

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bavencio 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu.
Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu.

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. pH roztworu mieści się w zakresie od 5,0 do 5,6, a osmolalność wynosi od 285 do 350 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC).

Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma*, UC), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Produkt leczniczy Bavencio w skojarzeniu z aktywnym jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w monoterapii to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.

Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie i 5 mg aksytynibu przyjmowane doustnie dwa razy na dobę (w odstępie 12 godzin) z posiłkiem lub bez posiłku do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Informacje dotyczące dawkowania aksytynibu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu zawierającego aksytynib.

Premedykacja

Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego Bavencio pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.

Modyfikacje leczenia

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania konieczne może być odroczenie kolejnej dawki lub przerwanie leczenia; patrz Tabela 1.

Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4.

Tabela 1: Wytyczne dotyczące wstrzymania lub przerwania stosowania produktu leczniczego Bavencio

Działanie niepożądane związane z leczeniem	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją	Reakcja związana z infuzją stopnia 1.	Zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Reakcja związana z infuzją stopnia 2.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.; ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą.
	Reakcja związana z infuzją stopnia 3. lub 4.	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. lub nawracające zapalenie płuc stopnia 2.	Przerwać leczenie na stałe.

Działanie niepożądane związane z leczeniem	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia
Zapalenie wątroby Informacje dotyczące produktu leczniczego Bavenio w skojarzeniu z aktywnym, patrz poniżej	Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) 3 do 5 razy większa niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Aktywność AspAT lub AlAT większa ponad 5 razy niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej większe ponad 3 razy niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie jelita grubego	Zapalenie jelita grubego lub biegunka stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Zapalenie jelita grubego stopnia 4. lub biegunka, lub nawracające zapalenie jelita grubego stopnia 3.	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie trzustki	Podejrzenie zapalenia trzustki	Wstrzymać leczenie.
	Potwierdzone zapalenie trzustki	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie mięśnia sercowego	Podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego	Wstrzymać leczenie.
	Potwierdzone zapalenie mięśnia sercowego	Przerwać leczenie na stałe.
Endokrynopatie (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, hiperglikemia)	Endokrynopatie stopnia 3. lub 4.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 1,5 do 6 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 6 razy większe niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.
Reakcje skórne	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Wysypka stopnia 4. lub nawracająca wysypka stopnia 3. lub potwierdzony zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna rozplywna martwica naskórka	Przerwać leczenie na stałe.

Działanie niepożądane związane z leczeniem	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (w tym zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny, zespół Guillain-Barré)	<p>W poniższym przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe stopnia 2. lub 3. nieopisanego powyżej działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego 	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	<p>W poniższym przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zagrażające życiu działanie niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej); • nawracające działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3.; • wymóg stosowania 10 mg na dobę lub więcej prednizonu, lub jego odpowiednika przez ponad 12 tygodni; • uporczywe działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3. utrzymujące się przez 12 tygodni lub dłużej 	Przerwać leczenie na stałe.

* Nasilenie toksyczności oceniono w oparciu o wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych Krajowego Instytutu ds. Raka wersja 4.0 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4.03*)

Modyfikacje leczenia w przypadku stosowania produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aktytynibem

Jeśli aktywność AspAT lub AlAT jest ≥ 3 razy niż górna granica normy, ale < 5 razy niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej jest $\geq 1,5$ raza niż górna granica normy, ale < 3 razy niż górna granica normy, należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Bavencio i aktytynibem do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1. Jeśli nasilenie działań niepożądanych się utrzymuje (dłużej niż 5 dni) należy rozważyć leczenie kortykosteroidami, prednizonem lub odpowiednikiem, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. Należy rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Bavencio lub aktytynibem lub sekwencyjne wznowienie leczenia produktem leczniczym Bavencio i aktytynibem po powrocie do normy. W przypadku ponownego podawania aktytynibu należy rozważyć zmniejszenie dawki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego aktytynib.

Jeśli aktywność AspAT lub AlAT jest ≥ 5 razy niż górna granica normy lub > 3 razy niż górna granica normy przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny całkowitej ≥ 2 razy niż górna granica normy lub jeśli stężenie bilirubiny całkowitej jest ≥ 3 razy niż górna granica normy należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Bavencio i aktytynibem i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Informacje dotyczące modyfikacji dawki aktytynibu w trakcie stosowania z produktem leczniczym Bavencio

W przypadku podawania produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aktytynibem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego aktytynib w celu uzyskania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki aktytynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bavencio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane dotyczące produktu leczniczego Bavencio przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożyłnej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa.

Produkt leczniczy Bavencio należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub w 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożyłnej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, uderzeń gorąca, niedociśnienia tętniczego, duszności, świszczącego oddechu, bólu pleców, bólu brzucha i pokrzywki.

W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 3. lub 4. związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i przerwać na stałe stosowanie awelumabu (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 1. związanych z infuzją należy zmniejszyć szybkość infuzji o 50%. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 2. związane z infuzją należy tymczasowo przerwać infuzję do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1. lub ustąpienia. Następnie można ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą (patrz punkt 4.2).

W przypadku nawrotu reakcji stopnia 1. lub 2. związanej z infuzją pacjent może kontynuować leczenie awelumabem, ale pod bardzo dokładną kontrolą, po odpowiedniej zmianie szybkości infuzji oraz premedykacji paracetamolem i lekiem antyhistaminowym (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, u 98,6% (433/439) reakcje wystąpiły w trakcie pierwszych 4 infuzji, a 2,7% (12/439) z nich miało nasilenie stopnia ≥ 3 . U pozostałych 1,4% (6/439) pacjentów, reakcje związane z infuzją wystąpiły po pierwszych 4 infuzjach i wszystkie miały nasilenie stopnia 1. lub 2.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występujące po zastosowaniu awelumabu były w większości odwracalne i ustępowały po tymczasowym lub stałym przerwaniu podawania awelumabu, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Jeśli w leczeniu działania niepożądanego zastosowano kortykosteroidy, po uzyskaniu poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej 1 miesiąc.

U pacjentów, u których kontrolowanie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego z zastosowaniem kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem, można rozważyć podanie innych ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych.

U pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą autoimmunologiczną dane z badań obserwacyjnych wskazują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego po leczeniu inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych może być zwiększone w porównaniu z ryzykiem u pacjentów bez uprzednio istniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponadto często występowały zaostrzenia podstawowej choroby autoimmunologicznej, ale większość z nich była łagodna i możliwa do opanowania.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Podejrzenie zapalenia płuc należy potwierdzić badaniem rentgenowskim.

W przypadku działań stopnia ≥ 2 . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. lub nawracającego zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2. (patrz punkt 4.2).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności wątroby i objawów zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego.

W przypadku działań stopnia ≥ 2 . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. W przypadku działań stopnia ≥ 2 . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. lub nawracającego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 3. (patrz punkt 4.2).

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z gastroenterologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne (w tym obrazowe) aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.2).

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z kardiologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Jeśli w ciągu 24 godzin podawania kortykosteroidów nie nastąpi poprawa należy rozważyć dodatkową immunosupresję (np. mykofenolan, infliksymab, globulina antytymocytarna).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.2).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku endokrynopatii pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. do czasu ich ustąpienia (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność)

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności tarczycy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia i w oparciu o wskazania wynikające z oceny klinicznej) oraz pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. W razie konieczności niedoczynność tarczycy należy leczyć terapią zastępczą, natomiast nadczynność tarczycy z zastosowaniem przeciwtarczycowego produktu leczniczego.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zaburzeń czynności tarczycy stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność kory nadnerczy

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia ≥ 3 . należy podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę dożylnie lub doustnego odpowiednika) stopniowo zmniejszając dawkę do osiągnięcia poziomu ≤ 10 mg na dobę.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca typu 1

Awelumab może powodować cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy. Rozpocząć leczenie insuliną stosowaną w terapii cukrzycy typu 1. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać przeciwcukrzycowe produkty lecznicze. Leczenie awelumabem należy wznowić po osiągnięciu kontroli metabolicznej z zastosowaniem terapii zastępczej insuliną.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

Awelumab może powodować zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. W przypadku zapalenia nerek stopnia ≥ 2 , należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia nerek stopnia 2. lub 3. do czasu zmniejszenia jego nasilenia do stopnia ≤ 1 . oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 4.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Inne, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego odnotowano u mniej niż 1% pacjentów: zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, sarkoidoza i zespół Guillain-Barré (patrz punkt 4.8).

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Stosowanie awelumabu można ponownie rozpocząć, jeśli po stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidu nasilenie działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego zmniejszy się do stopnia 1. lub poniżej. Stosowanie awelumabu należy przerwać na stałe w przypadku ponownego wystąpienia dowolnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3. i w przypadku działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność (w skojarzeniu z aksytynibem)

Hepatotoksyczność występowała u pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem z wyższą od oczekiwanej częstością podwyższonej aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. i 4. w porównaniu z samym awelumabem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy częściej monitorować pod kątem zmian czynności wątroby i objawów w porównaniu do stosowania awelumabu w monoterapii.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku hepatotoksyczności stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz zaprzestać stosowania w przypadku hepatotoksyczności stopnia 3. lub 4. W przypadku działań niepożądanych stopnia ≥ 2 . należy rozważyć stosowanie kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wyłączeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z następującymi chorobami: stwierdzony przerzut do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stwierdzona choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, przeszczep narządu, schorzenia wymagające leczenia immunosupresyjnego lub stwierdzone zakażenie HIV lub zapalenie wątroby typu B lub C.

W tych populacjach awelumab należy stosować z zachowaniem ostrożności po dokładnym rozważeniu, w każdym przypadku indywidualnie, stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji awelumabu.

Awelumab jest głównie metabolizowany za pośrednictwem szlaków katabolicznych, w związku z tym nie przewiduje się w jego przypadku interakcji farmakokinetycznych z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by zapobiegały zajściu w ciążę podczas otrzymywania awelumabu. Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia awelumabem i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki awelumabu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania awelumabu u kobiet w okresie ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu awelumabu na reprodukcję. W mysich modelach ciąży wykazano jednak, że blokowanie przekazywania sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję wobec płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3). Wyniki te wskazują na potencjalne ryzyko, w oparciu o mechanizm działania produktu leczniczego, że podanie awelumabu w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód, w tym zwiększać częstość poronień lub martwych urodzeń.

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny klasy IgG1 przenikają przez barierę łożyskową. W związku z tym, awelumab może przenikać z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania awelumabu w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania awelumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy awelumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, gdyż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Kobietom karmiącym piersią należy zalecić, by nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią.

Płodność

Wpływ awelumabu na płodność u mężczyzn i kobiet nie jest znany.

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu awelumabu na płodność, nie obserwowano istotnego wpływu na żeńskie narządy rozrodcze u małp w 1-miesięcznym i 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Awelumab wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano wystąpienie zmęczenia po podaniu awelumabu (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu potwierdzenia, że awelumab nie ma na nich niekorzystnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Awelumab powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej). Do najczęściej występujących działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (30,0%), nudności (23,6%), biegunka (18,5%), zaparcia (18,1%), zmniejszenie apetytu (17,6%), działania niepożądane związane z infuzją (15,9%), wymioty (15,6%) i zmniejszenie masy ciała (14,5%).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . należały: niedokrwistość (5,6%), nadciśnienie tętnicze (3,9%), hiponatremia (3,6%), duszność (3,5%) i ból brzucha (2,6%). Do ciężkich działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania awelumabu w monoterapii oceniano w badaniach klinicznych u 2 082 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym MCC czy miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, otrzymujących 10 mg/kg mc. awelumabu co 2 tygodnie (patrz tabela 2).

Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych.

Tabela 2: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Limfopenia, małopłytkowość
Niezbyt często	Eozynofilia [§]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość, nadwrażliwość na produkt leczniczy, sarkoidoza**
Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość typu I
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Niedoczynność tarczycy*, nadczynność tarczycy*
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy*, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*, zapalenie tarczycy*, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy*
Rzadko	Ostra niedoczynność kory nadnerczy*, niedoczynność przysadki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hiperglikemia*
Rzadko	Cukrzyca*, cukrzyca typu 1*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Miastenia [†] , zespół miasteniczny [†]
Rzadko	Zespół Guillain-Barré*, zespół Millera-Fishera*
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka*
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel, duszność
Często	Zapalenie płuc*
Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc*

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha
Często	Suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego*
Rzadko	Zapalenie trzustki*, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego*, zapalenie jelita cienkiego i grubego*, autoimmunologiczne zapalenie trzustki*, zapalenie jelita cienkiego*, zapalenie odbytnicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*
Rzadko	Ostra niewydolność wątroby*, niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby*, hepatotoksyczność*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd*, wysypka*, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa*
Niezbyt często	Egzema, zapalenie skóry, swędząca wysypka*, łuszczyca*, rumień*, wysypka rumieniowa*, uogólniona wysypka*, wysypka plamista*, wysypka grudkowa*
Rzadko	Rumień wielopostaciowy*, plamica*, bielactwo*, uogólniony świąd*, złuszczone zapalenie skóry*, pemfigoid*, łuszczycopodobne zapalenie skóry*, wysypka polekowa*, liszaj płaski*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból pleców, ból stawów
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni*, reumatoidalne zapalenie stawów*
Rzadko	Zapalenie stawów*, zapalenie wielostawowe*, zapalenie kilku stawów*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Niewydolność nerek*, zapalenie nerek*
Rzadko	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy
Często	Oslabienie, dreszcze, choroba grypopodobna
Rzadko	Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej*
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost aktywności amylazy
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*
Rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny*, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	Reakcja związana z infuzją

* Działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego w oparciu o badanie lekarskie

** Sarkoidozę obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny

† Działania niepożądane wystąpiły u około 4 000 pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, którzy nie zostali objęci analizą zbiorczą

§ Reakcję obserwowano wyłącznie w badaniu EMR100070-003 (część B) po terminie zakończenia zbierania danych do analizy zbiorczej dlatego częstość jest oszacowana

Rak nerkowokomórkowy (RCC, renal cell carcinoma)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo awelumabu w skojarzeniu z aktytynibem oceniano w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 489 pacjentów z zaawansowanym RCC, którzy otrzymywali 10 mg awelumabu na kg mc. co 2 tygodnie i 5 mg aktytynibu doustnie dwa razy na dobę.

Działania niepożądane najczęściej występujące w tej populacji pacjentów to biegunka (62,8%), nadciśnienie tętnicze (49,3%), zmęczenie (42,9%), nudności (33,5%), chrypka (32,7%), zmniejszenie apetytu (26,0%), niedoczynność tarczycy (25,2%), kaszel (23,7%), ból głowy (21,3%), duszność (20,9%) i ból stawów (20,9%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u 489 pacjentów z zaawansowanym RCC leczonych awelumabem w skojarzeniu z aktytynibem w dwóch badaniach klinicznych.

Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych.

Tabela 3: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aktytynibem w badaniach klinicznych B9991002 i B9991003

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Wysypka krostkowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Niezbyt często	Limfopenia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Często	Hiperglikemia
Niezbyt często	Cukrzyca, cukrzyca typu 1
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Często	Neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Miastenia, zespół miasteniczny
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Chrypka, kaszel, duszność
Często	Zapalenie płuc

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha
Często	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jelita grubego
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie jelit, niedrożność jelit, martwicze zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd
Często	Swędząca wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, uogólniony świąd, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, egzema, uogólniona wysypka
Niezbyt często	Wysypka polekowa, rumień wielopostaciowy, łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, dreszcze, osłabienie, gorączka
Często	Obrzęk obwodowy, schorzenia grypopodobne
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często	Zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	Reakcja związana z infuzją

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w monoterapii pochodzenia immunologicznego opracowano w oparciu o 2 082 pacjentów, w tym 1 650 pacjentów z guzami litymi biorących udział w badaniu I fazy EMR100070-001, 88 pacjentów z MCC biorących udział w badaniu EMR100070-003 i 344 pacjentów z UC biorących udział w badaniu B9991001, natomiast dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem opracowano w oparciu o 489 pacjentów z RCC biorących udział w badaniach B9991002 i B9991003 (patrz punkt 5.1).

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,3% (28/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta miało nasilenie 4. stopnia, a u 6 (0,3%) pacjentów 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 13,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 8,1 tygodnia (zakres: 4 dni do ponad 4,9 miesiąca).

U 0,4% (9/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Wszystkich z 28 pacjentów z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 21 (75%) z 28 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu terapii wynoszącą 9 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 18 (64,3%) z 28 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 0,6% (3/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. U żadnego spośród leczonych pacjentów nie wystąpiło zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego \geq 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: 2,7 miesiąca do 8,6 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 3,3 tygodnia do ponad 7,9 miesiąca).

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Wszyscy 3 pacjenci z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego byli leczeni dużymi dawkami kortykosteroidów przez medianę czasu wynoszącą 3,3 miesiąca (zakres: 3 tygodnie do 22,3 miesiąca). U 2 (66,7%) z 3 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,0% (21/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 2 (0,1%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, a u 16 (0,8%) pacjentów miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 9 dni do 14,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do ponad 7,4 miesiąca).

U 0,6% (13/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 21 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 20 (95,2%) z 21 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 17 dni (zakres: 1 dzień do 4,1 miesiąca). U 12 (57,1%) z 21 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 6,3% (31/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 18 (3,7%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia, a u 3 (0,6%) pacjentów miało nasilenie 4. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 2,1 tygodnia do 14,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 2 dni do 8,9 miesiąca).

U 4,7% (23/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono na zapalenie wątroby, w tym 30 (96,8%) pacjentów leczono kortykosteroidami, a 1 pacjenta niesteroidowym produktem immunosupresyjnym. 28 (90,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,4 tygodnia (zakres: 1 dzień do 10,2 miesiąca). U 27 (87,1%) z 31 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,5% (31/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów, u 10 (0,5%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: 2 dni do 11,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 14 miesięcy).

U 0,5% (11/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 19 (61,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 19 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 22 (71%) z 31 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 2,7% (13/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 9 (1,8%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,1 miesiąca (zakres: 2,3 tygodnia do 14 miesięcy). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 9 miesięcy).

U 0,4% (2/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 13 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 12 (92,3%) z 13 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 5 dni do 4,6 miesiąca). U 10 (76,9%) z 13 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (1/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem.

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (5/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Zaburzenia czynności tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 6,7% (140/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, w tym u 127 (6,1%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 23 (1,1%) nadczynność tarczycy, a u 7 (0,3%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 4 (0,2%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 2 tygodnie do 12,8 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 3 dni do ponad 27,6 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 14 (10%) z 140 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 24,7% (121/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem, w tym u 111 (22,7%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 17 (3,5%) nadczynność tarczycy, a u 7 (1,4%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 19,3 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 8 dni do ponad 23,9 miesiąca).

U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 15 (12,4%) z 121 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 0,5% (11/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 7,6 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 2 dni do ponad 10,4 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 11 pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 5 (45,5%) z 11 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≥ 40 mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą wynoszącą 2 dni (zakres: 1 dzień do 24 dni). U 3 pacjentów (27,3%) niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 1,8% (9/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 8,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3 dni do ponad 15,5 miesiąca).

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego nie spowodowała przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. 8 (88,9%) pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, przy czym 2 (25%) z 8 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (≥ 40 mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą czasu wynoszącą 8 dni (zakres: 5 dni do 11 dni). U 4 (44,4%) z 9 pacjentów niedoczynnością kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Cukrzyca typu 1

U 0,2% (5/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiła cukrzyca typu 1, bez alternatywnej etiologii. U wszystkich 5 pacjentów wystąpiła cukrzyca typu 1 stopnia 3.

Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 18,7 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 14 dni do ponad 4,8 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Cukrzyca typu 1. ustąpiła u 2 (40%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

U 1,0% (5/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aktytynibem wystąpiła cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii. Wśród tych pacjentów u 1 (0,2%) pacjenta cukrzyca typu 1 miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 1,1 miesiąca do 7,3 miesiąca).

U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Wszystkich 5 pacjentów z cukrzycą typu 1. leczono insuliną. U żadnego z pacjentów cukrzyca typu 1. nie ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U 0,3% (7/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. U 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 7,1 tygodnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 9 dni do 6,1 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami. U 6 (85,7%) z tych 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego stosowano duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 2,5 tygodnia (zakres: 6 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego ustąpiło u 4 (57,1%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

U 0,4% (2/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aktytynibem wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 2,9 tygodnia do 1,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 tygodnia (zakres: ponad 4 dni do 1,3 tygodnia).

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Obu pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono dużymi dawkami kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 1,1 tygodnia (zakres: 3 dni do 1,9 tygodnia). U 1 (50%) z 2 pacjentów zapalenie nerek ustąpiło do momentu zakończenia zbierania danych.

Hepatotoksyczność (w skojarzeniu z aktytynibem)

Wśród pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aktytynibem zgłoszono zwiększoną aktywność ALAT i AspAT 3. i 4. stopnia odpowiednio u 9% i 7% pacjentów.

U pacjentów z aktywnością ALAT ≥ 3 razy niż górna granica normy (2.-4. stopień, n=82) aktywność ALAT zmniejszyła się do 0.-1. stopnia u 92%.

Spośród 73 pacjentów, u których wznowiono podawanie awelumabu (59%) lub aktytynibu (85%) w monoterapii lub w ich skojarzeniu (55%), u 66% nie wystąpił nawrót aktywności ALAT ≥ 3 razy niż górna granica normy.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Odnotowano przypadki następujących działań niepożądanych, występujących podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, mogących również wystąpić podczas leczenia awelumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia.

Immunogenność

W badaniu EMR107000-003 w populacji MCC wśród 204 pacjentów (88 z części A i 116 z części B) z co najmniej jednym ważnym wynikiem dotyczącym obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) w dowolnym punkcie czasowym leczenia awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie, 189 pacjentów (79 z części A i 110 z części B) można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia, a 16 (8,5%) (7 z części A i 9 z części B) miało wynik pozytywny.

W badaniu B9991001 w grupie pacjentów z UC wśród 344 pacjentów z co najmniej jednym ważnym wynikiem dotyczącym obecności ADA w dowolnym punkcie czasowym leczonych awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką podtrzymującą (ang. *best supportive care*, BSC), 325 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 62 (19,1%) miało wynik pozytywny.

W badaniach B9991002 i B9991003 w populacji pacjentów z RCC wśród 480 pacjentów z co najmniej jednym ważnym wynikiem dotyczącym obecności ADA uzyskanym w dowolnym momencie terapii awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z aktywnym 5 mg dwa razy na dobę, 453 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 66 (14,6%) pacjentów miało wynik pozytywny.

Ogółem nie wykazano, aby wytworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko awelumabowi prowadziło do zmiany profilu farmakokinetycznego, zwiększenia częstości występowania reakcji na infuzję lub wpływu na skuteczność. Wpływ przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralizing antibodies*, nAb) jest nieznan.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono trzy przypadki przedawkowania po podaniu awelumabu w dawce od 5% do 10% większej niż zalecana. U pacjentów nie wystąpiły żadne objawy, nie wymagali oni żadnego leczenia przedawkowania i kontynuowali leczenie awelumabem.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych działań niepożądanych. Leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FF04.

Mechanizm działania

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8⁺, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. natural killer) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak z komórek Merkla (badanie EMR100070-003)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu badano w składającym się z dwóch części jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu EMR100070-003. Część A była przeprowadzona z udziałem pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym MCC, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii stosowanej w leczeniu przerzutów do odległych narządów, z przewidywaną długością przeżycia powyżej 3 miesięcy. Do części B włączono pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym MCC, którzy wcześniej nie otrzymywali ogólnoustrojowego leczenia choroby przerzutowej.

Z badania wyłączonego pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) obecnie występujących lub w wywiadzie, występującą chorobą autoimmunologiczną lub chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, innymi nowotworami złośliwymi w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, po przeszczepie narządu, z chorobami wymagającymi leczenia immunosupresyjnego lub ze stwierdzonym zakażeniem HIV lub zapaleniem wątroby typu B lub C.

Pacjenci otrzymywali awelumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby potwierdzona badaniem radiologicznym niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego definiowanym jako wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie obecnych, u których nie obserwowano zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż dwa tygodnie i u których nie było konieczności zastosowania leczenia ratującego życie, mogli kontynuować leczenie.

Oceny odpowiedzi guza przeprowadzano co 6 tygodni. Były one przeprowadzane przez Niezależną Komisję ds. Oceny Punktu Końcowego (ang. *Independent Endpoint Review Committee*, IERC) z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) wersja 1.1.

Badanie 003 część A – wcześniej leczeni pacjenci

Miarą głównego punktu końcowego w zakresie skuteczności była potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*, BOR), drugorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności był czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich 88 pacjentów po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Pacjenci otrzymali średnio 7 dawek awelumabu (zakres: 1 dawka do 95 dawek), natomiast mediana czasu trwania leczenia wynosiła 17 tygodni (zakres: 2 tygodnie do 208 tygodni).

Wśród 88 pacjentów było 65 (74%) mężczyzn, średnia wieku wynosiła 73 lata (zakres: 33 lata do 88 lat), 81 (92%) było rasy kaukaskiej, a 49 (56%) i 39 (44%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG).

Ogółem 52 (59%) pacjentów otrzymało w przeszłości 1 terapię przeciwnowotworową w związku z MCC, 26 (30%) otrzymało 2 terapie i 10 (11%) otrzymało 3 terapie lub więcej. Czterdziestu siedmiu (53%) pacjentów miało przerzuty do narządów wewnętrznych.

W tabeli 4 podsumowano punkty końcowe skuteczności u pacjentów otrzymujących awelumab w zalecanej dawce w części A badania EMR100070-003, uwzględniając minimalny okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy. Czas przeżycia całkowitego oceniono na podstawie analizy z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 44 miesiące. Mediana OS wynosiła 12,6 miesiąca (95% CI 7,5; 17,1).

Tabela 4: Odpowiedź na awelumab w dawce 10 mg/kg mc. podawany co 2 tygodnie u pacjentów z przerzutowym MCC w badaniu EMR100070-003 (część A)*

Punkty końcowe skuteczności (Część A) (według kryteriów RECIST wersja 1.1, IERC)	Wyniki (N=88)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) Odsetek odpowiedzi, CR+PR** n (%) (95% CI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (BOR) Odpowiedź całkowita (CR)** n (%) Odpowiedź częściowa (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^a Mediana, miesiące (95% CI) Minimum, maksimum (miesiące) ≥ 6 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 12 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 24 miesiące według K-M, (95% CI) ≥ 36 miesięcy według K-M, (95% CI)	40,5 (18; niemożliwy do oszacowania) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
Czas przeżycia bez progresji (PFS) Mediana PFS, miesiące (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 6 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 24 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 36 miesiącach, (95% CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

CI: przedział ufności; RECIST: kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych; IERC: Niezależna Komisja ds. Oceny Punktu Końcowego; K-M: Kaplan-Meier; + oznacza wartość ocenioną

* Dane dotyczące skuteczności z uwzględnieniem okresu obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (data graniczna 14 września 2018 r.)

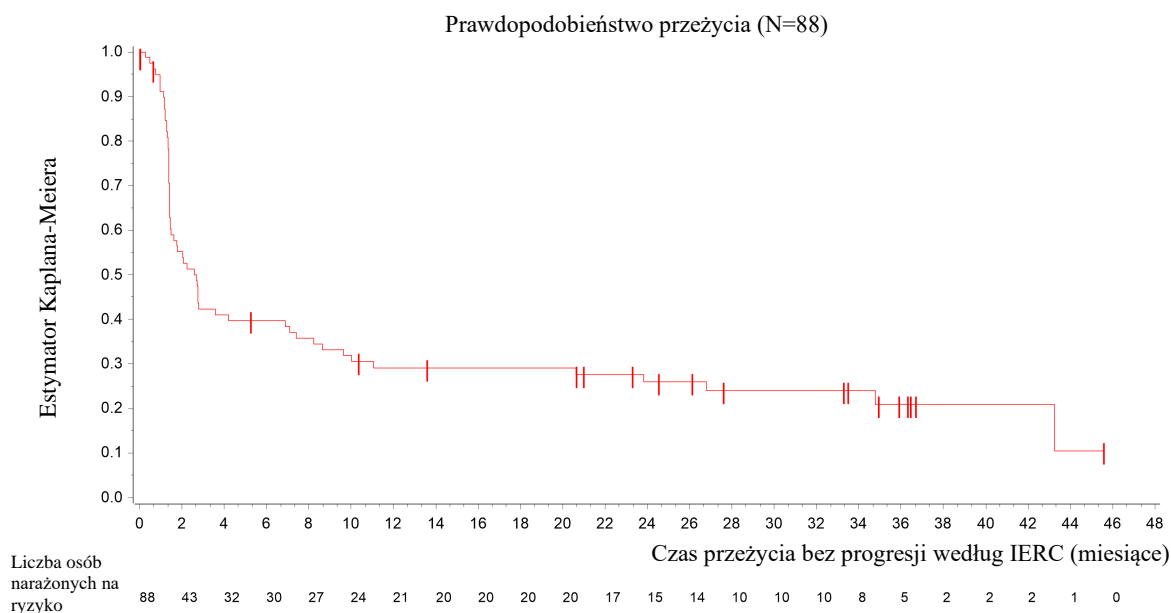
** CR (odpowiedź całkowita) lub PR (odpowiedź częściowa) potwierdzono podczas kolejnej oceny guza

^a W oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR)

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 6 tygodni (zakres: od 6 do 36 tygodni) od podania pierwszej dawki awelumabu. U dwudziestu dwóch z 29 (76%) pacjentów odpowiedź wystąpiła w ciągu 7 tygodni od podania pierwszej dawki awelumabu.

Rysunek 1 przedstawia estymator Kaplana-Meiera dla PFS u 88 pacjentów (część A) z przerzutowym MCC.

Rysunek 1: Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część A, minimalny okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy)



Wycinki z guzów badano pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach guza i obecności poliomawirusa związanego z komórkami Merkla (ang. *Merkel cell polyomavirus*, MCV), stosując badanie immunohistochemiczne. Tabela 5 zawiera zestawienie wyników dla odsetka obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część A).

Tabela 5: Odsetek obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV guza u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część A).

	Awelumab ORR (95% CI)*
Ekspresja PD-L1 z punktem odcięcia wynoszącym $\geq 1\%$	N=74 ^a
Dodatnia (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Ujemna (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
Status IHC-MCV guza	N=77 ^b
Dodatni (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Ujemny (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: badanie immunohistochemiczne; MCV: poliomawirus związany z komórkami Merkla; ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi

* ORR (data graniczna 14 września 2018 r.)

^a W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny ekspresji PD-L1

^b W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny pod kątem statusu MCV z zastosowaniem badania immunohistochemicznego (IHC)

Badanie 003 część B – pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali ogólnoustrojowego leczenia choroby przerzutowej

Głównym punktem końcowym w zakresie skuteczności była trwała odpowiedź zdefiniowana jako obiektywna odpowiedź (odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR)) utrzymująca się przez co najmniej 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe obejmowały BOR, DOR, PFS i OS.

W pierwszorzędowej analizie części B uwzględniono 116 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę awelumabu po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy w momencie zakończenia zbierania danych do analizy (data graniczna 02 maja 2019 r.).

Wśród 116 pacjentów było 81 (70%) mężczyzn, mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres: 41 do 93 lat), 75 (65%) pacjentów było rasy białej, a 72 (62%) i 44 (38%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG.

W tabeli 6 podsumowano pierwszorzędowną analizę punktów końcowych skuteczności, w tym szacowane 24-miesięczne odsetki wg. Kaplana-Meiera dla DOR i PFS, u pacjentów otrzymujących awelumab w zalecanej dawce w części B badania EMR100070-003.

Tabela 6: Pierwszorzędowna analiza odpowiedzi na awelumab w dawce 10 mg/kg mc. podawany co 2 tygodnie u pacjentów z przerzutowym MCC w badaniu EMR100070-003 (część B)*

Punkty końcowe skuteczności (Część B) (według kryteriów RECIST wersja 1.1, IERC)	Wyniki (N=116)
Trwała odpowiedź ≥ 6 miesięcy (95% CI)	30,2% (22,0; 39,4)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) Odsetek odpowiedzi, CR+PR** n (%) (95% CI)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (BOR) Odpowiedź całkowita (CR)** n (%) Odpowiedź częściowa (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^a Mediana, miesiące (95% CI) Minimum, maksimum (miesiące) ≥ 3 miesiące według K-M, (95% CI) ≥ 6 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 12 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 18 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 24 miesiące według K-M, (95% CI)	18,2 (11,3; niemożliwy do oszacowania) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
Czas przeżycia bez progresji (PFS) Mediana PFS, miesiące (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 3 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 6 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 24 miesiącach, (95% CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

CI: przedział ufności; RECIST: kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych; IERC: Niezależna Komisja ds. Oceny Punktu Końcowego; K-M: Kaplan-Meier

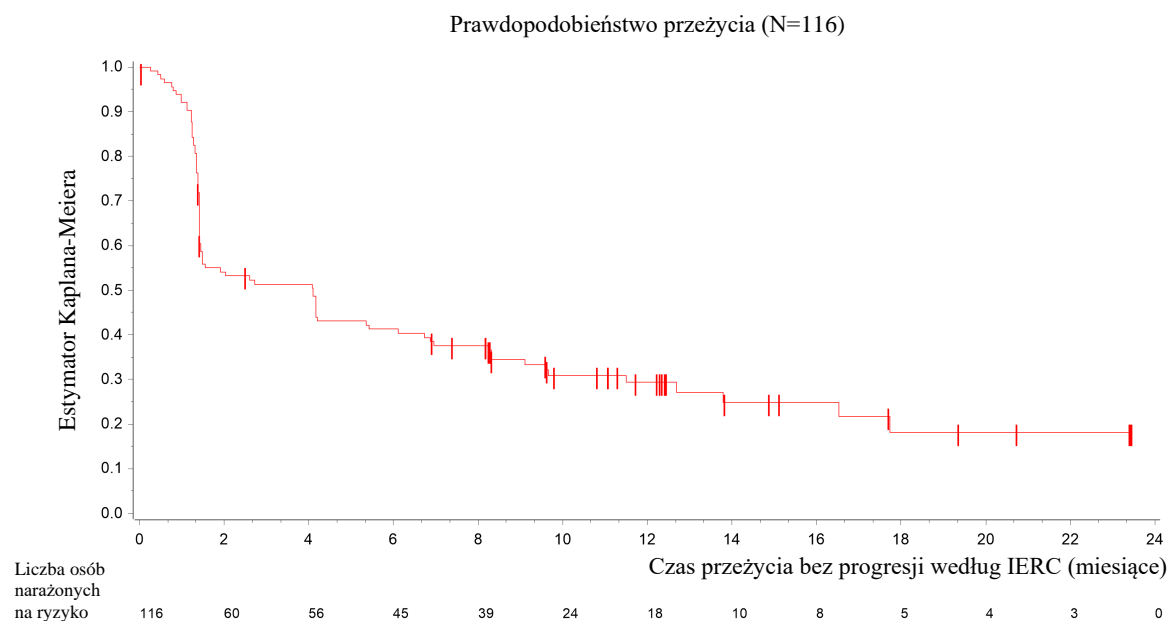
* Dane dotyczące skuteczności po minimum 15-miesięcznym okresie obserwacji (data graniczna 02 maja 2019 r.)

** CR lub PR potwierdzono podczas kolejnej oceny guza

^a W oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR)

Rysunek 2 przedstawia estymator Kaplana-Meiera dla PFS w oparciu o pierwszorzędowną analizę u 116 pacjentów włączonych do części B po minimum 15-miesięcznym okresie obserwacji.

Rysunek 2: Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część B, N=116)



Wycinki z guzów badano pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach guza i obecności MCV, stosując badanie immunohistochemiczne. Tabela 7 zawiera zestawienie wyników dla odsetka obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część B).

Tabela 7: Odsetek obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV guza u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część B)

	Awelumab ORR (95% CI)*
Ekspresja PD-L1 z punktem odcięcia wynoszącym $\geq 1\%$	N=108 ^a
Dodatnia (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Ujemna (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
Status IHC-MCV guza	N=107 ^b
Dodatni (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Ujemny (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: badanie immunohistochemiczne; MCV: poliowirus związany z komórkami Merkla; ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi

* ORR (data graniczna 02 maja 2019 r.)

^a W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny ekspresji PD-L1

^b W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny pod kątem statusu MCV z zastosowaniem badania immunohistochemicznego (IHC)

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (badanie B9991001)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu wykazano w randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu B9991001 z udziałem 700 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania 4-6 cykli chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą, która wymagała stosowania immunosupresji.

Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o najlepszą odpowiedź na chemioterapię (CR/PR vs stabilna choroba [ang. *stable disease*, SD] oraz umiejscowienie przerzutu (narząd wewnętrzny vs inne niż narząd wewnętrzny) w momencie rozpoczęcia chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu. Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do otrzymywania awelumabu w dawce 10 mg/kg mc.

w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC) lub do samej BSC.

Podawanie awelumabu było dopuszczalne również po wystąpieniu progresji choroby zgodnej z definicją zawartą w kryteriach oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) wersja 1.1 ocenianej w oparciu o zaslepioną niezależną ocenę centralną (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR), jeśli pacjent był w stabilnym stanie klinicznym i w ocenie badacza uzyskiwał korzyści kliniczne. Ocenę stanu guza przeprowadzano na początku badania, po 8 tygodniach od randomizacji, a następnie co 8 tygodni aż do 12 miesięcy po randomizacji, następnie co 12 tygodni aż do udokumentowania potwierdzonego postępu choroby przez BICR w oparciu o kryteria RECIST, wersja 1.1.

Cechy demograficzne i charakterystyka populacji na początku badania były zasadniczo dobrze zrównoważone między grupą otrzymującą awelumab w skojarzeniu z BSC i grupą otrzymującą samą BSC. Charakterystyka populacji na początku badania była następująca: mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: od 32 do 90), 66% pacjentów miało 65 lat lub więcej, 77% stanowili mężczyźni, 67% pacjentów było rasy białej, a wynik w skali sprawności ECOG wynosił 0 (61%) lub 1 (39%) dla obu grup.

W ramach chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu 56% pacjentów otrzymało cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, 38% pacjentów otrzymało karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, a 6% pacjentów otrzymało cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną i karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną (tj. pacjenci otrzymali jeden cykl lub więcej cykli każdego ze skojarzeń). Najlepszą odpowiedzią na chemioterapię indukcyjną pierwszego rzutu była CR lub PR (72%), lub SD (28%). Przerzuty przed chemioterapią były umiejscowione w narządach wewnętrznych (55%) lub innych miejscach niż narządy wewnętrzne (45%). Pięćdziesiąt jeden procent pacjentów miało guzy z ekspresją PD-L1. Sześć procent pacjentów w grupie awelumabu z BSC i 44% pacjentów w grupie samej BSC otrzymało inny inhibitor punktu kontrolnego PD-1/PD-L1 po przerwaniu leczenia.

Pierwszorzędownym pomiarem oceny skuteczności był czas przeżycia całkowitego (OS) wszystkich zrandomizowanych pacjentów i pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1. Dodatkowym pomiarem oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji (PFS) wg oceny BIRC w oparciu o kryteria RECIST, wersja 1.1. Wyniki skuteczności mierzono od czasu randomizacji po 4 do 6 cyklach chemioterapii indukcyjnej opartej na pochodnych platyny.

Status PD-L1 guza oceniano z użyciem testu Ventana PD-L1 (SP263). Wynik dodatni ekspresji PD-L1 zdefiniowano jako $\geq 25\%$ zabarwionych komórek guza wskazujących na ekspresję PD-L1; lub $\geq 25\%$ zabarwionych komórek odpornościowych wskazujących na ekspresję PD-L1, jeśli $> 1\%$ obszaru guza zawierał komórki odpornościowe; lub 100% zabarwionych komórek odpornościowych wskazujących na ekspresję PD-L1, jeśli = 1% obszaru guza zawierał komórki odpornościowe.

We wstępnie określonej analizie okresowej (data zakończenia zbierania danych 21 października 2019 r.) badanie B9991001 osiągnęło swój pierwszorzędowny punkt końcowy dla OS w obu równorzędnych pierwszorzędownych populacjach: u wszystkich zrandomizowanych pacjentów z medianą OS wynoszącą 21,4 miesiąca (95% CI: 18,9; 26,1; HR 0,69; 95% CI: 0,556; 0,863) w grupie otrzymującej awelumab w skojarzeniu z BSC i z medianą OS wynoszącą 14,3 miesiąca (95% CI: 12,9; 17,8) w grupie otrzymującej samą BSC. Wśród pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1 nie osiągnięto mediany OS (95% CI: 20,3; nie osiągnięto; HR 0,56; 95% CI: 0,404; 0,787) w grupie otrzymującej awelumab w skojarzeniu z BSC, natomiast mediana OS w grupie otrzymującej samą BSC wynosiła 17,1 miesiąca (95% CI: 13,5; 23,7). W tabeli 8, na rysunku 3 i na rysunku 4 poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki OS z datą zakończenia zbierania danych 19 stycznia 2020 r. oraz dane dotyczące PFS z datą zakończenia zbierania danych 21 października 2019 r.

Tabela 8: Wyniki skuteczności w oparciu o ekspresję PD-L1 w badaniu B9991001

Punkty końcowe skuteczności	Awelumab z BSC (N=350)	BSC (N=350)	Awelumab z BSC (N=189)	BSC (N=169)	Awelumab z BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Wszyscy zrandomizowani pacjenci		Guzy z ekspresją PD-L1		Guzy bez ekspresji PD-L1 ^c	
Czas przeżycia całkowitego (OS)^a						
Zdarzenia (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana w miesiącach	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(95% CI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Współczynnik ryzyka	0,70		0,60		0,83	
(95% CI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
2-stronna wartość p ^d	0,0008		0,0019		-	
Czas przeżycia bez progresji (PFS)^{b, e, f}						
Zdarzenia (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana w miesiącach	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95% CI)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7; 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Współczynnik ryzyka	0,62		0,56		0,63	
(95% CI)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
2-stronna wartość p ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: przedział ufności; K-M: Kaplan-Meier; NE: niemożliwy do oszacowania

Uwaga: U 72 pacjentów (22 pacjentów w grupie awelumabu z BSC i 50 pacjentów w grupie samej BSC) występował guz z nieokreślonym statusem ekspresji PD-L1

^a Data zakończenia zbierania danych dotyczących OS 19 stycznia 2020 r.

^b Data zakończenia zbierania danych dotyczących PFS 21 października 2019 r.

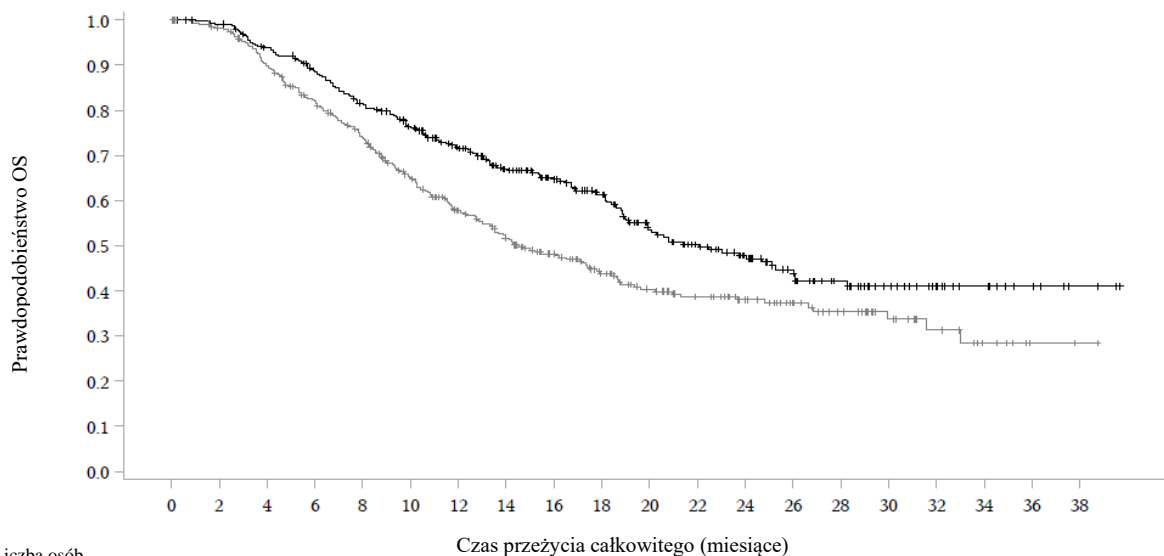
^c Analizy w populacji bez ekspresji PD-L1 były eksploracyjne i nie przeprowadzono żadnych formalnych badań

^d Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank

^e W oparciu o ocenę BICR wg kryteriów RECIST, wersja 1.1

^f Przyczyny cenzurowania PFS są oparte na porządku hierarchicznym: brak prawidłowej oceny na początku badania, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, zdarzenie po 2 lub więcej pominiętych ocenach, wycofanie zgody, utrata pacjenta z obserwacji, brak prawidłowej oceny guza po punkcie początkowym, kontynuacja bez zdarzenia

Rysunek 3: Szacowany czas przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o ekspresję PD-L1 (data zakończenia zbierania danych 19 stycznia 2020 r.) – cała populacja objęta analizą



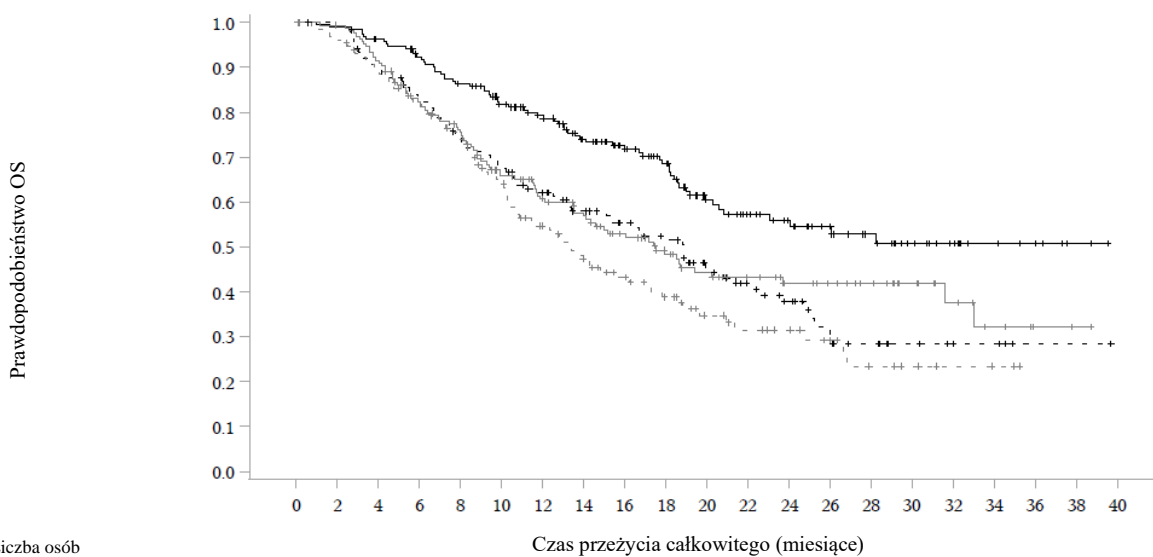
Liczba osób narażonych na ryzyko

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

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

—+— Avelumab+BSC - - - - BSC

(A): Wszyscy zrandomizowani pacjenci



Liczba osób narażonych na ryzyko

Avelumab+BSC (PD-L1-positive): 189 185 177 167 154 139 126 107 94 81 57 49 40 32 25 18 13 8 6 2 0

Avelumab+BSC (PD-L1-negative): 139 137 123 112 99 91 78 68 60 54 39 32 25 17 12 7 5 4 1 1 0

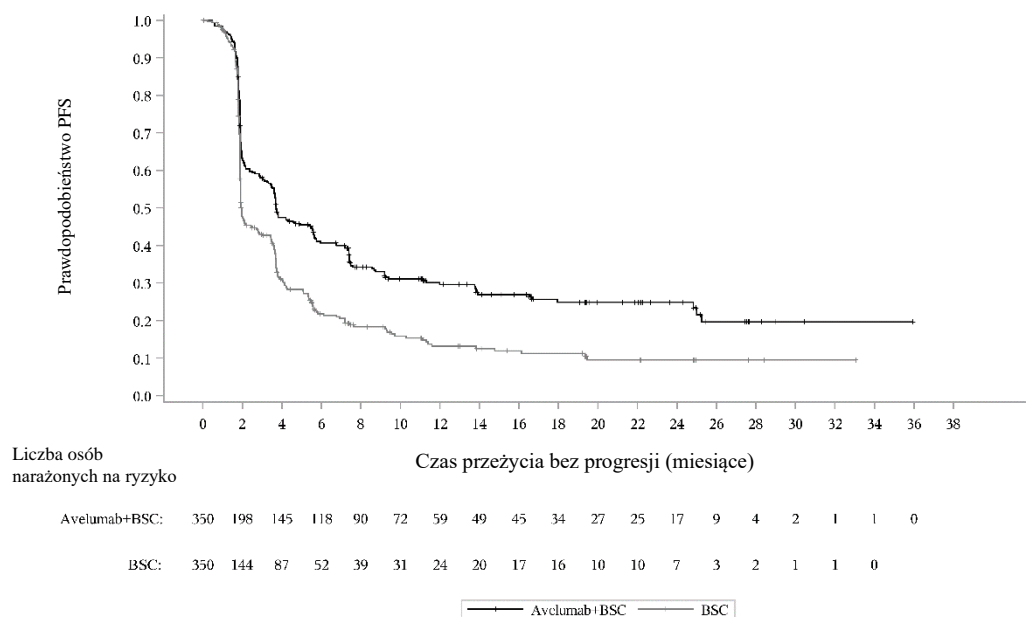
BSC (PD-L1-positive): 169 165 152 132 119 97 82 74 61 50 43 34 28 25 21 14 9 5 2 1 0

BSC (PD-L1-negative): 131 126 114 103 91 77 60 50 41 33 23 19 16 12 7 5 3 2 0

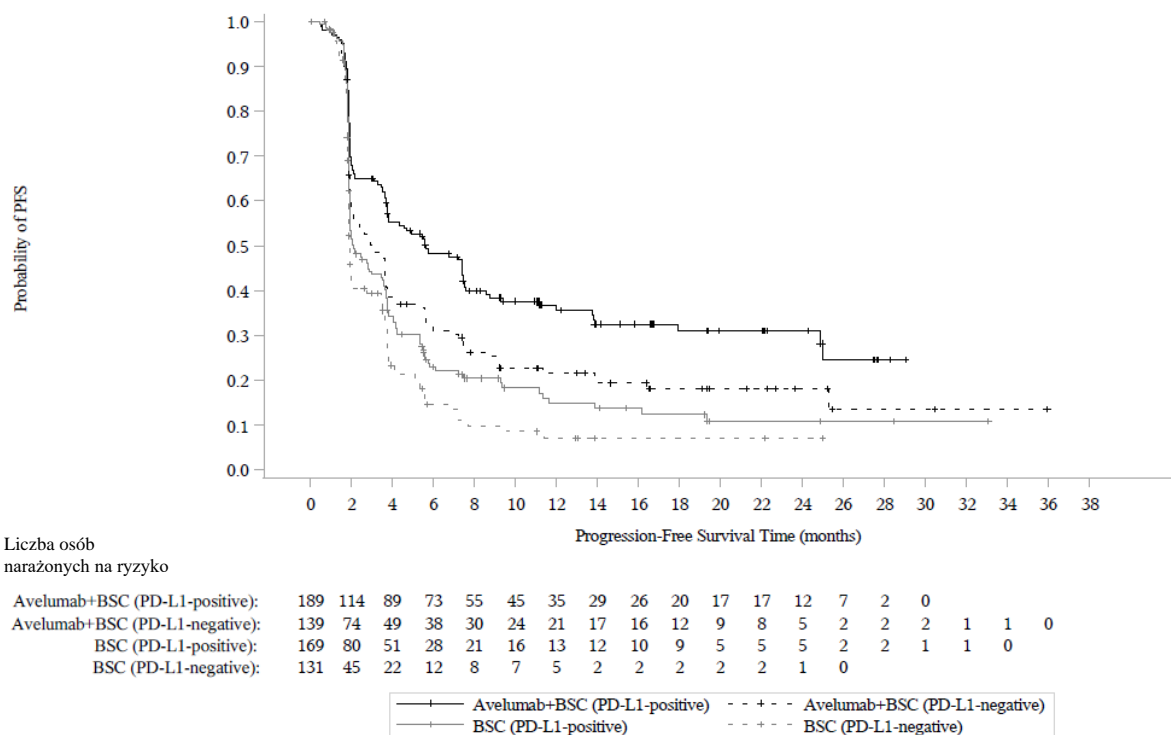
—+— Avelumab+BSC (PD-L1-positive) - - - - Avelumab+BSC (PD-L1-negative)
 —+— BSC (PD-L1-positive) - - - - BSC (PD-L1-negative)

(B): Pacjenci według ekspresji PD-L1

Rysunek 4: Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o ekspresję PD-L1 według oceny BICR (RECIST, wersja 1.1.) (data zakończenia zbierania danych 21 października 2019 r.) – cała populacja objęta analizą



(A): Wszyscy zrandomizowani pacjenci



(B): Pacjenci według ekspresji PD-L1

Rak nerkowokomórkowy (badanie B9991003)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu w skojarzeniu z aktytytibem wykazano w randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu B9991003 dotyczącym stosowania awelumabu w skojarzeniu z aktytytibem u 886 pacjentów z nieleczonym zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentem jasnokomórkowym.

Pacjentów włączano do badania niezależnie od prognostycznych grup ryzyka lub ekspresji guza PD-L1 i musieli wykazywać co najmniej jedną zmianę mierzalną według definicji kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) wersja 1.1, która wcześniej nie była napromieniowywana. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, którzy otrzymywali w przeszłości leczenie ogólnoustrojowe przeciwko zaawansowanemu lub przerzutowemu RCC; którzy otrzymywali w przeszłości ogólnoustrojową immunoterapię z zastosowaniem IL-2, IFN- α , przeciwciał anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4, lub z aktywnymi przerzutami do mózgu; z aktywną chorobą autoimmunologiczną, która może ulec pogorszeniu po otrzymaniu produktów immunostymulujących; z innymi nowotworami złośliwymi w ciągu ostatnich 5 lat w wywiadzie; po przeszczepie narządu.

Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o wynik w skali sprawności ECOG (0 vs 1) i region (Stany Zjednoczone vs Kanada/Europa Zachodnia vs reszta świata). Pacjentów randomizowano (1:1) do jednej z następujących grup terapeutycznych:

- awelumab 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem 5 mg dwa razy na dobę doustnie (N=442). Pacjenci, którzy tolerowali 5 mg aksytynibu dwa razy na dobę bez związanych z aksytynibem działań niepożądanych 2. lub wyższego stopnia przez 2 kolejne tygodnie, mogli zwiększyć dawkę do 7 mg, a następnie do 10 mg dwa razy na dobę. Stosowanie aksytynibu można było przerwać lub zmniejszyć dawkę do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę w celu zmniejszenia toksyczności;
- sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę doustnie przez 4 tygodnie, po czym następowały 2 tygodnie przerwy (N=444), do progresji radiograficznej lub klinicznej, lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Leczenie awelumabem i aksytynibem kontynuowano do momentu progresji choroby, zdefiniowanej przez RECIST v1.1, ocenianej w oparciu o zaślepioną niezależną ocenę centralną (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR), lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Podawanie awelumabu i aksytynibu było dozwolone poza progresją choroby, zdefiniowaną przez RECIST, na podstawie oceny badacza stosunku korzyści do ryzyka i stanu klinicznego pacjenta, w tym stanu sprawności, objawów klinicznych, działań niepożądanych i danych laboratoryjnych. Większość (n=160; 71,4%) pacjentów z postępującą chorobą kontynuowała leczenie obydwoma produktami leczniczymi po progresji. Ocenę stanu nowotworu przeprowadzono na początku badania, po 6 tygodniach od randomizacji, a następnie co 6 tygodni, aż do 18 miesięcy po randomizacji, następnie co 12 tygodni, aż do udokumentowania potwierdzonego postępu choroby przez BICR.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności był czas przeżycia bez progresji (PFS) oceniany w oparciu o BICR z wykorzystaniem kryteriów RECIST v1.1 i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC z guzami z pozytywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (poziom ekspresji PD-L1 \geq 1%). Do głównych drugorzędowych punktów końcowych należały PFS w oparciu o ocenę BICR z wykorzystaniem kryteriów RECIST v1.1 i OS niezależnie od ekspresji PD-L1. Status ekspresji PD-L1 oceniano za pośrednictwem badania immunohistochemicznego. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź (ang. *objective response*, OR), czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR).

Charakterystyka populacji badania: mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 27,0 do 88,0), 38% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, 75% stanowili mężczyźni, 75% pacjentów było rasy białej, a wynik sprawności w skali ECOG wyniósł 0 (63%) lub 1 (37%).

Rozkład pacjentów w oparciu o grupy ryzyka wg IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) był następujący: 21% rokowanie korzystne, 62% pośrednie i 16% niekorzystne. Rozkład pacjentów w oparciu o grupy ryzyka wg MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) wyglądał następująco: 22% rokowanie korzystne, 65% pośrednie i 11% niekorzystne.

W tabeli 9 i na rysunku 5 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie momentu zakończenia zbierania danych 28 stycznia 2019 r. Wobec mediany obserwacji OS wynoszącej 19 miesięcy dane dotyczące OS były niedojrzałe, zawierając 27% zgonów. Obserwowany współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*, HR) dla OS wyniósł 0,80 (95% CI: 0,616; 1,027) dla awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem w porównaniu do sunitynibu.

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu B9991003 u pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1

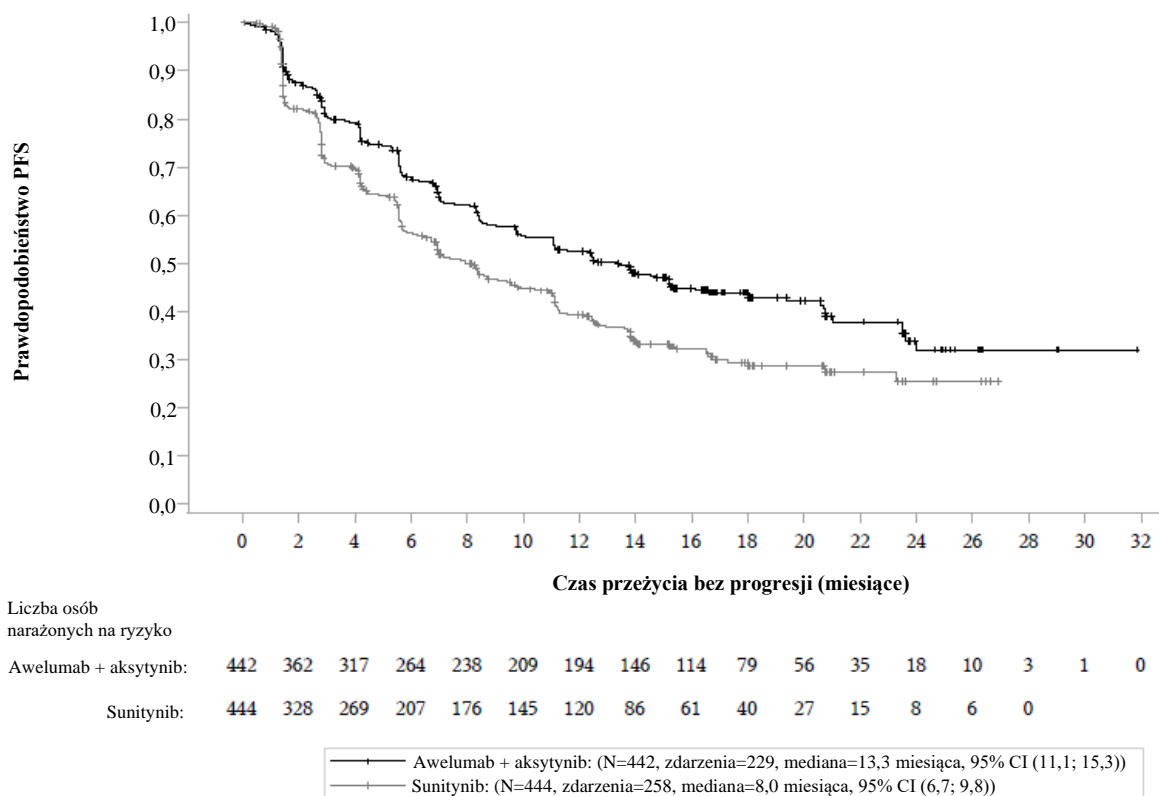
Punkty końcowe skuteczności (w oparciu o ocenę BICR)	Awelumab plus akstytynib (N=442)	Sunitynib (N=444)
Czas przeżycia bez progresji (PFS)		
Zdarzenia (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana w miesiącach (95% CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
Wartość p*	< 0,0001	
Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Odsetek PFS według K-M po 18 miesiącach, (95% CI)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
Potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)		
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) n (%) (95% CI)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Odpowiedź całkowita (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Odpowiedź częściowa (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Czas do odpowiedzi (TTR)		
Mediana, miesiące (zakres)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana, miesiące (95% CI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: zaślepiena niezależna ocena centralna; CI: przedział ufności; K-M: Kaplan-Meier; NE: niemożliwy do oszacowania

* 1-stronna wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank

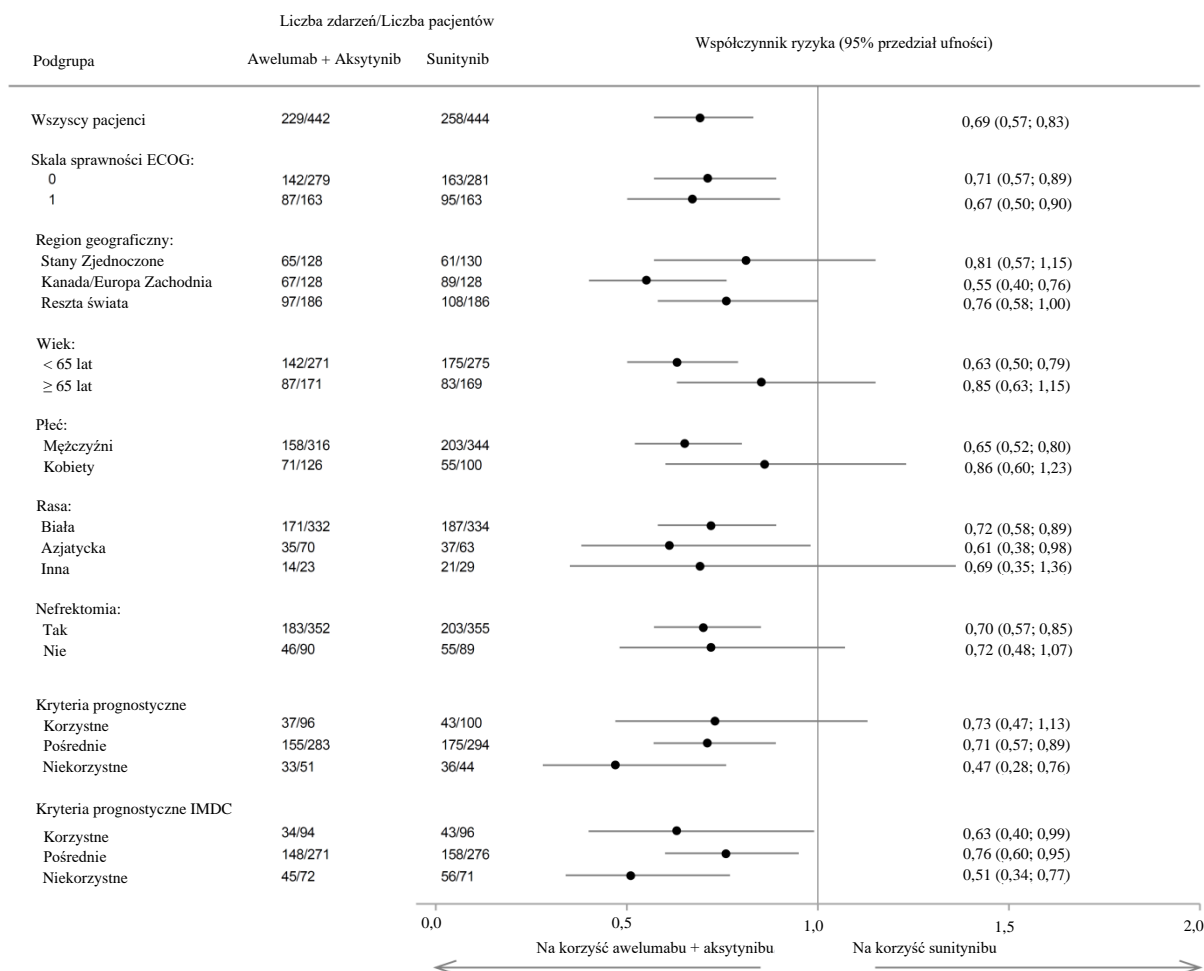
** Wartości CI uzyskano w oparciu o transformację log-log z transformacją powrotną do niezmiennionej skali

Rysunek 5: Szacowany czas przeżycia bez progresji wg Kaplana-Meiera w oparciu o ocenę BICR u pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1



Poprawę w zakresie PFS obserwowano we wstępnie określonych podgrupach.

Rysunek 6: Wykres forest plot przeżycia bez progresji na podstawie oceny BICR u pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1



Dzieci i młodzież

Badanie MS100070-0306 było wielośrodkowym badaniem fazy I/II prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny dawki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, działania przeciwnowotworowego, farmakokinetyki i farmakodynamiki awelumabu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat z opornymi na leczenie lub nawracającymi guzami litymi, w tym guzami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i chłoniakiem, w przypadku których nie ma dostępnej standardowej terapii lub w przypadku których pacjent nie kwalifikował się do istniejącej terapii.

Do badania włączono 21 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat (11 pacjentów w wieku ≤ 12 lat i 10 pacjentów w wieku > 12 lat) otrzymujących 10 mg/kg mc. (N=6) lub 20 mg/kg mc. (N=15) awelumabu dożylnie co 2 tygodnie do czasu wystąpienia potwierdzonej progresji, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.

Głównymi kategoriami guzów były mięsaki tkanek miękkich i (lub) kości (N=12), nowotwory złośliwe OUN (N=8) i rak przewodu pokarmowego (N=1).

W tym badaniu nie wystąpiła odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) ani odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR), jak oceniono w oparciu o kryteria RECIST 1.1.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bavencio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z MCC, z rakiem urotelialnym i z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę awelumabu oceniono w oparciu o farmakokinetykę populacji dla awelumabu w monoterapii i awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem.

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacji dla awelumabu w monoterapii i w skojarzeniu z aksytynibem nie przewiduje się żadnych istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na awelumab między podawaniem dawki 800 mg i dawki 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Dystrybucja

Przewiduje się, że dystrybucja awelumabu odbywa się w krążeniu ogólnoustrojowym i w mniejszym stopniu w przestrzeni pozakomórkowej. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 4,72 l.

W związku z ograniczoną dystrybucją w przestrzeni pozakomórkowej, objętość dystrybucji awelumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka. Zgodnie z przewidywaniami dla przeciwciała, awelumab nie wiąże się z białkami osocza w swoisty sposób.

Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacji obejmującej 1 629 pacjentów, wartość całkowitego klirensu układowego (CL) wynosi 0,59 l na dobę. W analizie dodatkowej zaobserwowano, że CL awelumabu zmniejsza się z czasem: największe średnie maksymalne zmniejszenie (% współczynnik zmienności [ang. *coefficient of variation, CV%*]) od wartości w punkcie początkowym dla różnych rodzajów raka wynosiło około 32,1% (CV 36,2%).

Stan stacjonarny stężenia awelumabu uzyskiwano po około 4 do 6 tygodni (2 do 3 cykli) wielokrotnego podawania w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a kumulacja ustrojowa była około 1,25-krotna.

W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyki okres półtrwania ($t_{1/2}$) przy zalecanej dawce wynosi 6,1 dnia.

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja na awelumab wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawki od 10 mg/kg mc. do 20 mg/kg masy ciała, podawanej co 2 tygodnie.

W przypadku podawania awelumabu 10 mg/kg mc. w skojarzeniu z aksytynibem 5 mg, poszczególna ekspozycja na awelumab i aksytynib pozostawała niezmienna w porównaniu do indywidualnych substancji. Nie zaobserwowano żadnych przesłanek wskazujących na istotnie kliniczną zmianę w klirensie awelumabu z upływem czasu u pacjentów z zaawansowanym RCC.

Szczególne grupy pacjentów

Populacyjna analiza farmakokinetyki wskazuje na brak różnic w całkowitym klirensie układowym awelumabu w zależności od wieku, płci, rasy, statusu PD-L1, wielkości guza, zaburzeń czynności nerek i łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.

Całkowity klirens układowy zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała. Ekspozycja w stanie stacjonarnym była mniej więcej taka sama wśród szerokiego zakresu mas ciała (30 do 204 kg) dla dawki znormalizowanej dla masy ciała.

Zaburzenia czynności nerek

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate, GFR*) 60 do 89 ml/min, klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance, CrCL*) wg wzoru Cockcrofta-Gaulta; n=623), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30 do 59 ml/min, n=320) i pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min, n=671).

Awelumabu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR 15 do 29 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

W populacyjnej analizie farmakokinetyki nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq górnej granicy normy i aktywność AspAT $>$ górnej granicy normy lub stężenie bilirubiny od 1 do 1,5 razy większe niż górna granica normy, n=217) i z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT \leq górnej granicy normy, n=1 388). Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowano w oparciu o kryteria Krajowego Instytutu ds. Raka (ang. *National Cancer Institute*, NCI) dla zaburzeń czynności wątroby.

Awelumabu nie badano u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>$ 3 razy niż górna granica normy).

Dzieci i młodzież

W badaniu MS100070-0306 oceniano farmakokinetykę awelumabu u 21 dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat otrzymujących 10 mg/kg mc. (N=6) lub 20 mg/kg mc. (N=15) awelumabu dożylnie co 2 tygodnie do czasu wystąpienia potwierdzonej progresji, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.

Oceniono parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży i odpowiednie profile farmakokinetyczne dla wszystkich pacjentów zgodnie z dawkowaniem i stratyfikowano je w oparciu o masę ciała.

Ekspozycja u dzieci i młodzieży otrzymujących 20 mg/kg mc. awelumabu była podobna lub większa w porównaniu z ekspozycją u dorosłych otrzymujących 10 mg/kg mc. lub 800 mg awelumabu. U dzieci i młodzieży otrzymujących 10 mg/kg mc. awelumabu ekspozycja była mniejsza w porównaniu z ekspozycją u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym dożylnie dawek 20, 60 lub 140 mg na kg mc. raz na tydzień u małp cynomolgus przez 1 miesiąc i 3 miesiące, z 2-miesięcznym okresem powrotu do stanu normalnego następującym po 3-miesięcznym okresie dawkowania, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U małp otrzymujących awelumab w dawce \geq 20 mg/kg mc. przez 3 miesiące obserwowano okołonaczyniowe nagromadzenie się komórek jednojądrzastych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Mimo że nie obserwowano jednoznacznego związku między dawką a reakcją, nie można wykluczyć, że było to związane z otrzymaniem awelumabu.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu awelumabu na reprodukcję. Uważa się, że ścieżka PD-1/PD-L1 odgrywa rolę w podtrzymywaniu tolerancji wobec płodu w okresie ciąży. W mysich modelach ciąży wykazano, że blokowanie sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję wobec płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień. Wyniki te wskazują na potencjalne ryzyko, że podanie awelumabu w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód, w tym zwiększać częstość poronień lub martwych urodzeń.

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze lub genotoksyczne awelumabu.

Nie przeprowadzono badań wpływu awelumabu na płodność. W 1-miesięcznym i 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp nie odnotowano istotnego wpływu na żeńskie narządy rozrodcze. Wiele samców małp poddanych badaniu nie osiągnęło dojrzałości płciowej, i w związku z tym, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących męskich narządów rozrodczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas octowy lodowaty
Polisorbat 20
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata

Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu produkt leczniczy należy rozcieńczyć i natychmiast podać we wlewie.

Po przygotowaniu wlewu

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w następujący sposób:

Roztwór do infuzji	Przechowywanie w temperaturze od 2°C do 8°C chroniąc przed światłem	Przechowywanie w temperaturze od 20°C do 25°C i przy sztucznym oświetleniu
9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań	96 godzin	72 godziny
4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań	24 godziny	24 godziny

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy natychmiast podać we wlewie, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia drobnoustrojami. Jeśli roztwór nie jest użyty natychmiast, odpowiedzialność za warunki i okres przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy halobutylowej i aluminiowym zamknięciem ze zdejmowanym plastikowym wieczkiem.

Wielkość opakowania to 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Bavencio jest kompatybilny z polietylenowymi, polipropylenowymi i wykonanymi z kopolimeru etylenu i octanu winylu workami infuzyjnymi, szklanymi butelkami, zestawami do infuzji z polichlorku winylu i filtrami linii infuzyjnych z błonami polieterosulfonowymi ze średnicą porów 0,2 mikrometra.

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno odbywać się z zastosowaniem zasad aseptyki.

- Należy sprawdzić wzrokowo fiolkę czy nie występują cząstki stałe i przebarwienia. Produkt leczniczy Bavencio jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.
- Należy użyć worka infuzyjnego o odpowiedniej wielkości (najlepiej 250 ml) zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego Bavencio z fiolki (fiolek) i wstrzyknąć ją do worka infuzyjnego. Wszelkie częściowo zużyte lub puste fiolki należy wyrzucić.
- Rozcieńczony roztwór należy ostrożnie zmieszać, odwracając worek, aby uniknąć powstawania piany lub nadmiernego strącania się roztworu.
- Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i czy nie zawiera żadnych widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną. Roztwór do infuzji należy podać przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka, jak opisano w punkcie 4.2.

Po podaniu produktu leczniczego Bavencio linię należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu ani nie potrząsać nim. Jeśli produkt był przechowywany w lodówce, przed użyciem należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór w workach infuzyjnych osiągnie temperaturę pokojową.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1214/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Bavencio w każdym z państw członkowskich, podmiot odpowiedzialny musi ustalić treść i format programu edukacyjnego, w tym środek komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwym organem krajowym.

Program edukacyjny ma na celu zwiększanie świadomości i zapewnianie informacji na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych określonych ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych z przyjmowaniem awelumabu, w tym zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego, zapalenia wątroby, zapalenia jelita grubego, zapalenia trzustki, zapalenia mięśnia sercowego, zaburzeń czynności tarczycy, niedoczynności kory nadnerczy, cukrzycy typu 1, zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek, zapalenia mięśni, niedoczynności przysadki, zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu Guillain-Barré i reakcji związanych z infuzją oraz sposobu ich leczenia.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Bavencio jest dopuszczony do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy będą stosowali produkt leczniczy Bavencio będą mieli dostęp do poniższych materiałów edukacyjnych/otrzymają poniższe materiały edukacyjne:

- Broszura z informacjami dla pacjenta;
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta.

Materiały edukacyjne dla pacjenta powinny zawierać:

- Ulotkę dla pacjenta;
- Broszurę z informacjami dla pacjenta;
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

Broszura z informacjami dla pacjenta będzie zawierała poniższe kluczowe informacje:

- krótkie wprowadzenie do narzędzia i jego celu;
- krótkie wprowadzenie do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Bavencio;
- zalecenie dotyczące zapoznania się z treścią ulotki dla pacjenta;
- informację na temat tego, że awelumab może powodować ciężkie działania niepożądane występujące w czasie lub po zakończeniu leczenia, które wymagają natychmiastowego leczenia oraz ostrzeżenie dotyczące tego jak ważne jest zdawanie sobie sprawy z objawów przedmiotowych i podmiotowych występujących podczas leczenia awelumabem;
- przypomnienie o tym jak ważne jest skonsultowanie się z lekarzem przed wszelkimi zmianami leczenia lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta będzie zawierała poniższe kluczowe informacje:

- krótkie wprowadzenie do awelumabu (wskazanie i cele tego narzędzia);
- opis głównych objawów przedmiotowych i podmiotowych poniższych ryzyk dotyczących bezpieczeństwa oraz przypomnienie o tym jak ważne jest natychmiastowe poinformowanie lekarza w przypadku wystąpienia, utrzymywania się lub nasilenia się tych objawów:
 - zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego,
 - zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego,
 - zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego,
 - zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego,
 - zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego,
 - endokrynopatie pochodzenia immunologicznego (cukrzyca, zaburzenia czynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy),
 - zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego,
 - inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia i (lub) zespół miasteniczny i zespół Guillain-Barré,
 - reakcje związane z infuzją;

- ostrzeżenie dla pacjentów o tym jak ważne jest natychmiastowe poinformowanie lekarza w przypadku wystąpienia któregoś z wymienionych objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz jak ważne jest by pacjenci nie usiłowali samodzielnie ich leczyć;
- przypomnienie by zawsze nosić przy sobie Kartę ostrzegawczą dla pacjenta oraz by pokazywać ją każdej osobie należącej do fachowego personelu medycznego, która zapewnia leczenie;
- na karcie powinno również znajdować się miejsce na wpisanie danych kontaktowych lekarza oraz powinna zawierać ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego zapewniającego leczenie pacjentowi w dowolnym momencie, również w nagłych wypadkach, na temat tego, że pacjent przyjmuje produkt leczniczy Bavencio.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
awelumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu.
Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas octowy lodowaty, polisorbata 20, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

200 mg/10 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1214/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Bavencio 20 mg/ml koncentrat jałowy
awelumab
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Bavencio 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji awelumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bavencio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bavencio
3. Jak stosować lek Bavencio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bavencio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bavencio i w jakim celu się go stosuje

Lek Bavencio zawiera substancję czynną awelumab, czyli monoklonalne przeciwciało (rodzaj białka), które wiąże się z ligandem nazywanym PD-L1.

PD-L1 występuje na powierzchni pewnych komórek nowotworowych i przyczynia się do ich ochrony przed działaniem układu immunologicznego (naturalny system obronny organizmu). Lek Bavencio wiąże się z PD-L1 i blokuje to działanie ochronne, umożliwiając układowi immunologicznemu atakowanie komórek nowotworowych.

Lek Bavencio jest stosowany u dorosłych w leczeniu:

- raka z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC) z przerzutami (rozprzestrzenienie się do innych części organizmu), który jest **rzadko występującym rodzajem raka skóry**,
- raka urotelialnego (ang. *urothelial carcinoma*, UC), **wywodzącego się z dróg moczowych**, w zaawansowanym stadium lub z przerzutami (rozprzestrzenienie się poza pęcherz moczowy lub do innych części organizmu). Lek Bavencio jest stosowany do leczenia podtrzymującego w przypadku, gdy guz się nie powiększył po podaniu tak zwanej chemioterapii opartej na pochodnych platyny jako pierwszej metody leczenia.
- raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) w zaawansowanym stadium (rozprzestrzenienie się poza nerką lub do innych części organizmu), który jest **rodzajem raka nerki**.

W przypadku raka nerkowokomórkowego lek Bavencio stosuje się w skojarzeniu z aksytynibem.

Należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta leku zawierającego aksytynib. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących aksytynibu należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bavencio

Kiedy nie stosować leku Bavencio

Jeśli pacjent ma uczulenie na awelumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Badania krwi i kontrole masy ciała

Lekarz będzie sprawdzał ogólny stan zdrowia pacjenta przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Bavencio.

W trakcie leczenia zostaną przeprowadzane badania krwi. Lekarz skontroluje masę ciała pacjenta przed leczeniem i w trakcie leczenia.

Przed zastosowaniem leku Bavencio należy porozmawiać z lekarzem

Lek może powodować działania niepożądane (patrz punkt 4). Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach objawy mogą wystąpić z opóźnieniem i mogą pojawić się po otrzymaniu ostatniej dawki. Pacjent powinien **uzyskać natychmiastową pomoc medyczną** jeśli wystąpią:

- reakcje związane z infuzją;
- dolegliwości spowodowane zapaleniem płuc;
- zapalenie wątroby lub inne choroby wątroby;
- zapalenie jelit, biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce) lub częstsze niż zwykle wypróżnianie się;
- zapalenie trzustki;
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego);
- choroby gruczołów wytwarzających hormony (tarczycza, nadnercza i przysadka), które mogą wpływać na pracę tych gruczołów;
- cukrzyca typu 1, w tym ciężkie, a czasem zagrażające życiu, zaburzenie wywołane obecnością ciał ketonowych we krwi spowodowane cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa);
- choroby nerek;
- zapalenie mięśni;
- dolegliwości spowodowane zapaleniem płuc, skóry, oczu i (lub) węzłów chłonnych (sarkoidoza).

Jeśli w trakcie przyjmowania leku Bavencio pojawi się któryś z powyższych objawów, **nie należy** próbować leczyć ich samodzielnie z zastosowaniem innych leków. Lekarz może:

- zalecić pacjentowi inne leki, aby zapobiec wystąpieniu powikłań i złagodzić objawy,
- wstrzymać podanie kolejnej dawki leku Bavencio,
- lub przerwać na stałe stosowanie leku Bavencio.

Przed otrzymaniem leku Bavencio należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjent ma chorobę autoimmunologiczną (choroba, w której organizm atakuje własne komórki);
- pacjent jest zakażony ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub choruje na zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- pacjent kiedykolwiek chorował na przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby, w tym zapalenie wątroby typu B (HBV) lub zapalenie wątroby typu C (HCV);
- pacjent otrzymuje leki hamujące działanie układu immunologicznego;
- pacjent przeszedł operację przeszczepienia narządu.

Lek Bavencio działa na układ immunologiczny pacjenta. Może powodować stan zapalny w niektórych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli pacjent ma już chorobę autoimmunologiczną (choroba, w której organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również często występować zaostrzenia choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków mają łagodną postać.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Bavencio nie było badane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Bavencio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża

Lek Bavencio może działać szkodliwie na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentki w ciąży nie mogą stosować leku Bavencio, o ile lekarz nie zdecyduje inaczej.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania leku Bavencio i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Pacjentki karmiące piersią powinny o tym poinformować lekarza.

Nie należy karmić piersią w trakcie stosowania leku Bavencio i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki.

Nie wiadomo, czy lek Bavencio przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli pacjent po otrzymaniu leku nie czuje się wystarczająco dobrze, **nie powinien** prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Zmęczenie jest bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Bavencio i może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Bavencio zawiera niewielką ilość sodu

Lek Bavencio zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą dawkę i w związku z tym lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Bavencio

Pacjent otrzyma lek Bavencio w szpitalu lub klinice pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Otrzymywana dawka leku Bavencio

Zalecana dawka awelumabu wynosi 800 mg co 2 tygodnie. Lekarz zdecyduje o ilości cykli leczenia.

Sposób otrzymywania leku Bavencio

Pacjent będzie otrzymywał lek Bavencio we wlewie (kroplówce) do żyły, trwającym 1 godzinę. Przed podaniem leku Bavencio zostanie dodany do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu.

Przed otrzymaniem leku Bavencio

Przez co najmniej pierwsze 4 cykle leczenia, przed zastosowaniem leku Bavencio pacjent otrzyma paracetamol i lek antyhistaminowy aby pomóc zapobiec wystąpieniu możliwych działań niepożądanych związanych z infuzją. W zależności od reakcji organizmu pacjenta na leczenie, lekarz może podjąć decyzję o kontynuowaniu podawania tych leków przed wszystkimi cyklami leczenia lekiem Bavencio.

Pominięcie dawki leku Bavencio

Istotne jest aby pacjent przychodził na wszystkie wizyty w celu otrzymania leku Bavencio. W przypadku pominięcia wizyty należy zapytać lekarza o termin podania kolejnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Bavencio

Nie należy przerywać stosowania leku Bavencio, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Przerwanie leczenia może prowadzić do braku skuteczności leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre działania niepożądane mogą wystąpić po kilku tygodniach lub miesiącach od otrzymania ostatniej dawki.

Lek Bavencio wywiera wpływ na układ immunologiczny i może powodować stany zapalne w różnych częściach organizmu (patrz punkt 2). Stany zapalne mogą wyrządzić poważne szkody w organizmie, a niektóre z nich mogą nawet prowadzić do zgonu i dlatego wymagają leczenia lub przerwania stosowania leku Bavencio.

Należy uzyskać natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia stanu zapalnego w jakiegokolwiek części organizmu, wystąpienia lub nasilenia któregoś z poniższych objawów podmiotowych lub przedmiotowych.

- Objawy reakcji związanych z infuzją takie jak **duszności lub świszczący oddech, dreszcze lub drżenie, wysypka grudkowa lub pęcherze na skórze, uderzenia gorąca, niskie ciśnienie krwi** (zawroty głowy, zmęczenie, nudności), **gorączka, ból pleców i ból brzucha**. Występują bardzo często.
- Objawy zapalenia gruczołów wytwarzających hormony (które może mieć wpływ na pracę gruczołów), w tym **skrajne zmęczenie, szybkie bicie serca, zwiększone pocenie się, zmiany w nastroju lub zachowaniu**, takie jak drażliwość lub roztargnienie, **uczucie zimna, bardzo niskie ciśnienie krwi** (omdlenia, zawroty głowy, zmęczenie, nudności), **zmiana masy ciała lub ból głowy**. Są to bardzo częste objawy związane z tarczycą, częste związane z nadnerczami, a niezbyt częste związane z przysadką.
- Objawy zapalenia płuc, w tym **trudności z oddychaniem lub kaszel**. Występują często.
- Objawy zapalenia jelit, w tym **biegunka** (luźne stolce) lub **częstsze niż zwykle wypróżnianie się, krew w stolcach lub ciemne, smoliste, klejące się stolce, albo silny ból lub tkliwość brzucha**. Występują często.
- Objawy chorób wątroby, w tym zapalenie wątroby mogące obejmować **zażółcenie skóry** (żółtaczka) lub **białkówkę oczu, silne nudności lub wymioty, ból z prawej strony brzucha, senność, ciemny mocz** (w kolorze herbaty), **częstsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków, mniejsze niż zwykle uczucie głodu, zmęczenie lub nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby**. Występują często.
- Objawy zapalenia trzustki, w tym **ból brzucha, nudności i wymioty**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia serca (zapalenie mięśnia sercowego), w tym **problemy z oddychaniem, zawroty głowy lub omdlenia, gorączka, ból w klatce piersiowej i uczucie ucisku w klatce piersiowej lub objawy grypopodobne**. Występują niezbyt często.

- Objawy cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, takie jak **większe niż zwykle uczucie głodu** lub **pragnienia**, **potrzeba częstszego oddawania moczu**, **zmniejszenie masy ciała** i **uczucie zmęczenia** lub **trudności z koncentracją**, **nietypowy słodki** lub **owocowy zapach z ust**, **złe samopoczucie** lub **choroba**, **ból brzucha** i **głęboki** lub **szybki oddech**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia nerek, w tym **nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek**, **rzadsze niż zwykle oddawanie moczu**, **obecność krwi w moczu** lub **obrzęk kostek**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia mięśni, w tym **ból** lub **osłabienie mięśni**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia związane z **nagromadzeniem komórek zapalnych** w różnych narządach i tkankach, najczęściej w płucach (sarkoidoza). Występują niezbyt często.

Pacjent nie powinien próbować leczyć się samodzielnie przyjmując inne leki.

Inne działania niepożądane

Niektóre z działań niepożądanych mogą przebiegać bezobjawowo, a ich wykrycie będzie możliwe wyłącznie na podstawie badań krwi.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem samego awelumabu zgłaszano niżej wymienione działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych,
- nudności, luźne stolce, zaparcie, wymioty,
- ból w obrębie brzucha, ból pleców, ból stawów,
- kaszel, duszność,
- uczucie zmęczenia lub osłabienia,
- gorączka,
- obrzęk rąk, stóp lub nóg,
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszone uczucie głodu.

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (limfocytów),
- zmniejszenie liczby płytek krwi,
- wzrost ciśnienia krwi,
- małe stężenie sodu,
- ból głowy, zawroty głowy,
- uczucie zimna,
- suchość w jamie ustnej,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi,
- zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych we krwi,
- wysypka na skórze, świąd,
- ból mięśni,
- choroba grypopodobna (w tym uczucie gorączki, bóle mięśni),
- drętwienie, mrowienie, osłabienie, uczucie pieczenia rąk lub nóg.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- zaczerwienienie skóry,
- niedrożność jelit,
- czerwone, swędzące, pokryte łuską zmiany skórne, suchość skóry,
- zmniejszenie ciśnienia krwi,
- zwiększona aktywność enzymu mięśniowego we krwi,
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (granulocytów kwasochłonnych),
- zapalenie stawów (reumatoidalne zapalenie stawów),
- miastenia, zespół miasteniczny; choroba, która może powodować osłabienie mięśni.

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1 000)

- Zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.

Inne działania niepożądane, które występowały z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki),
- celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem zgłaszano następujące działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- luźne stolce, nudności, zaparcia, wymioty,
- wzrost ciśnienia krwi,
- uczucie zmęczenia lub osłabienia,
- chrypka, kaszel, duszność,
- zmniejszone uczucie głodu, zmniejszenie masy ciała,
- ból głowy, zawroty głowy,
- ból stawów, ból pleców, ból brzucha, ból mięśni,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi,
- uczucie zimna,
- wysypka na skórze, świąd,
- gorączka.

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- czerwone, swędzące, pokryte łuską zmiany skórne, wysypka trądzikopodobna,
- obrzęk rąk, stóp lub nóg,
- suchość w jamie ustnej,
- zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych we krwi,
- zmniejszona czynność nerek,
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych,
- spadek ciśnienia krwi,
- zwiększone stężenie glukozy we krwi,
- choroba grypopodobna (w tym uczucie gorączki, bóle mięśni),
- zwiększona aktywność enzymu mięśniowego we krwi,
- zmniejszenie liczby płytek krwi,
- drętwienie, mrowienie, osłabienie, uczucie pieczenia rąk lub nóg,
- zaczerwienienie skóry.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (limfocytów),
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (granulocytów kwasochłonnych),
- niedrożność jelit,
- miastenia, zespół miasteniczny; choroba, która może powodować osłabienie mięśni.

Inne działania niepożądane, które występowały z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki),
- celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bavencio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać żadnych nieużytych porcji koncentratu lub rozcieńczonego roztworu w celu ponownego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bavencio

Substancją czynną leku jest awelumab.

Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu.

Pozostałe składniki to: mannitol, kwas octowy lodowaty, polisorbata 20, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Bavencio zawiera niewielką ilość sodu”).

Jak wygląda lek Bavencio i co zawiera opakowanie

Lek Bavencio jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Wielkość opakowania to 1 szklana fiolka w pudełku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do stosowaniaPrzygotowanie i podanie

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno odbywać się z zastosowaniem zasad aseptyki.

- Należy sprawdzić wzrokowo fiolkę czy występują cząstki stałe i przebarwienia. Produkt leczniczy Bavencio jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.
- Należy użyć worka infuzyjnego o odpowiedniej wielkości (najlepiej 250 ml) zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego Bavencio z fiolki (fiolek) i wstrzyknąć ją do worka infuzyjnego. Wszelkie częściowo zużyte lub puste fiolki należy wyrzucić.
- Rozcieńczony roztwór należy ostrożnie mieszać, odwracając worek, aby uniknąć powstawania piany lub nadmiernego strącania się roztworu.
- Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i czy nie zawiera żadnych widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną. Infuzję należy podać przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

Po podaniu produktu leczniczego Bavencio linię należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu ani nie potrząsać nim. Jeśli produkt był przechowywany w lodówce, przed użyciem należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór w workach infuzyjnych osiągnie temperaturę pokojową.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.