070-003 (B dalyje) nustatytas metastazine MLK sergančių pacientų objektyvaus atsako dažnis pagal PD-L1 raišką ir MLP naviko būklę

	Avelumabas OAD (95 % PI)*
PD-L1 raiška esant 1 % ribinei vertei	N = 108 ^a
Teigiama (n = 21)	61,9 % (38,4; 81,9)
Neigiama (n = 87)	33,3 % (23,6; 44,3)
IHC-MLK navikų būklė	N = 107 ^b
Teigiama (n = 70)	34,3 % (23,3; 46,6)
Neigiama (n = 37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: imunohistocheminis tyrimas; MLP: Merkelio ląstelių poliomavirusas; OAD: objektyvaus atsako dažnis

* OAD (duomenų teikimo termino pabaiga buvo 2019 m. gegužės 2 d.)

^a Remiantis pacientų, kuriems buvo galima įvertinti PD-L1, duomenimis

^b Remiantis pacientų, kuriems IHC buvo galima įvertinti MLP, duomenimis

Lokaliai progresavusi arba metastazavusi urotelio karcinoma (tyrimas B9991001)

Avelumabo veiksmingumas ir saugumas buvo nustatyti atsitiktinių imčių, daugiacentrių, atvirojo tyrimu B9991001, kuriame dalyvavo 700 pacientų, sergančių nerezekuojama, lokaliai progresavusia arba metastazavusia urotelio karcinoma, kuri neprogresavo taikant 4-6 ciklus pirmaeilės indukcinės chemoterapijos, kurios pagrindas platina. Pacientai, kuriems buvo autoimuninė liga arba medicininė būklė, dėl kurios reikėjo skirti imunosupresantų, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Atranka atsitiktinių imčių būdu buvo stratifikuota pagal geriausią atsaką į chemoterapiją (VA/DA, plg. su stabilia liga [SL]) ir metastazių vieta (vidaus organai, plg. su ne vidaus organais), pradedant pirmaeilės indukcinės chemoterapiją. Pacientai atsitiktinių imčių būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes, kad kas 2 savaites infuzijomis į veną vartotų 10 mg/kg avelumabo, kartu taikant geriausią palaikomąją priežiūrą (GPP), arba gautų vien GPP.

Avelumabą buvo leidžiama skirti, kai liga buvo labiau progresavusi nei apibrėžiama Koduotus duomenis vertinančio nepriklausomo centrinio komiteto (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) 1.1 versiją, jeigu paciento būklė buvo kliniškai stabili ir, tyrėjo nuomone, gydymas jam buvo naudingas. Naviko būklė buvo vertinama pradinio įvertinimo metu, po atrankos atsitiktinių imčių būdu praėjus 8 savaitėms, po to kas 8 savaites iki 12 mėnesių po atrankos atsitiktinių imčių būdu ir tada kas 12 savaičių iki BICR dokumentais pagal RECIST v1.1 patvirtinto ligos progresavimo.

Demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos avelumabo kartu su GPP grupėje ir vien GPP grupėje iš esmės buvo panašios. Atliekant pradinį įvertinimą, amžiaus mediana buvo 69 metai (intervalas: 32-90), 66 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 77 % buvo vyrai, 67 % buvo baltodžiai, abiejose grupėse funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (61 %) arba 1 (39 %).

Taikant pirmaeilę indukcinę chemoterapiją, 56 % pacientų buvo skiriama cisplatina plius gemcitabinas, 38 % pacientų buvo skiriama karboplatina plius gemcitabinas ir 6 % pacientų buvo skiriama cisplatina plius gemcitabinas ir karboplatina plius gemcitabinas (t. y., šiems pacientams buvo skiriamas vienas arba daugiau kiekvieno derinio ciklą). Geriausias atsakas į pirmaeilę indukcinę chemoterapiją buvo VA arba DA (72 %) arba SL (28 %). Prieš chemoterapiją metastazių buvo vidaus organuose (55 %) arba ne vidaus organuose (45 %). Penkiasdešimt vienam procentui pacientų buvo PD-L1 teigiamų navikų. Nutraukus gydymą, šešiams procentams avelumabo plius GPP grupės pacientų ir 44 % vien GPP grupės pacientų buvo skiriamas kitas PD-1/PD-L1 kontrolinių taškų inhibitorius.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visų atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų ir PD-L1 teigiamais navikais sergančių pacientų bendrasis išgyvenamumas (BI). Papildoma veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP), vertinamas atliekant BICR pagal RECIST v1.1 Veiksmingumo baigtys buvo vertinamos, po atrankos atsitiktinių imčių būdu praėjus 4-6 indukcinės chemoterapijos platinos vaistiniais preparatais ciklams.

Naviko PD-L1 būklė buvo vertinama taikant Ventana PD-L1 (SP263) tyrimą. PD-L1 teigiamumas buvo apibrėžiamas taip: ≥ 25 % navikinių ląstelių nusidažė PD-L1 teigiamai arba ≥ 25 % imuninių ląstelių nusidažė PD-L1 teigiamai, jeigu > 1 % naviko srities buvo imuninių ląstelių, arba 100 % imuninių ląstelių nusidažė PD-L1 teigiamai, jeigu $= 1$ % naviko srities buvo imuninių ląstelių.

Atliekant iš anksto nustatytą tarpinę analizę (duomenų teikimo termino pabaigos data 2019 m. spalio 21 d.), tyrimas B9991001 atitiko savo pagrindinę BI vertinamąją baigtį vertinant abi pirmines populiacijas: visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, BI mediana 21,4 mėn. (95 % PI: 18,9; 26,1; RS 0,69; 95 % PI: 0,556; 0,863) avelumabo plius GPP grupėje ir BI mediana 14,3 mėn. (95 % PI: 12,9; 17,8) vien GPP grupėje. Pacientams su PD-L1 teigiamais navikais BI mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: 20,3; nebuvo pasiekta; RS 0,56; 95 %, PI: 0,404; 0,787) avelumabo plius GPP grupėje, BI mediana vien GPP grupėje buvo 17,1 mėn. (95 % PI: 13,5; 23,7). Atnaujinti BI rezultatai, kurių duomenų teikimo termino pabaigos data buvo 2020 m. sausio 19 d., ir ILNP duomenys, kurių teikimo termino pabaigos data 2019 m. spalio 21 d., pateikiami 8 lentelėje ir 3 pav. bei 4 pav. toliau.

8 lentelė. Tyrimu B9991001 gauti veiksmingumo rezultatai pagal PD-L1 raišką

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Avelumabas plius GPP (N = 350)	GPP (N = 350)	Avelumabas plius GPP (N = 189)	GPP (N = 169)	Avelumabas plius GPP (N = 139)	GPP (N = 131)
	Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai		PD-L1 teigiami navikai		PD-L1 neigiami navikai ^c	
Bendrasis išgyvenamumas (BI) ^a						
Reiškiniai (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana mėnesiai	22,1	14,6	NS	17,5	18,9	13,4
(95 % PI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NS)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Rizikos santykis	0,70		0,60		0,83	
(95 % PI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
Dvipusė p vertė ^d	0,0008		0,0019		-	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP) ^{b, e, f}						
Reiškiniai (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana mėnesiai	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95 % PI)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7; 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Rizikos santykis	0,62		0,56		0,63	
(95 % PI)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
Dvipusė p vertė ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

PI: Pasikliautinas intervalas; KM: Kaplano-Mejerio metodas; NĮ: negalima įvertinti

Pastaba: 72 pacientai (22 avelumabo plus GPP grupės pacientai ir 50 vien GPP grupės pacientų) sirgo naviku, kurio PD-L1 būklė nežinoma

^a BI duomenų teikimo termino pabaigos data 2020 m. sausio 19 d.

^b ILNP duomenų teikimo termino pabaigos data 2019 m. spalio 21 d.

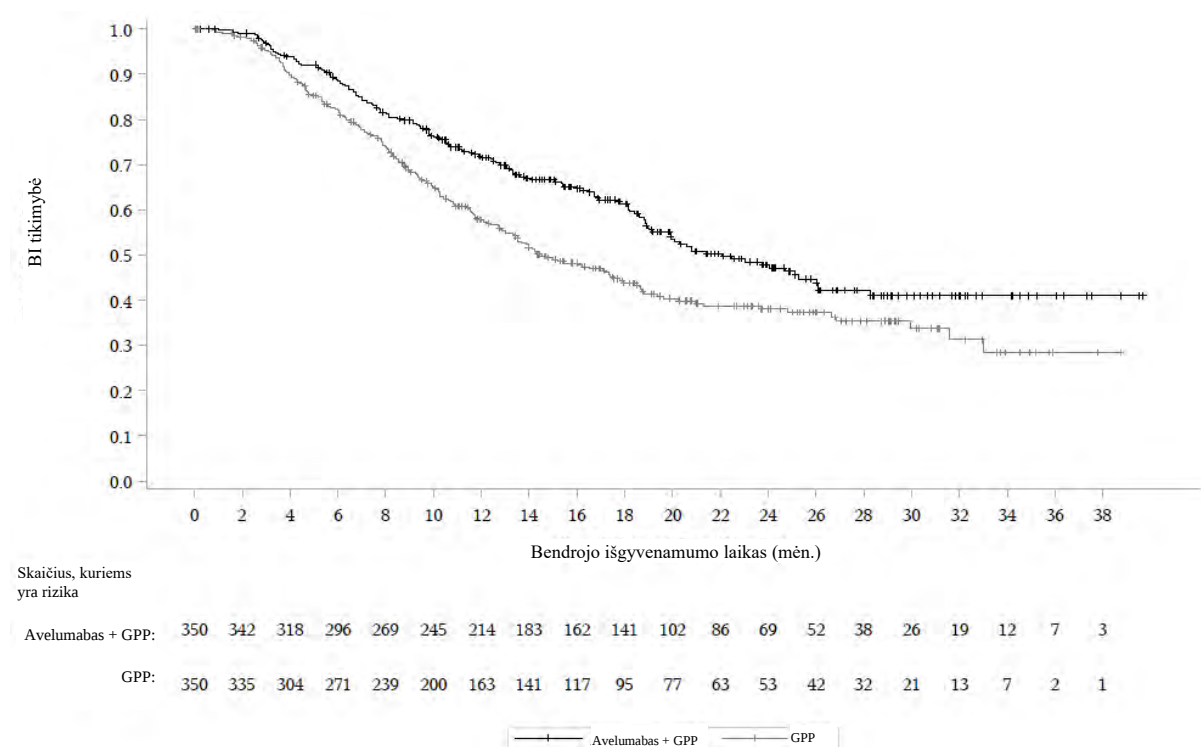
^c PD-L1 neigiamos populiacijos analizė buvo žvalgomoji, oficialių tyrimų neatlikta

^d p vertė, paremta stratifikuotu *log-rank* kriterijumi

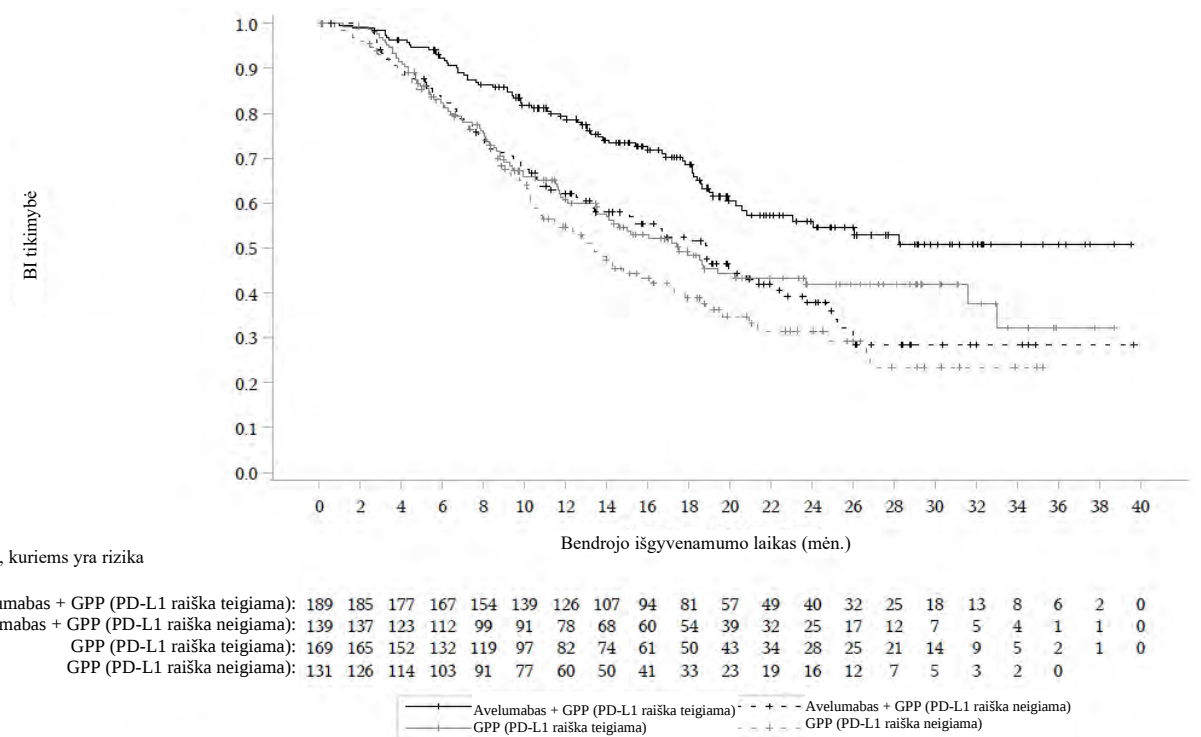
^e Remiantis BICR vertinimu pagal RECIST v1.1

^f ILNP cenzūravimo priežastys atitinka hierarchiją eilės tvarka: nėra tinkamo pradinio įvertinimo, naujo priešvėžinio gydymo pradžia, nepageidaujamas reiškiny po 2 arba daugiau trūkstančių įvertinimų, sutikimo atsiėmimas, atmetas tiriamasis, nėra tinkamo naviko įvertinimo po pradinio įvertinimo, tęsiama be nepageidaujamų reiškinių

3 pav. Bendrojo išgyvenamumo (BI) pagal PD-L1 raišką įvertinimas Kaplano-Mejerio metodu (duomenų teikimo termino pabaigos data 2020 m. sausio 19 d.) (visos analizės grupė)

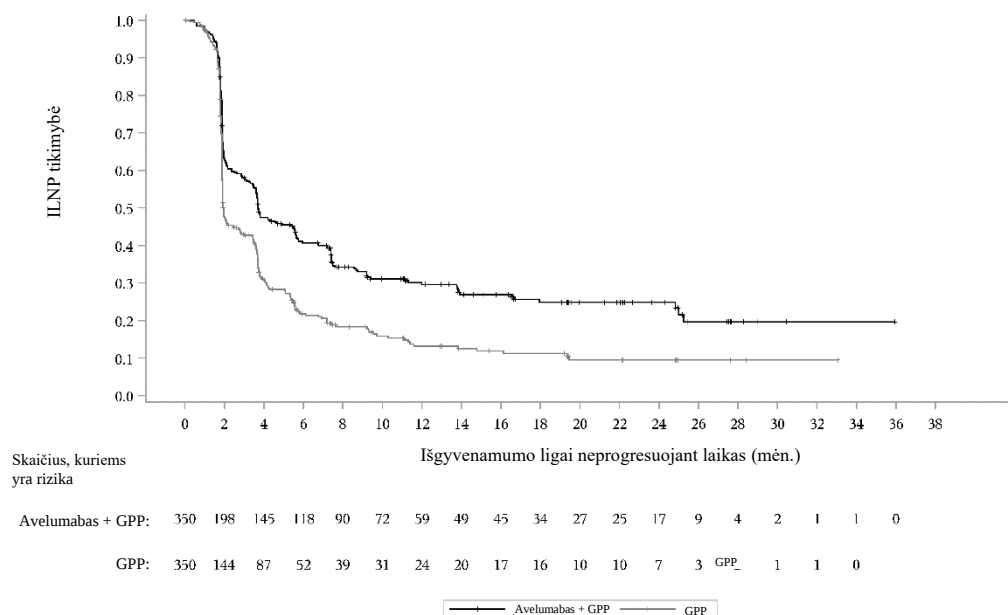


(A): Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai

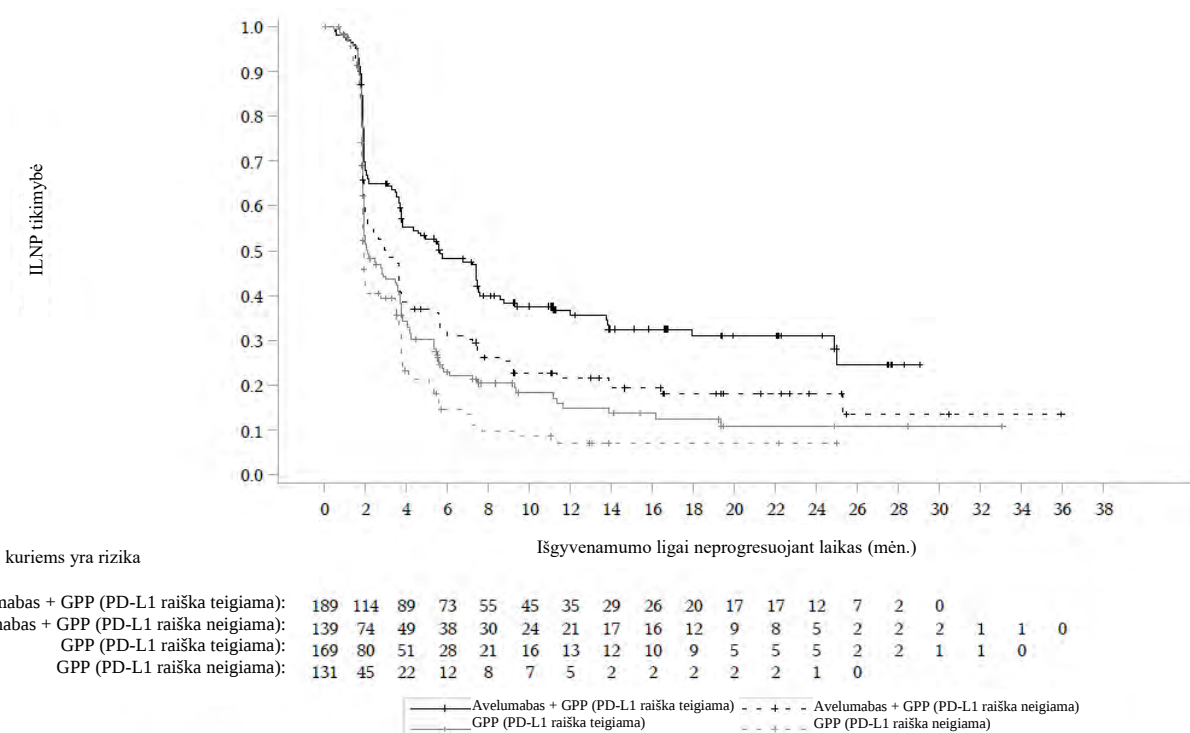


(B): Pacientai pagal PD-L1 raišką

4 pav. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILNP) pagal PD-L1 raišką įvertinimas Kaplan-Mejerio metodu atliekant BICR (RECIST v1.1) (duomenų teikimo termino pabaigos data 2019 m. spalio 21 d.) (visos analizės grupė)



(A): Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai



(B): Pacientai pagal PD-L1 raišką

Inksty ląstelių karcinoma (tyrimas B9991003)

Avelumabo, skiriamo derinyje su aksitinibu, veiksmingumas ir saugumas nustatytas tyrimu B9991003 – atsitiktinių imčių, daugiacentriu, atviruoju avelumabo vartojimo derinyje su aksitinibu tyrimu, kuriame dalyvavo 886 pacientai, sergantys negydyta pažengusia arba metastazine ILK esant šviesiųjų ląstelių komponentui.

Pacientai įtraukti į tyrimą, neatsižvelgiant į rizikos prognozės grupes arba PD-L1 raišką navike, ir jiems turėjo būti nustatytas bent viena išmatuojama anksčiau nešvitinta pažaida, apibrėžiama pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) 1.1 versiją. Pacientai, kuriems anksčiau taikytas sisteminis gydymas, nukreiptas prieš pažengusią arba metastazinę ILK; anksčiau taikytas sisteminis imunoterapinis gydymas IL-2, IFN- α , antikūnais prieš PD-1, prieš PD-L1 arba prieš CTLA-4 arba turintys aktyvių smegenų metastazių; sergantys aktyvia autoimunine liga, kuri gali blogėti vartojant imunitetą stimuliuojančias medžiagas; kuriems per paskutinius 5 metus nustatyta kitų piktybinių darinių; atlikta organo transplantacija, netiko dalyvauti tyrime.

Atsitiktinė atranka stratifikuota pagal fizinę būklę (angl. *Performance Status*, PS), nustatytą pagal Rytų jungtinės onkologų grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę (0, plg. su 1), ir regioną (JAV, plg. su Kanada / Vakarų Europa, plg. su likusiu pasauliu). Pacientai atsitiktinių imčių būdu (santykiu 1:1) paskirti į vieną iš šių gydymo grupių:

- 10 mg/kg avelumabo kas 2 savaites į veną leidžiama infuzija derinyje su 5 mg per burną du kartus per parą vartojamo aksitinibo (N = 442). Pacientams, kurie toleravo 5 mg per parą aksitinibo ir kuriems nebuvo 2 arba didesnio laipsnio su aksitinibu susijusių nepageidaujamų reiškinių 2 savaites iš eilės, dozė leista didinti iki 7 mg, o paskui – iki 10 mg du kartus per parą. Siekiant kontroliuoti toksinį poveikį, gydymą aksitinibu leista sustabdyti arba sumažinti iki 3 mg du kartus per parą, o paskui – iki 2 mg per parą.
- 50 mg per burną kartą per parą vartojamo sunitinibo gydymą tęsiant 4 savaites, po kurių 2 savaites vaisto nevartota (N = 444), gydymą tęsiant, kol pasireikš radiografiniu būdu nustatomas arba klinikiškai pasireiškiantis progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis.

Gydymas avelumabu ir aksitinibu tęstas, kol pasireikšė koduoti duomenis vertinančio nepriklausomo centrinio komiteto (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) pagal RECIST v1.1 apibrėžiamas ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis. Skirti avelumabą ir aksitinibą leista esant didesniai nei pagal RECIST apibrėžiamam ligos progresavimui, remiantis tyrėjo paciento naudos ir rizikos santykio įvertinimu bei klinikine būkle, įskaitant funkcinę būklę, klinikinius simptomus, nepageidaujamus reiškinius ir laboratorinių tyrimų duomenis. Didžioji dalis (n = 160, 71,4 %) pacientų, kuriems nustatyta progresuojanti liga, tęsė gydymą abiem vaistiniais preparatais po ligos progresavimo. Naviko būklės vertinimas atliktas pradinio vertinimo metu, po atsitiktinės atrankos praėjus 6 savaitėms, paskui kas 6 savaites iki 18 mėnesių po atsitiktinės atrankos ir kas 12 savaičių iki BICR dokumentais patvirtinto ligos progresavimo.

Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP), vertinamas atliekant BICR pagal RECIST v1.1, ir bendrasis išgyvenamumas (BI) taikant kaip pirmaeilį gydymą pacientams, sergantiems išplitusia ILK, turintiems PD-L1 teigiamą naviką (PD-L1 raiškos lygis ≥ 1 %). Pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo ILNP, remiantis BICR vertinimu pagal RECIST v1.1, ir BI, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką. PD-L1 raiška nustatyta imunohistocheminiu būdu. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsakas (OA), laikas iki atsako (LIA) ir atsako trukmė (AT).

Tyrimo populiacijos charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana – 61 metai (intervalas: 27,0-88,0), 38 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 75 % – vyrai, 75 % – baltodžiai, ECOG fizinės būklės balas – 0 (63 %) arba 1 (37 %).

Pacientų pasiskirstymas pagal Tarptautinę metastazinės inkstų ląstelių karcinomos duomenų bazės konsorciūmą (angl. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*, IMDC) rizikos grupes buvo toks: 21 % priklausė palankios prognozės, 62 % – vidutiniško prognozės, o 16 % – blogos prognozės grupei. Pacientų pasiskirstymas pagal Memorialinio Sloan-Kettering vėžio centro (angl. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, MSKCC) rizikos grupes buvo toks: 22 % priklausė palankios prognozės, 65 % – vidutiniškos prognozės, o 11 % – blogos prognozės grupei.

Veiksmingumo rezultatai pateikiami 9 lentelėje ir 5 pav., remiantis duomenų teikimo termino pabaigos data 2019 m. sausio 28 d. Kai BI stebėjimo mediana buvo 19 mėnesių, BI duomenys buvo negalutiniai ir nustatyta 27 % mirties atvejų. Nustatytas BI rizikos santykis (RS) buvo 0,80 (95 % PI: 0,616; 1,027) gydant avelumabu derinyje su aksitinibu, palyginti su gydymu sunitinibu.

9 lentelė. Tyrimo B9991003 veiksmingumo rezultatai pacientams, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką

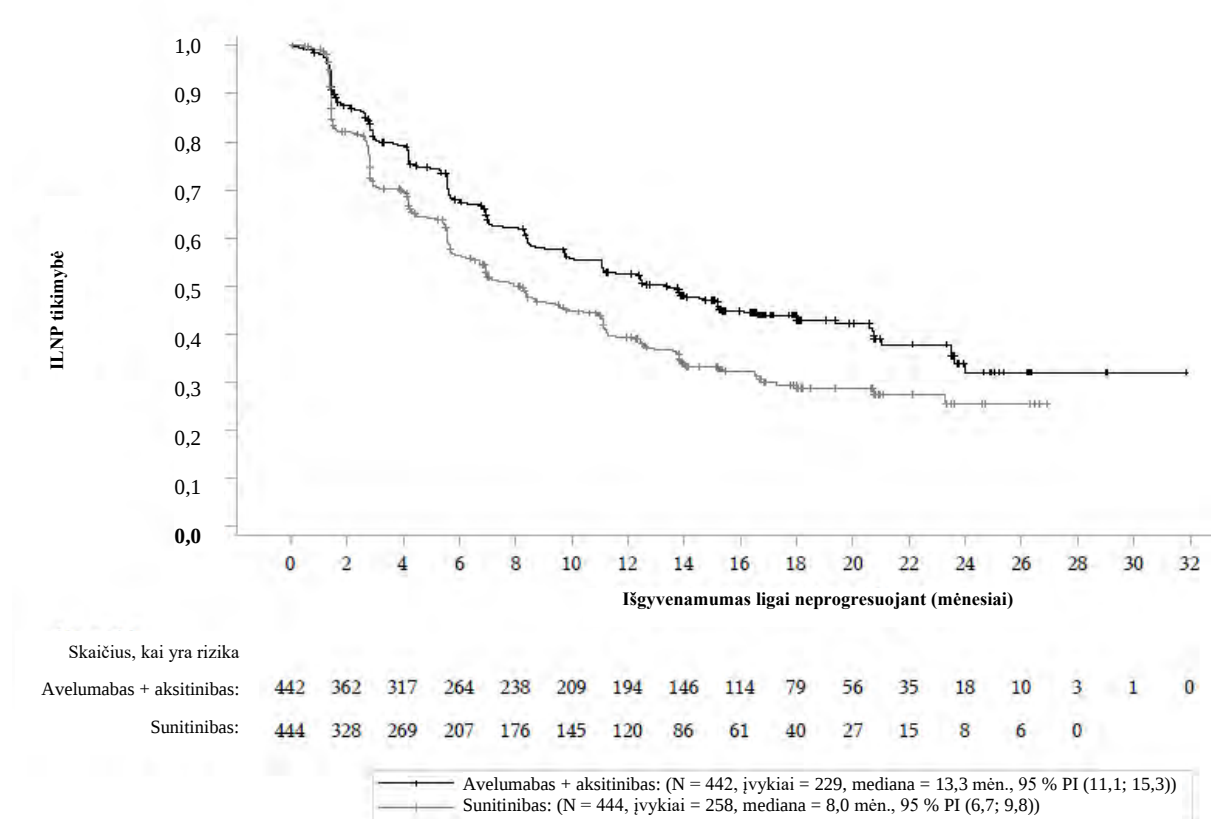
Veiksmingumo vertinamosios baigtys (remiantis BICR vertinimu)	Avelumabas plus aksitinibas (N = 442)	Sunitinibas (N = 444)
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP)		
Ivykiai (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Santykinė rizika (95 % PI) p vertė*	0,69 (0,574, 0,825) <0,0001	
12 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
18 mėnesių ILNP dažnis pagal KM, (95 % PI)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
Patvirtinto objektyvaus atsako dažnis (OAD)		
Objektyvaus atsako dažnis (OAD) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(95 % PI)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Visiškas atsakas (VA) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Dalinis atsakas (DA) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Laikas iki atsako (LIA)		
Mediana, mėnesiai (intervalas)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Atsako trukmė (AT)		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	18,5 (17,8, NĮ)	NĮ (16,4; NĮ)

BICR: koduotų duomenų nepriklausoma centrinė priežiūra (angl. *Blinded Independent Central Review*); PI: pasikliautinis intervalas; KM: Kaplano-Mejerio metodas; NĮ: negalima įvertinti.

* Vienpusio kriterijaus p vertė pagal stratifikuotą logranginį kriterijų.

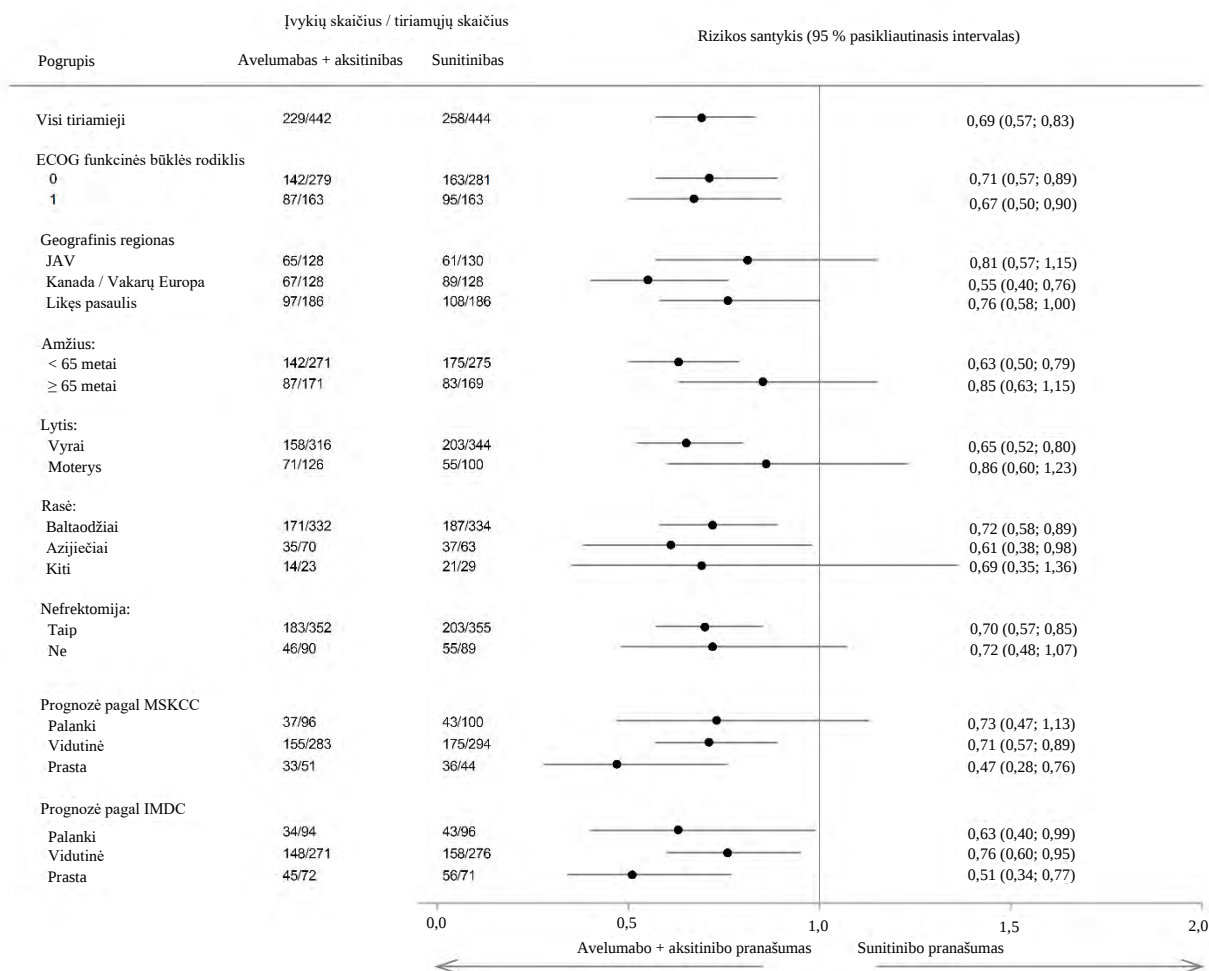
** PI nustatyti taikant logranginę transformaciją su atbuline transformacija į netransformuotą skalę.

5 pav. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant įverčiai Kaplano-Mejerio metodu, remiantis BICR įvertinimu pacientams, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką



Nustatytas statistiškai reikšmingas ILNP pagerėjimas iš anksto nustatytuose pogrupiuose.

6 pav. Išgyvenimo ligai neprogresuojant diagrama, paremta BICR vertinimu pacientams, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką



Imunogeninis poveikis

Gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš vaistinį preparatą (APVP) aptikta 8,5 % MLK sergančių pacientų (tyrimas EMR107000-003: 8,9 % iš A dalies ir 8,2 % iš B dalies), 19 % UK sergančių pacientų (tyrimas B9991001) ir 16 % ILK sergančių pacientų (tyrimas B9991003). Didžioji dalis APVP buvo neutralizuojančio poveikio. APVP arba neutralizuojančių antikūnų (nAK) poveikio farmakokinetikai, veiksmingumui arba saugumui įrodymų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Tyrimas MS100070-0306 buvo daugiacentris, atvirasis, I/II fazės tyrimas, kurio tikslas – įvertinti avelumabo dozę, saugumą ir toleravimą, priešnavikinį poveikį, farmakokinetiką ir farmakodinamiką vaikams nuo gimimo iki mažiau nei 18 metų, kuriems yra sunkiai gydomų arba pasikartojančių solidinių navikų, įskaitant centrinės nervų sistemos (CNS) navikus ir limfomą, kuriems nėra standartinio gydymo arba kurių esamam gydymui pacientas nebuvo tinkamas.

Į tyrimą buvo įtraukti vaikai, kurių amžius buvo nuo 3 iki 17 metų (11 pacientų ≤ 12 metų ir 10 pacientų > 12 metų), kuriems kas 2 savaites į veną buvo leidžiama 10 mg/kg (N = 6) arba 20 mg/kg (N = 15) avelumabo iki patvirtinto progresavimo, mirties arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pagrindinės navikų kategorijos buvo minkštųjų audinių ir (arba) kaulų sarkoma (N = 12), CNS piktybiniai navikai (N = 8) bei skrandžio ir žarnyno (SŽ) karcinoma (N = 1).

Šio tyrimo metu visiško atsako (VA) arba dalinio atsako (DA) vertinant pagal RECIST 1.1 nebuvo.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Bavencio tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis Merkel ląstelių karcinomai, urotelio karcinomai ir inkstų ląstelių karcinomai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Avelumabo farmakokinetika (FK) vertinta populiacijos FK metodu, avelumabo monoterapijos atveju ir avelumabo skiriant derinyje su aksitinibu.

Remiantis populiacijos FK analize, avelumabo monoterapijos atveju ir avelumabo skiriant derinyje su aksitinibu kliniškai reikšmingų avelumabo ekspozicijos skirtumų vartojant kas 2 savaites po 800 mg arba 10 mg/kg, nesitikima.

Pasiskirstymas

Tikėtina, kad avelumabas pasiskirstys sisteminėje kraujotakoje ir mažiau neląsteliniame tarpe. Pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyros koncentracijai buvo 4,72 l.

Kadangi pasiskirstymas ne kraujagyslėse yra ribotas, avelumabo pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyros koncentracijai yra mažas. Kaip būdinga antikūnams, avelumabas specifiškai nesijungia su kraujo plazmos baltymais.

Eliminacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize įtraukiant 1 629 pacientus, bendro sisteminio klirenso (KL) vertė yra 0,59 l per parą. Papildoma analize nustatyta, kad avelumabo KL laikui bėgant mažėja: didžiausias vidutinis maksimalus sumažėjimas (% variacijos koeficientas [VK %]) nuo pradinio įvertinimo skirtingiems navikų tipams buvo maždaug 32,1 % (VK 36,2 %).

Avelumabo pusiausvyros koncentracija buvo pasiekta maždaug po 4-6 savaitių (2-3 ciklų) kartotinių 10 mg/kg dozių vartojimo kas 2 savaites, sisteminis kaupimasis buvo maždaug 1,25 karto.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rekomenduojamos dozės pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra 6,1 paros.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Avelumabo ekspozicija didėjo proporcingai dozei, vartojant nuo 10 mg/kg iki 20 mg/kg kas 2 savaites.

Skyrus 10 mg/kg avelumabo derinyje su 5 mg aksitinibo, atitinkamos avelumabo ir aksitinibo ekspozicijos nepakito, palyginti su jų vartojimu atskirai. Nėra duomenų, rodančių kliniškai reikšmingą avelumabo klirenso pokytį per tam tikrą laiką pacientams, sergantiems išplitusia ILK.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos analizė neparodė avelumabo bendro sisteminio klirenso skirtumo pagal amžių, lytį, rasę, PD-L1 raišką, navikinių ląstelių gausą (angl. *tumour burden*), inkstų funkcijos sutrikimo būklę ir lengvą arba vidutinį kepenų funkcijos sutrikimą.

Didėjant kūno svoriui, didėja ir bendras sisteminis klirensas. Įvertinus platų kūno svorio intervalą atitinkančius duomenis (nuo 30 iki 204 kg), esant pusiausvyros koncentracijai ekspozicija buvo maždaug vienoda, kai dozė buvo parenkama pagal kūno svorį.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) nuo 60 iki 89 ml/min., *Cockcroft-Gault* kreatinino klirensas (KrKl); n = 623), vidutinio sunkumo (GFG nuo 30 iki 59 ml/min., n = 320) inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, kurių inkstų funkcija normali (GFG $\geq$ 90 ml/min., n = 671), kliniškai svarbių avelumabo klirenso skirtumų nenustatyta.

Avelumabo vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (GFG nuo 15 iki 29 ml/min.), neištirtas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubinas $\leq$ VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bilirubinas 1-1,5 karto didesnis už VNR, n = 217), ir pacientų, kurių kepenų funkcija normali (bilirubinas ir AST aktyvumas $\leq$ VNR, n = 1 388), populiacijos farmakokinetikos analizė kliniškai svarbių avelumabo klirenso skirtumų neparodė. Kepenų funkcijos sutrikimas apibrėžiamas pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) kepenų funkcijos sutrikimų kriterijus.

Avelumabo vartojimas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubinas 1,5-3 kartus didesnis už VNR) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubinas $>$ 3 kartus didesnis už VNR), neištirtas.

Vaikų populiacija

Tyrimo MS100070-0306 metu avelumabo farmakokinetika buvo vertinama 21 vaikui ir paaugliui nuo 3 metų iki 17 metų, į veną kas 2 savaites leidžiant 10 mg/kg (N = 6) arba 20 mg/kg (N = 15) avelumabo iki patvirtinto progresavimo, mirties arba nepriimtino toksinio poveikio.

Vaikų FK parametrai ir atitinkami FK duomenys visiems pacientams buvo vertinami pagal dozavimą ir stratifikuojami pagal kūno svorį.

Ekspozicija vaikams, kuriems buvo leidžiama 20 mg/kg avelumabo, buvo panaši arba didesnė, palyginti su ekspozicija suaugusiesiems, kuriems buvo leidžiama 10 mg/kg arba 800 mg avelumabo. Vaikams, kuriems buvo leidžiama 10 mg/kg avelumabo, ekspozicija buvo mažesnė nei suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys, ilgauodegėms makakoms 1 mėnesį ir 3 mėnesius kartą per savaitę į veną leidžiant 20, 60 arba 140 mg/kg dozes, o po 3 mėnesių vaistinio preparato vartojimo taikant 2 mėnesių sveikimo laikotarpį, specifinio pavojaus žmogui nerodo. Beždžionių, 3 mėnesius gydytų $\geq$ 20 mg/kg avelumabo, galvos ir nugaros smegenyse nustatyta vienbranduolių ląstelių infiltracija aplink kraujagysles. Nors aiškaus ryšio tarp dozės ir atsako nenustatyta, negalima atmesti galimybės, kad šie duomenys buvo susiję su gydymu avelumabu.

Avelumabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Manoma, kad PD-1/PD-L1 patofiziologinis mechanizmas daro įtaką vaisiaus toleravimo palaikymui viso nėštumo metu. Naudojant pelių vaikingumo modelius, nustatyta, kad PD-L1 signalų blokada sumažino toleravimą vaisiui ir padidino vaisiaus žūties dažnį. Šie rezultatai rodo, kad vartojant avelumabą nėštumo metu galima pakenkti vaisiui, įskaitant didesnę persileidimo arba negyvagimių dažnį.

Galimo avelumabo kancerogeniškumo arba genotoksiškumo įvertinimo tyrimų neatlikta.

Avelumabo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. 1 mėnesio ir 3 mėnesių kartotinių dozių toksikologinių tyrimų su beždžionėmis metu pastebimo poveikio patelių reprodukcijos organams nenustatyta. Dauguma į šiuos tyrimus įtrauktų beždžionių patinų buvo lytiškai nesubrendę, todėl aiškių išvadų apie poveikį patinų reprodukcijos organams pateikti negalima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Ledinė acto rūgštis
Polisorbatas 20 (E432)
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Atidarius

Vertinant mikrobiologiniu požiūriu, atidarytą vaistinį preparatą reikia praskiesti ir nedelsiant sulašinti į veną.

Pasiruošus infuzijai

Nustatyta, kad praskiesto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka 24 valandas, laikant toliau nurodytomis sąlygomis:

Infuzinis preparatas	Laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, apsaugotoje nuo šviesos vietoje	Laikant 20 °C - 25 °C temperatūroje ir kambario šviesoje
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinis tirpalas	96 val.	72 val.
4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuzinis tirpalas	24 val.	24 val.

Vertinant mikrobiologiniu požiūriu, išskyrus tuos atvejus, kai skiedimo metodas nekelia mikrobiologinės taršos rizikos, praskiestą tirpalą reikia nedelsiant sulašinti į veną. Jei atidarytas vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml koncentrato flakone (I tipo stiklo), uždengtame halobutilo gumos kamščiu ir aliumininio sandarikliu su nuimamu plastikiniu dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bavencio yra suderinamas su polietileno, polipropileno ir etileno vinilo acetato infuziniais maišeliais, stikliniais buteliukais, polivinilo chlorido infuziniais rinkiniais ir įtaisytais filtrais su polietersulfonų membranomis, kurių porų dydžiai yra 0,2 mikrometro.

Ruošimo instrukcija

Ruošiant infuzinį tirpalą reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

- Reikia apžiūrėti, ar flakone esančiame tirpale nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Bavencio yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas. Jei tirpalas yra drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių, flakoną reikia išmesti.
- Reikia naudoti tinkamo dydžio infuzinį maišelį (pageidautina 250 ml), kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Reikiamą Bavencio tūrį reikia įtraukti iš flakono (-ų) ir perpilti į infuzinį maišelį. Pradėtus naudoti arba tuščius flakonus reikia išmesti.
- Praskiestą tirpalą reikia sumaišyti švelniai apverčiant maišelį, kad išvengtumėte putojimo arba per didelio tirpalo susimaišymo.
- Reikia patikrinti, ar tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir ar nėra matomų dalelių. Paruošus praskiestą tirpalą, jį reikia vartoti nedelsiant.
- Nelašinkite kartu kitų vaistinių preparatų ta pačia intravenine infuzijos sistema. Infuzinį tirpalą reikia sulašinti naudojant sterilų, nepirogenišką, mažai su baltymais besijungiantį 0,2 mikrometro įtaisytą arba pritvirtinamą filtrą, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.

Po Bavencio vartojimo infuzijos sistemą reikia praskalauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu.

Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti arba kratyti. Jei laikoma šaldytuve, prieš vartodami palaukite, kol praskiestas tirpalas, esantis intraveniniuose maišeliuose, sušils iki kambario temperatūros (nuo 20 °C iki 25 °C).

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1214/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjo 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2025 m. kovo 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant į rinką Bavencio kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir bet kuriuos kitus programos aspektus.

Mokomoji programa skirta pagerinti pacientų supratimą apie požymius bei simptomus, susijusius su ankstyvu imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų ir su infuzija susijusių reakcijų atpažinimu ir identifikavimu.

Registruotojas užtikrins, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje prekiaujama Bavencio, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai / globėjai, kurie, kaip tikimasi, išrašys ir vartos Bavencio, turėtų prieigą / būtų aprūpinti paciento kortele.

Paciento kortelėje turi būti pateikti toliau apibūdinti svarbiausi teiginiai.

- Trumpas supažindinimas su Bavencio (avelumabu) (indikacija ir šios priemonės tikslas).
- Svarbiausių imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų ir su infuzija susijusių reakcijų požymių bei simptomų apibūdinimas ir nurodymas, kad pasireiškus, neišnykus arba pablogėjus simptomams svarbu apie tai nedelsiant informuoti gydantį gydytoją.
- Įspėjamasis teiginys pacientams, kad svarbu nedelsiant pasitarti su gydytoju, jeigu atsirado bet kuris iš išvardytų požymių bei simptomų, ir svarbu nebandyti gydytis patiems.
- Priminimas visada nešiotis Paciento kortelę ir ją parodyti bet kuriam sveikatos priežiūros specialistui, kuris gali gydyti pacientą.
- Kortelė taip pat yra paprastas būdas nurodyti Bavencio išrašiusio gydytojo kontaktus ir įrašyti įspėjamąjį teiginį sveikatos priežiūros specialistams, bet kokiais atvejais gydantiems pacientą, įskaitant skubios pagalbos atvejus, kad pacientas vartoja Bavencio.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bavencio 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
avelumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename koncentrato ml yra 20 mg avelumabo.
Viename 10 ml flakone yra 200 mg avelumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, ledinė acto rūgštis, polisorbato 20, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
200 mg/10 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1214/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS –ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Bavencio 20 mg/ml sterilus koncentratas
avelumabas
i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg/10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Bavencio 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui avelumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bavencio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bavencio
3. Kaip vartoti Bavencio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bavencio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bavencio ir kam jis vartojamas

Bavencio sudėtyje yra veikliosios medžiagos avelumabo, monokloninio antikūno (tam tikro baltymo), kuris organizme jungiasi prie specifinio taikinio, vadinamo PD-L1.

PD-L1 aptinkamas tam tikrų navikinių ląstelių paviršiuje, jis padeda apsaugoti navikines ląsteles nuo imuninės sistemos (natūralios organizmo apsaugos). Bavencio jungiasi su PD-L1 ir blokuoja šį apsauginį poveikį, taip leisdamas imuninei sistemai pulti navikines ląsteles.

Bavencio skirtas suaugusiesiems šioms ligoms gydyti:

- Merkelio ląstelių karcinomai (MKL) – **reto tipo odos vėžiui**, kuris metastazavo (išplito į kitas kūno dalis);
- urotelio karcinomai (UK), **vėžiui, kuris atsiranda šlapimo takuose**, kai jis yra pažengęs arba metastazinis (išplitęs už šlapimo pūslės ribų arba į kitas kūno dalis). Bavencio skiriamas kaip palaikomasis gydymas, jeigu navikas nepadidėjo po vadinamosios pirmaeilės chemoterapijos, kurios pagrindas platina;
- inkstų ląstelių karcinomai (ILK) – **tam tikro tipo inkstų vėžiui**, kai jis pažengęs (išplito už inksto ribų arba į kitas kūno dalis).

Gydant inkstų ląstelių vėžį, Bavencio reikia vartoti derinyje su aksitinibu.

Svarbu perskaityti ir vaisto, kurio sudėtyje yra aksitinibo, pakuotės lapelį. Jeigu kilo klausimų dėl aksitinibo, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bavencio

Bavencio vartoti draudžiama

jeigu yra alergija avelumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujo tyrimai ir kūno svorio tikrinimas

Gydytojas tikrins bendrą Jūsų sveikatos būklę prieš gydymą Bavencio ir gydymo metu.

Gydymo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai, prieš gydymą bei gydymo metu gydytojas stebės Jūsų kūno svorį.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Bavencio

Jis gali sukelti šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių). Atkreipkite dėmesį, kad šie simptomai kartais gali atsirasti vėliau ir pasireikšti po paskutinės dozės. Jeigu Jums yra bent viena iš toliau nurodytų būklių, **kreipkitės skubios medicinos pagalbos:**

- su infuzija susijusios reakcijos;
- sutrikimai dėl plaučių uždegimo (pneumonito);
- kepenų uždegimas (hepatitas) arba kiti kepenų funkcijos sutrikimai;
- žarnyno uždegimas (kolitas), viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos) arba dažnesnis nei įprastai tuštinimasis;
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- širdies uždegimas (miokarditas);
- hormonus gaminančių liaukų (skydliaukės, antinksčių ir hipofizės) sutrikimai, kurie gali pakeisti šių liaukų veiklą;
- 1 tipo cukrinis diabetas, įskaitant sunkų, kartais gyvybei pavojingą sutrikimą, sukeltą dėl cukrinio diabeto padidėjus rūgščių kiekiui kraujyje (diabetinė ketoacidozė);
- inkstų sutrikimai;
- raumenų uždegimas (miozitas ir reumatinė polimialgija);
- sutrikimai dėl plaučių, odos, akių ir (arba) limfmazgių uždegimo (sarkoidozė);
- tulžies latakų uždegimas ir randėjimas (sklerozuojantis cholangitas);
- sąnarių uždegimas (artritas);
- kūną drėkinančių liaukų uždegimas (sausasis sindromas [Sjogreno]).

Jeigu vartojant Bavencio Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, **nemėginkite** patys jų gydyti kitais vaistais. Gydytojas gali:

- skirti Jums kitų vaistų, kad būtų išvengta komplikacijų ir palengvėtų simptomai;
- atidėti kitos Bavencio dozės vartojimą;
- arba visiškai nutraukti gydymą Bavencio.

Prieš vartodami Bavencio, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jeigu

- Jums nustatyta autoimuninė liga (būklė, kai organizmas puola savas ląsteles);
- Jums nustatyta žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija arba įgytasis imuniteto nepakankamumo sindromas (AIDS);
- Jums kada nors buvo lėtinė virusinė kepenų infekcija, įskaitant hepatitą B (HBV) arba hepatitą C (HCV);
- vartojate vaistų imuninei sistemai slopinti;
- Jums buvo atlikta organo transplantacija.

Bavencio veikia imuninę sistemą. Tai gali sukelti organų uždegimą. Šio šalutinio poveikio rizika gali būti didesnė, jeigu Jums jau nustatyta autoimuninė liga (būklė, kai organizmas puola savas ląsteles). Taip pat Jums gali pasireikšti dažni autoimuninės ligos paūmėjimai, kurie paprastai būna lengvi.

Vaikams ir paaugliams

Bavencio vartojimas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirtas. Todėl Bavencio negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Bavencio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Bavencio gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu esate nėščia, Bavencio vartoti negalima, nebent gydytojas Jums jį specialiai rekomenduoja.

Jeigu esate moteris, kuri gali pastoti, gydymo Bavencio metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės vartojimo turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui.

Vartojant Bavencio ir bent 1 mėnesį po to, kai pavartojote paskutinę dozę, **negalima žindyti kūdikio**.

Nežinoma, ar Bavencio patenka į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei pavartoję Bavencio prastai jaučiatės. Nuovargis yra labai dažnas Bavencio šalutinis poveikis ir gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanismus.

Bavencio sudėtyje yra mažas natrio kiekis

Vienoje Bavencio 200 mg dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Bavencio sudėtyje yra polisorbato

Viename Bavencio flakone yra 5 mg polisorbato 20. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Bavencio

Bavencio Jums bus lašinamas ligoninėje arba klinikoje, prižiūrint patyrusiam gydytojui.

Kiek Bavencio Jums bus skiriama

Rekomenduojama avelumabo dozė yra 800 mg kas 2 savaites. Gydytojas nuspręs, kiek gydymo kursų Jums reikės.

Kaip Jums bus lašinamas Bavencio

Bavencio Jums bus lašinamas infuzija (lašeline) į veną per 1 valandą. Bavencio prieš vartojimą bus suleidžiamas į maišelį su natrio chlorido tirpalu.

Kas žinotina prieš vartojant Bavencio

Bent pirmuosius 4 gydymo ciklus prieš vartojant Bavencio Jums bus skiriamas paracetamolis ir antihistamininis vaistas, kurie padės išvengti galimo gydymo šalutinio poveikio, susijusio su infuzija. Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguos į gydymą, gydytojas gali nuspręsti toliau Jums skirti šiuos vaistus prieš visus gydymo Bavencio ciklus.

Pamiršus pavartoti Bavencio

Labai svarbu nepraleisti nė vieno numatyto apsilankymo pas gydytoją, kad Jums būtų paskirtas Bavencio. Jeigu praleidote numatytą apsilankymą, kreipkitės į gydytoją, kad paskirtų kitą dozę.

Nutraukus gydymą Bavencio

Negalima nutraukti gydymo Bavencio, nebent tai aptarėte su gydytoju. Nutraukus gydymą, gali išnykti vaisto poveikis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuris šalutinis poveikis gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutinės dozės vartojimo.

Bavencio veikia imuninę sistemą ir gali sukelti organų uždegimą (žr. 2 skyrių). Uždegimas gali sukelti sunkų organizmo pažeidimą, kai kurios uždegiminės būklės gali būti mirtinos, ir gali reikėti jas gydyti arba nutraukti Bavencio vartojimą.

Jeigu Jums pasireiškė bet kurio organo uždegimas arba jeigu Jums atsirado arba pasunkėjo bent vienas iš toliau nurodytų požymių ar simptomų, **kreipkitės skubios medicinos pagalbos.**

- Su infuzija susijusių reakcijų požymiai, pvz., **dusulys arba švokštimas, šaltkrėtis arba drebulys, išbėrimas su patinimu arba odos ruplės, paraudimas, mažas kraujospūdis** (svaigulys, nuovargis, pykinimas), **karščiavimas, nugaros skausmas ir pilvo skausmas.** Tai pasireiškia labai dažnai.
- Hormonus gaminančių liaukų uždegimo (kuris gali veikti liaukų veikimą) požymiai gali būti **stiprus nuovargis, greitas širdies plakimas, sustiprėjęs prakaitavimas, nuotaikos ar elgsenos pokyčiai**, pvz., dirglumas arba užmaršumas, **šalčio pojūtis, labai mažas kraujospūdis** (apalpimas, svaigulys, nuovargis, pykinimas), **kūno svorio pokyčiai** arba **galvos skausmas.** Toks poveikis labai dažnai pasireiškia skydliaukei, dažnai – antinksčiams ir nedažnai – hipofizei.
- Plaučių uždegimo (pneumonito) požymiai gali būti **pasunkėjęs kvėpavimas** arba **kosulys.** Tai pasireiškia dažnai.
- Žarnyno uždegimo (kolito) požymiai gali būti **viduriavimas** (skystos išmatos) arba **dažnesnis nei įprastai tuštinimasis, kraujas išmatose arba tamsios, deguto spalvos, lipnios išmatos** arba **stiprus pilvo skausmas, arba jautrumas.** Tai pasireiškia dažnai.
- Kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant kepenų uždegimą (hepatitą), požymiai ir simptomai gali būti **odos pageltimas** (gelta) arba **akių baltymų pageltimas, sunkus pykinimas arba vėmimas, skausmas dešinėje pilvo srityje, mieguistumas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar „mėlynės“ (kraujosruvos), mažesnis nei įprastai alkio pojūtis, nuovargis** arba **nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai.** Tai pasireiškia dažnai.
- Kasos uždegimas (pankreatitas) gali pasireikšti šiais požymiais: **pilvo skausmu, pykinimu ir vėmimu.** Tai pasireiškia nedažnai.
- Širdies uždegimo (miokardito) požymiai gali būti **pasunkėjęs kvėpavimas, svaigulys arba apalpimas, karščiavimas, krūtinės skausmas ir krūtinės spaudimas arba į gripą panašūs simptomai.** Tai pasireiškia nedažnai.
- 1 tipo cukrinio diabeto požymiai, įskaitant diabetinę ketoacidozę, gali būti **didesnis nei įprastai alkio ar troškulio pojūtis, dažnesnis poreikis šlapintis, kūno svorio kritimas ir nuovargio pojūtis** arba **apsunkintas mąstymas, saldus arba vaisių kvapas iš burnos, pykinimas arba vėmimas, pilvo skausmas ir gilus arba greitas kvėpavimas.** Tai pasireiškia nedažnai.
- Inkstų uždegimo požymiai: **nenormalūs inkstų funkcijos tyrimų rezultatai, retesnis nei įprastai poreikis šlapintis, kraujas šlapime arba patinusios kulkšnys.** Tai pasireiškia nedažnai.

- Raumenų uždegimo, pvz., miozito, požymiai gali būti **raumenų skausmas** arba **silpnumas**, ir reumatinė polimialgija, gali būti **raumenų skausmas** arba **sąstingis**. Miozitas pasireiškia nedažnai, o reumatinės polimialgijos dažnis nežinomas.
- Uždegimo, susijusio su **uždegiminių ląstelių kaupimusi** įvairiuose organuose ir audiniuose, dažniausiai plaučiuose (sarkoidozė), požymiai. Tai pasireiškia nedažnai.
- Sąnarių uždegimo (artrito) požymiai gali būti **sąnarių skausmas**, **sąstingis** ir **patinimas**. Tai pasireiškia retai.
- Tulžies latakų uždegimo ir randėjimo požymiai gali būti **viršutinės dešinėsios pilvo dalies skausmas**, **kepenų arba blužnies patinimas**, **nuovargis**, **niežėjimas** arba **odos ar akių baltymų pageltimas** (sklerozuojantis cholangitas). Dažnis nežinomas.
- **Kūną drėkinančių** liaukų, pvz., ašarų ar prakaito liaukų, uždegimo požymiai gali būti **akių sausmė** ir **burnos sausmė** (sausasis sindromas [Sjogren]). Dažnis nežinomas.
- Mažas neutrofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcijomis) skaičius. Dažnis nežinomas.

Nemėginkite patys gydytis kitais vaistais.

Kitas šalutinis poveikis

Kai kuris šalutinis poveikis gali nesukelti jokių simptomų ir gali būti aptinkamas tik kraujo tyrimais.

Vieno vartojamo avelumabo klinikinių tyrimų metu nustatytas toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis
- Pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas
- Pilvo skausmas, nugaros skausmas, sąnarių skausmas
- Kosulys, dusulys
- Nuovargio ar silpnumo pojūtis
- Karščiavimas
- Rankų, pėdų arba kojų patinimas
- Kūno svorio sumažėjimas, mažesnis alkio pojūtis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) kiekis
- Sumažėjęs trombocitų (kraujo plokštelių) kiekis kraujyje
- Padidėjęs kraujospūdis
- Mažas natrio kiekis
- Galvos skausmas, svaigulys
- Šalčio pojūtis
- Burnos džiūvimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje
- Padidėjęs kasos fermentų aktyvumas kraujyje
- Odos išbėrimas, niežėjimas
- Raumenų skausmas
- Į gripą panaši liga (įskaitant karščiavimo jausmą, raumenų skausmus)
- Tirpimas, dilgsėjimas, silpnumas, deginimo pojūtis rankose ir kojose

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Odos paraudimas
- Žarnyno nepraėinamumas
- Raudonos, niežtinčios, pleiskanojančios odos dėmės, odos sausumas
- Sumažėjęs kraujospūdis
- Padidėjęs raumenų fermentų aktyvumas kraujyje
- Padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) kiekis
- Sąnarių uždegimas (reumatoidinis artritas)
- Generalizuota miastenija, miastenijos sindromas, liga, galinti sukelti raumenų silpnumą

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Šlapimo pūslės uždegimas. Požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje.

Gydymo avelumabu derinyje su aksitinibu klinikinių tyrimų metu nustatytas toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas
- Padidėjęs kraujospūdis
- Nuovargio ar silpnumo pojūtis
- Užkimimas, kosulys, dusulys
- Sumažėjęs apetitas, sumažėjęs svoris
- Galvos skausmas, svaigulys
- Sąnarių skausmas, nugaros skausmas, pilvo skausmas, raumenų skausmas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje
- Šalčio pojūtis
- Odos išbėrimas, niežėjimas
- Karščiavimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Raudonos, niežtinčios, pleiskanojančios odos dėmės, į aknę panašus išbėrimas
- Rankų, pėdų arba kojų patinimas
- Burnos džiovimas
- Padidėjęs kasos fermentų aktyvumas kraujyje
- Susilpnėjusi inkstų funkcija
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis
- Sumažėjęs kraujospūdis
- Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje
- Į gripą panaši liga (įskaitant karščiavimo jausmą, raumenų skausmus)
- Padidėjęs raumenų fermentų aktyvumas kraujyje
- Sumažėjęs kraujo plokštelių kiekis kraujyje
- Tirpimas, dilgsėjimas, silpnumas, deginimo pojūtis rankose ir kojose
- Odos paraudimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) kiekis
- Padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (eozinofilų) kiekis
- Žarnyno nepraėinamumas
- Generalizuota miastenija, miastenijos sindromas, liga, galinti sukelti raumenų silpnumą

Vartojant kitus panašius vaistus, nustatytas toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- Kasos gaminamų virškinimo fermentų aktyvumo trūkumas arba sumažėjimas (egzokrininis kasos nepakankamumas)
- Celiakija (pasireiškianti tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra glitimo)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bavencio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C temperatūroje).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima laikyti nesuvaroto koncentrato arba praskiesto infuzinio tirpalo likučio pakartotiniam vartojimui.

Nesuvarotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bavencio sudėtis

Veiklioji medžiaga yra avelumabas.

Viename 10 ml flakone yra 200 mg avelumabo. Kiekviename koncentrato ml yra 20 mg avelumabo.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, ledinė acto rūgštis, polisorbato 20, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Bavencio sudėtyje yra mažas natrio kiekis“).

Bavencio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bavencio yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Pakuotės dydis: vienoje dėžutėje yra 1 stiklinis flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Ruošimo instrukcijaRuošimas ir vartojimas

Ruošiant infuzinį tirpalą reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

- Reikia apžiūrėti, ar flakone esančiame tirpale nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Bavencio yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas. Jei tirpalas yra drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių, flakoną reikia išmesti.
- Reikia naudoti tinkamo dydžio infuzinį maišelį (pageidautina 250 ml), kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Reikiamą Bavencio tūrį reikia įtraukti iš flakono (-ų) ir perpilti į infuzinį maišelį. Pradėtus naudoti arba tuščius flakonus reikia išmesti.
- Praskiestą tirpalą reikia sumaišyti švelniai apverčiant maišelį, kad išvengtumėte putojimo arba per didelio tirpalo susimaišymo.
- Reikia patikrinti, ar tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir ar nėra matomų dalelių. Paruošus praskiestą tirpalą, jį reikia vartoti nedelsiant.
- Nelašinkite kartu kitų vaistinių preparatų ta pačia intravenine infuzijos sistema. Infuzinį tirpalą reikia sulašinti naudojant sterilų, nepirogenišką, mažai su baltymais besijungiantį 0,2 mikrometro įtaisytą arba pritvirtinamą filtrą.

Po Bavencio vartojimo infuzijos sistemą reikia praskalauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu.

Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti arba kratyti. Jei laikoma šaldytuve, prieš vartodami palaukite, kol praskiestas tirpalas, esantis intraveniniuose maišeliuose, sušils iki kambario temperatūros (nuo 20 °C iki 25 °C).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.