

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bavencio 20 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg avelumabu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg avelumabu.

Avelumab je ľudská monoklonálna protilátka IgG1 namierená proti imunomodulačnému proteínovému ligandu PD-L1 na povrchu bunky, ktorá sa produkuje technológiou rekombinantnej DNA v bunkách vaječníkov čínskych škrečkov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný až žltkastý roztok. pH roztoku je v rozmedzí 5,0 - 5,6 a osmolalita je v rozmedzí 285 – 350 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bavencio je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom z Merkelových buniek (*Merkel Cell Carcinoma*, MCC).

Bavencio je indikovaný v monoterapii na udržiavaciu liečbu prvej línie dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom (*Urothelial Carcinoma*, UC), ktorí sú po chemoterapii na báze platiny bez progresie ochorenia.

Bavencio v kombinácii s axitinibom je indikovaný na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým karcinómom z obličkových buniek (*Renal Cell Carcinoma*, RCC) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a viesť lekár so skúsenosťami s liečbou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Bavencia v monoterapii je 800 mg podávaná intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne.

Podávanie Bavencia má pokračovať podľa odporúčanej schémy až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Odporúčaná dávka Bavencia v kombinácii s axitinibom je 800 mg podávaná intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne a 5 mg axitinibu užívaného perorálne dvakrát denne (s odstupom 12 hodín) s jedlom alebo bez jedla až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Informácie o dávkovaní axitinibu nájdete v informáciách o lieku axitinib.

Premedikácia

Pred podaním prvých 4 infúzií Bavencia je nevyhnutné pacientov premedikovať antihistaminikom a paracetamolom. Ak sa štvrtá infúzia dokončí bez výskytu reakcie súvisiacej s infúziou, pri nasledujúcich dávkach sa má premedikácia podať podľa uváženia lekára.

Úprava liečby

Zvyšovanie alebo znižovanie dávky sa neodporúča. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné podanie dávky odložiť alebo prerušiť (pozri tabuľku 1).

Podrobné pokyny na liečbu imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.4.

Tabuľka 1: Pokyny na odloženie alebo prerušenie podávania Bavencia

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou	Závažnosť*	Úprava liečby
Reakcie súvisiace s infúziou	reakcia súvisiaca s infúziou 1. stupňa	znížiť rýchlosť podávania infúzie o 50 %
	reakcia súvisiaca s infúziou 2. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. - 1. stupeň; znovu začať podávať infúziu s rýchlosťou nižšou o 50 %
	reakcia súvisiaca s infúziou 3. a 4. stupňa	natrvalo ukončiť podávanie
Pneumonitída	pneumonitída 2. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. - 1. stupeň
	pneumonitída 3. alebo 4. stupňa alebo opakujúca sa pneumonitída 2. stupňa	natrvalo ukončiť podávanie
Hepatitída Bavencio v kombinácii s axitinibom, pozri nižšie	aspartátaminotransferáza (AST) alebo alanínaminotransferáza (ALT) vyššia ako 3 – 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN) alebo celkový bilirubín vyšší ako 1,5 – 3-násobok ULN	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. - 1. stupeň
	AST alebo ALT vyššia ako 5-násobok ULN alebo celkový bilirubín vyšší ako 3-násobok ULN	natrvalo ukončiť podávanie
Kolitída	kolitída alebo hnačka 2. alebo 3. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. - 1. stupeň
	kolitída alebo hnačka 4. stupňa alebo opakujúca sa kolitída 3. stupňa	natrvalo ukončiť podávanie
Pankreatitída	podozrenie na pankreatitídu	odložiť podanie
	potvrdená pankreatitída	natrvalo ukončiť podávanie
Myokarditída	podozrenie na myokarditídu	odložiť podanie
	potvrdená myokarditída	natrvalo ukončiť podávanie
Endokrinopatie (hypotyreóza, hypertyreóza, adrenálna insuficiencia, hyperglykémia)	endokrinopatie 3. alebo 4. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. - 1. stupeň

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou	Závažnosť*	Úprava liečby
Nefritída a renálna dysfunkcia	kreatinín v sére vyšší ako 1,5 – 6-násobok ULN	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. - 1. stupeň
	kreatinín v sére vyšší ako 6-násobok ULN	natrvalo ukončiť podávanie
Kožné reakcie	vyrážka 3. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. - 1. stupeň
	vyrážka 4. stupňa alebo opakujúca sa vyrážka 3. stupňa alebo potvrdený Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN)	natrvalo ukončiť podávanie
Iné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie (vrátane ďalších klinicky dôležitých imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií uvedených v časti „Iné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie“ (pozri časť 4.4))	v ktorejkoľvek z týchto situácií: klinické prejavy alebo príznaky imunitne sprostredkovanej nežiaducej reakcie 2. alebo 3. stupňa neopísanej vyššie.	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupraví na 0. - 1. stupeň
	v ktorejkoľvek z týchto situácií: - život ohrozujúca nežiaduca reakcia alebo nežiaduca reakcia 4. stupňa (s výnimkou endokrinopatií kontrolovaných hormonálnou substitučnou liečbou), - opakujúca sa imunitne sprostredkovaná nežiaduca reakcia 3. stupňa, - potreba prednizónu v dávke 10 mg/deň alebo viac alebo jeho ekvivalentu počas viac ako 12 týždňov, - pretrvávajúce imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie 2. alebo 3. stupňa trvajúce 12 týždňov alebo dlhšie.	natrvalo ukončiť podávanie

* Toxicita sa hodnotila podľa verzie 4.0 Všeobecných kritérií pre terminológiu nežiaducich reakcií podľa Národného inštitútu pre rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events); (NCI-CTCAE v4.03).

Úpravy liečby, keď sa Bavencio používa v kombinácii s axitinibom

Ak je ALT alebo AST $\geq$ 3-násobok ULN, ale $<$ 5-násobok ULN, alebo ak je celkový bilirubín $\geq$ 1,5-násobok ULN, ale $<$ 3-násobok ULN, podanie Bavencia aj axitinibu sa má odložiť, až kým tieto nežiaduce reakcie neustúpia na stupne 0 - 1. Ak pretrvávajú (viac ako 5 dní), má sa zvážiť kortikosteroidová liečba prednizónom alebo jeho ekvivalentom nasledovaná postupným znižovaním dávky. Po ustúpení sa má zvážiť opätovné začatie podávania Bavencia alebo axitinibu alebo postupné opätovné začatie podávania Bavencia a axitinibu. Pri opätovnom začatí podávania axitinibu sa má zvážiť zníženie dávky podľa informácií o lieku axitinib.

Ak je ALT alebo AST $\geq$ 5-násobok ULN alebo $>$ 3-násobok ULN so súbežným celkovým bilirubínom $\geq$ 2-násobok ULN alebo celkovým bilirubínom $\geq$ 3-násobok ULN, podávanie Bavencia aj axitinibu sa má natrvalo ukončiť a má sa zvážiť kortikosteroidová liečba.

Pokyny na úpravu dávkovania axitinibu pri použití s Bavenciom

Ak sa Bavencio podáva v kombinácii s axitinibom, pozrite si odporúčané úpravy dávkovania axitinibu v informáciách o lieku axitinib.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčania pre dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Bavencia u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje pre Bavencio sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Bavencio je určené len na intravenóznú infúziu. Nesmie sa podávať formou rýchlej intravenózneho injekcie (tzv. *push*) ani bolusovej injekcie.

Bavencio sa musí zriediť buď s infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), alebo s infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %). Podáva sa počas 60 minút formou intravenózneho infúzie použitím sterilného, nepyrogénneho 0,2-mikrometrového radového (*in-line*) alebo prídavného (*add-on*) filtra s nízkou väzbou na proteíny.

Pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov liečených avelumabom boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu byť závažné (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s infúziou vrátane pyrexie, zimnice, sčervenenia, hypotenzie, dyspnoe, pískavého dýchania, bolesti chrbta, bolesti brucha a urtikárie.

V prípade reakcií súvisiacich s infúziou 3. alebo 4. stupňa sa má infúzia zastaviť a podávanie avelumabu sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

V prípade reakcií súvisiacich s infúziou 1. stupňa sa má rýchlosť aktuálne podávanej infúzie znížiť o 50 %. U pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou 2. stupňa sa má infúzia dočasne prerušiť, kým sa neupraví na 1. stupeň alebo nevymiznú; potom sa infúzia znovu začne podávať s rýchlosťou nižšou o 50 % (pozri časť 4.2).

V prípade opätovného výskytu reakcie súvisiacej s infúziou 1. alebo 2. stupňa môže pacient pokračovať v liečbe avelumabom za týchto podmienok: pozorné sledovanie pacienta, náležitá úprava rýchlosti infúzie a premedikácia paracetamolom a antihistaminikom (pozri časť 4.2).

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa u 24,6 % (513/2 082) pacientov vyskytli reakcie súvisiace s infúziou. Z nich sa u 97,7 % (501/513) vyskytla prvá reakcia súvisiaca s infúziou počas prvých 4 infúzií, z ktorých 2,7 % (14/513) boli $\geq$ 3. stupňa. U zvyšných 2,3 % (12/513) pacientov sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli po prvých 4 infúziách a 91,7 % (11/12) boli 1. alebo 2. stupňa.

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

Väčšina imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií súvisiacich s podávaním avelumabu bola reverzibilná a liečila sa dočasným alebo trvalým prerušením podávania avelumabu, podaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou.

Pri podozrení na imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie sa má vykonať adekvátne vyšetrenie, aby sa potvrdila etiológia alebo vylúčili iné príčiny. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podanie avelumabu odložiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie používajú kortikosteroidy, po zlepšení sa má začať s postupným znižovaním dávky minimálne počas 1 mesiaca.

U pacientov, u ktorých by nebolo možné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie kontrolovať použitím kortikosteroidov, možno zvážiť podanie iných systémových imunosupresív.

U pacientov s existujúcim autoimunitným ochorením (AIO) naznačujú údaje z observačných štúdií, že riziko imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií po liečbe inhibítormi kontrolných bodov imunity môže byť zvýšené v porovnaní s rizikom u pacientov bez existujúceho AIO. Okrem toho sa často vyskytovali prepuknutia základného AIO, avšak väčšina z nich bola mierna a liečiteľná.

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

U pacientov liečených avelumabom sa vyskytla imunitne sprostredkovaná pneumonitída. U pacientov, ktorým sa podával avelumab, bol hlásený jeden smrteľný prípad (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne sprostredkovanej pneumonitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny ako imunitne sprostredkovaná pneumonitída. Podozrenie na pneumonitídu sa má potvrdiť rádiografickým vyšetrením.

V prípade nežiaducich udalostí $\geq$ 2. stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 – 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidu).

V prípade imunitne sprostredkovanej pneumonitídy 2. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým pneumonitída neustúpi, a v prípade imunitne sprostredkovanej pneumonitídy 3. a 4. stupňa alebo opakujúcej sa imunitne sprostredkovanej pneumonitídy 2. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

U pacientov liečených avelumabom sa vyskytla imunitne sprostredkovaná hepatitída. U pacientov, ktorým sa podával avelumab, boli hlásené dva smrteľné prípady (pozri časť 4.8).

U pacientov sa majú sledovať zmeny funkcie pečene a výskyt príznakov imunitne sprostredkovanej hepatitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny ako imunitne sprostredkovaná hepatitída.

V prípade nežiaducich udalostí ≥ 2 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 – 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidu).

V prípade imunitne sprostredkovanej hepatitídy 2. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým hepatitída neustúpi, a v prípade imunitne sprostredkovanej hepatitídy 3. alebo 4. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná kolitída

U pacientov liečených avelumabom bola hlásená imunitne sprostredkovaná kolitída (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne sprostredkovanej kolitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny ako imunitne sprostredkovaná kolitída. V prípade nežiaducich udalostí ≥ 2 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka 1 – 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidu).

V prípade imunitne sprostredkovanej kolitídy 2. alebo 3. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým kolitída neustúpi, a v prípade imunitne sprostredkovanej kolitídy 4. stupňa alebo opakujúcej sa imunitne sprostredkovanej kolitídy 3. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná pankreatitída

U pacientov liečených avelumabom bola hlásená imunitne sprostredkovaná pankreatitída. U pacientov, ktorým sa podával avelumab v kombinácii s axitinibom, boli hlásené dva smrteľné prípady (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne sprostredkovanej pankreatitídy. U symptomatických pacientov zabezpečte konzultáciu s gastroenterológom a laboratórne vyšetrenia (vrátane zhotovenia snímok), aby sa zaručilo začatie vhodných opatrení v skorom štádiu. V prípade imunitne sprostredkovanej pankreatitídy sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka 1 - 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidu).

V prípade podozrenia na imunitne sprostredkovanú pankreatitídu sa má podávanie avelumabu odložiť. Ak sa potvrdí imunitne sprostredkovaná pankreatitída, podávanie avelumabu sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná myokarditída

U pacientov liečených avelumabom bola hlásená imunitne sprostredkovaná myokarditída. U pacientov, ktorým sa podával avelumab v kombinácii s axitinibom, boli hlásené dva smrteľné prípady (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne sprostredkovanej myokarditídy. U symptomatických pacientov zabezpečte konzultáciu s kardiológom a laboratórne vyšetrenia, aby sa zaručilo začatie vhodných opatrení v skorom štádiu. V prípade imunitne sprostredkovanej myokarditídy sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka 1 - 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidu). Ak po podaní kortikosteroidov nedôjde do 24 hodín k zlepšeniu, má sa zvážiť ďalšia imunosupresia (napr. mykofenolát, infliximab, anti-tymocytárny globulín).

V prípade podozrenia na imunitne sprostredkovanú myokarditídu sa má podávanie avelumabu odložiť. Ak sa potvrdí imunitne sprostredkovaná myokarditída, podávanie avelumabu sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

U pacientov liečených avelumabom boli hlásené imunitne sprostredkované poruchy štítnej žľazy, imunitne sprostredkovaná adrenálna insuficiencia a diabetes mellitus typu 1 (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt klinických prejavov a príznakov endokrinopatií. V prípade endokrinopatií 3. alebo 4. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým endokrinopatie neustúpia (pozri časť 4.2).

Poruchy štítnej žľazy (hypotyreóza/hypertyreóza)

Poruchy štítnej žľazy sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby (pozri časť 4.8).

U pacientov sa majú sledovať zmeny funkcie štítnej žľazy (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa toho, ako bolo indikované na základe klinického zhodnotenia) a výskyt klinických prejavov a príznakov porúch štítnej žľazy. Hypotyreóza sa má podľa potreby liečiť substitučnou liečbou a hypertyreóza antityreoidálnymi liekmi.

V prípade porúch štítnej žľazy 3. alebo 4. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť (pozri časť 4.2).

Adrenálna insuficiencia

U pacientov sa má počas liečby a po jej skončení sledovať výskyt prejavov a príznakov adrenálnej insuficiencie. V prípade adrenálnej insuficiencie ≥ 3 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (prednizón intravenózne v dávke 1 – 2 mg/kg/deň alebo jeho perorálny ekvivalent) s nasledujúcim postupným znižovaním dávky do dosiahnutia ≤ 10 mg/deň.

V prípade symptomatickej adrenálnej insuficiencie 3. alebo 4. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť (pozri časť 4.2).

Diabetes mellitus typu 1

Avelumab môže spôsobiť diabetes mellitus typu 1 vrátane diabetickej ketoacidózy (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt hyperglykémie alebo iných prejavov a príznakov diabetu. V prípade diabetu mellitus typu 1 sa má začať liečba inzulínom. U pacientov s hyperglykémiou ≥ 3 . stupňa sa má podanie avelumabu odložiť a majú sa podať antihyperglykemiká. Liečba avelumabom sa má obnoviť, až keď sa inzulínovou substitučnou liečbou dosiahne kontrola metabolizmu.

Imunitne sprostredkovaná nefritída a renálna dysfunkcia

Avelumab môže spôsobiť imunitne sprostredkovanú nefritídu (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má pred liečbou a pravidelne počas liečby sledovať, či sa nezvyšuje hladina kreatinínu v sére. V prípade nefritídy ≥ 2 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 - 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidu). V prípade nefritídy 2. alebo 3. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým sa nefritída neupraví na ≤ 1 . stupeň, a v prípade nefritídy 4. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť.

Iné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

V klinických štúdiách alebo pri používaní avelumabu po uvedení na trh, boli hlásené ďalšie klinicky dôležité imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie: myozitída, hypopituitarizmus, uveitída, myasténia gravis, myastenický syndróm, neinfekčná cystitída, sarkoidóza, Guillainov-Barrého syndróm, sklerotizujúca cholangitída, artritída, reumatická polymyalgia, Sjögrenov syndróm (pozri časť 4.8).

Pri podozrení na imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie sa má zabezpečiť adekvátne vyšetrenie, aby sa potvrdila etiológia alebo vylúčili iné príčiny. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podanie avelumabu odložiť a majú sa podať kortikosteroidy. Podávanie avelumabu sa má obnoviť, až keď sa po postupnom znižovaní dávky kortikosteroidu imunitne sprostredkovaná nežiaduca reakcia upraví na ≤ 1 . stupeň. V prípade akejkolvek imunitne sprostredkovanej nežiaducej reakcie 3. stupňa, ktorá sa opakuje, a v prípade imunitne sprostredkovanej nežiaducej reakcie 4. stupňa sa má avelumab natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita (v kombinácii s axitinibom)

Hepatotoxicita sa vyskytovala u pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom s vyššími než očakávanými frekvenciami zvýšenia ALT a AST 3. stupňa a 4. stupňa v porovnaní so samotným avelumabom (pozri časť 4.8).

U pacientov majú byť častejšie sledované zmeny funkcie pečene a pečenné príznaky v porovnaní s používaním avelumabu v monoterapii.

V prípade hepatotoxicity 2. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým hepatotoxicita neustúpi, a v prípade hepatotoxicity 3. stupňa alebo 4. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť. Pri udalostiach ≥ 2 . stupňa sa má zvážiť podanie kortikosteroidov (pozri časť 4.2).

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Pacienti s nasledujúcimi stavmi boli vylúčení z klinických štúdií: aktívna metastáza v centrálnom nervovom systéme (CNS), aktívne autoimunitné ochorenie alebo autoimunitné ochorenie v anamnéze, iné malignity v anamnéze za posledných 5 rokov, transplantácia orgánu, stavy vyžadujúce terapeutickú imunosupresiu alebo aktívna infekcia HIV alebo hepatitída B alebo C.

Avelumab sa má v týchto populáciách používať s opatnosťou a po dôkladnom individuálnom zvážení potenciálneho prínosu/rizika.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Bavencio sa musí zriediť buď s infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), alebo s infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %). To sa musí vziať do úvahy v prípade pacientov na kontrolovanej sodíkovej diéte (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

S avelumabom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

Avelumab sa primárne metabolizuje prostredníctvom katabolických dráh, preto sa pri avelumabe neočakávajú farmakokinetické liekové interakcie s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku treba upozorniť, aby počas liečby avelumabom neotehotneli a aby počas liečby avelumabom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke avelumabu používali účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití avelumabu u gravidných žien.

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s avelumabom nevykonali. Na myších modeloch gravidity sa však preukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 narúša toleranciu voči plodu a vedie k zvýšenému výskytu potratov (pozri časť 5.3). Tieto výsledky poukazujú na možné riziko, že podávanie avelumabu počas gravidity by mohlo na základe jeho mechanizmu účinku spôsobiť poškodenie plodu vrátane zvýšeného výskytu potratov alebo pôrodov mŕtveho plodu.

O ľudských imunoglobulínoch IgG1 je známe, že prechádzajú placentárnou bariérou. Preto pri avelumabe existuje možnosť prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod. Neodporúča sa používať avelumab počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu avelumabom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa avelumab vylučuje do ľudského mlieka. Keďže je známe, že protilátky sa môžu vylučovať do ľudského mlieka, riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčiace ženy treba upozorniť, aby pre možný výskyt závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí počas liečby a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke lieku nedojčili.

Fertilita

Účinok avelumabu na mužskú a ženskú fertilitu nie je známy.

Aj keď sa nevykonali štúdie na posúdenie účinku avelumabu na fertilitu, v 1-mesačných a 3-mesačných štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa nevyskytli žiadne významné účinky na samičie reprodukčné orgány opíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Avelumab má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní avelumabu bola hlásená únava (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné upozorniť, aby boli pri vedení vozidiel a obsluhu strojov opatrní, kým si nebudú istí, že avelumab nemá na tieto činnosti nepriaznivý vplyv.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Avelumab sa spája s imunitne sprostredkovanými nežiaducimi reakciami. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, vymizla po začatí vhodnej liečby alebo po ukončení podávania avelumabu (pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií“).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami na avelumab boli únava (30,0 %), nevoľnosť (23,6 %), hnačka (18,5 %), zápcha (18,1 %), znížená chuť do jedla (17,6 %), reakcie súvisiace s infúziou (15,9 %), vracanie (15,6 %) a znížená telesná hmotnosť (14,5 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami ≥ 3 . stupňa boli anémia (5,6 %), hypertenzia (3,9 %), hyponatriémia (3,6 %), dyspnoe (3,5 %) a bolesť brucha (2,6 %). Závažnými nežiaducimi reakciami boli imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie a reakcia súvisiaca s infúziou (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť avelumabu v monoterapii sa hodnotila u 2 082 pacientov so solídnymi nádormi vrátane metastatického MCC alebo lokálne pokročilého alebo metastatického UC, ktorí dostávali v klinických štúdiách avelumab v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne alebo na základe hlásení z používania avelumabu po uvedení na trh (pozri tabuľku 2).

Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených avelumabom v monoterapii

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia
Časté	lymfopénia, trombocytopénia
Menej časté	eozinofília [§]
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	precitlivenosť, precitlivenosť na liek, sarkoidóza**
Zriedkavé	anafylaktická reakcia, precitlivenosť typu I
Poruchy endokrinného systému	
Časté	hypotyreóza*, hypertyreóza*
Menej časté	adrenálna insuficiencia*, autoimunitná tyreoiditída*, tyreoiditída*, autoimunitná hypotyreóza*
Zriedkavé	akútna adrenokortikálna insuficiencia*, hypopituitarizmus*
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Časté	hyponatriémia
Menej časté	hyperglykémia*
Zriedkavé	diabetes mellitus*, diabetes mellitus typu 1*
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia
Menej časté	myasténia gravis*†, myastenický syndróm*†
Zriedkavé	Guillainov-Barrého syndróm*, Millerov-Fisherov syndróm*
Poruchy oka	
Zriedkavé	uveitída*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	myokarditída*
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia
Menej časté	hypotenzia, sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	kašeľ, dyspnoe
Časté	pneumonitída*
Zriedkavé	intersticiálne ochorenie pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nevoľnosť, hnačka, zápcha, vracanie, bolesť brucha
Časté	sucho v ústach
Menej časté	ileus, kolitída*
Zriedkavé	pankreatitída*, autoimunitná kolitída*, enterokolitída*, autoimunitná pankreatitída*, enteritída*, proktitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	autoimunitná hepatitída*
Zriedkavé	akútne zlyhanie pečene*, zlyhanie pečene*, hepatitída*, hepatotoxicita*
Neznáme	sklerotizujúca cholangitída*

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	pruritus*, vyrážka*, suchá koža, makulopapulárna vyrážka*
Menej časté	ekzém, dermatitída, svrbivá vyrážka*, psoriáza*, erytém*, erytematózna vyrážka*, generalizovaná vyrážka*, makulárna vyrážka*, papulárna vyrážka*
Zriedkavé	multiformný erytém*, purpura*, vitiligo*, generalizovaný pruritus*, exfoliatívna dermatitída*, pemfigoid*, psoriasiformná dermatitída*, liekový exantém*, lichen planus*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesť chrbta, artralgia
Časté	myalgia
Menej časté	myozitída*, reumatoidná artritída*
Zriedkavé	artritída*, polyartritída*, oligoartritída*, Sjögrenov syndróm*
Neznáme	reumatická polymyalgia*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	zlyhanie obličiek*, nefritída*
Zriedkavé	tubulointersticiálna nefritída*, neinfekčná cystitída*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únavu, pyrexia, periférny edém
Časté	asténia, zimnica, ochorenie podobné chrípke
Zriedkavé	syndróm systémovej zápalovej odpovede*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	znížená telesná hmotnosť
Časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina amylázy
Menej časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)*, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)*, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi*
Zriedkavé	zvýšené hladiny transamináz*, znížená hladina voľného tyroxínu*, zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Veľmi časté	reakcia súvisiaca s infúziou

* Imunitne sprostredkovaná nežiaduca reakcia na základe lekárskeho vyšetrenia.

** Sarkoidóza bola pozorovaná v klinických štúdiách u pacientov dostávajúcich avelumab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny.

† Nežiaduce reakcie sa vyskytli u odhadom 4 000 pacientov vystavených monoterapii avelumabom mimo súhrnnej analýzy.

§ Reakcia sa pozorovala len v štúdiu EMR100070-003 (časť B) po poslednom termíne hlásenia údajov pre súhrnnú analýzu (pooled analysis), preto je frekvencia výskytu odhadnutá.

Karcinóm z obličkových buniek

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť avelumabu v kombinácii s axitinibom sa posudzovala u 489 pacientov s pokročilým RCC, ktorým sa v dvoch klinických štúdiách podával avelumab v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne a axitinib v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

V tejto populácii pacientov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hnačka (62,8 %), hypertenzia (49,3 %), únava (42,9 %), nevoľnosť (33,5 %), dysfónia (32,7 %), znížená chuť do jedla (26,0 %), hypotyreóza (25,2 %), kašeľ (23,7 %), bolesť hlavy (21,3 %), dyspnoe (20,9 %) a artralgia (20,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u 489 pacientov s pokročilým RCC liečených v dvoch klinických štúdiách alebo hlásené pri používaní avelumabu v kombinácii s axitinibom po uvedení na trh.

Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	
Menej časté	plňuzgierovitá vyrážka*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	anémia, trombocytopenia
Menej časté	lymfopenia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	
Časté	precitlivenosť
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté	hypotyreóza*
Časté	hypertyreóza*, adrenálna insuficiencia*, tyreoiditída*
Menej časté	autoimunitná tyreoiditída*, hypofyzitída*
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Časté	hyperglykémia*
Menej časté	diabetes mellitus*, diabetes mellitus typu 1*
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy, závrat
Časté	periférna neuropatia
Menej časté	myasténia gravis*, myastenický syndróm*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	myokarditída*
Poruchy ciev	
Veľmi časté	hypertenzia
Časté	hypotenzia, sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dysfónia, kašeľ, dyspnoe
Časté	pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie, bolesť brucha
Časté	sucho v ústach, kolitída*
Menej časté	autoimunitná kolitída*, autoimunitná pankreatitída*, enterokolitída*, ileus, nekrotizujúca pankreatitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	abnormálna funkcia pečene*
Menej časté	hepatitída*, hepatotoxicita*, imunitne sprostredkovaná hepatitída*, porucha pečene*
Neznáme	sklerotizujúca cholangitída*

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka*, pruritus*
Časté	svrbivá vyrážka*, makulopapulárna vyrážka*, generalizovaný pruritus*, aknéiformná dermatitída, erytém*, makulárna vyrážka*, papulárna vyrážka*, erytematózna vyrážka*, dermatitída*, ekzém, generalizovaná vyrážka*
Menej časté	liekový exantém*, multiformný erytém*, psoriáza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	artralgia, bolesť chrbta, myalgia
Menej časté	artritída*
Neznáme	reumatická polymyalgia*, Sjögrenov syndróm*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	akútne poškodenie obličiek*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, zimnica, asténia, pyrexia
Časté	periférny edém, ochorenie podobné chrípke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	znížená telesná hmotnosť, zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)*, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)*
Časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi*, znížená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu*, zvýšené hladiny transamináz*
Menej časté	zvýšené hodnoty pečeneových testov*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Veľmi časté	reakcia súvisiaca s infúziou

* Imunitne sprostredkovaná nežiaduca reakcia na základe lekárskeho vyšetrenia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje o imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakciách pre avelumab v monoterapii sa zakladajú na údajoch od 2 082 pacientov zahŕňajúcich 1 650 pacientov so solídnymi nádormi v štúdiu EMR100070-001 fázy I, 88 pacientov s MCC v štúdiu EMR100070-003 a 344 pacientov s UC v štúdiu B9991001 a pre avelumab v kombinácii s axitinibom na údajoch od 489 pacientov s RCC v štúdiách B9991002 a B9991003 (pozri časť 5.1).

Pokyny na liečbu týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.4.

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa u 1,3 % (28/2 082) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná pneumonitída. Z týchto pacientov mal 1 (menej ako 0,1 %) pacient smrteľné následky, 1 (menej ako 0,1 %) pacient mal imunitne sprostredkovanú pneumonitídu 4. stupňa a 6 (0,3 %) pacientov malo imunitne sprostredkovanú pneumonitídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej pneumonitídy bol 2,5 mesiaca (rozmedzie: 3 dni až 13,8 mesiaca). Medián jej trvania bol 8,1 týždňa (rozmedzie: 4 dni až viac ako 4,9 mesiaca).

V dôsledku imunitne sprostredkovanej pneumonitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,4 % (9/2 082) pacientov. Všetkých 28 pacientov s imunitne sprostredkovanou pneumonitídou sa liečilo kortikosteroidmi a 21 (75 %) z týchto 28 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 9 dní (rozmedzie: 1 deň až 2,3 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná pneumonitída u 18 (64,3 %) z 28 pacientov.

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom sa u 0,6 % (3/489) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná pneumonitída. Z týchto pacientov sa u žiadneho nevyskytla imunitne sprostredkovaná pneumonitída ≥ 3 . stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej pneumonitídy bol 3,7 mesiaca (rozmedzie: 2,7 mesiaca až 8,6 mesiaca). Medián jej trvania bol 2,6 mesiaca (rozmedzie: 3,3 týždňa až viac ako 7,9 mesiaca).

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída nevedla u žiadneho pacienta k prerušeniu podávania avelumabu. Všetci 3 pacienti s imunitne sprostredkovanou pneumonitídou boli liečení vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 3,3 mesiaca (rozmedzie: 3 týždne až 22,3 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná pneumonitída u 2 (66,7 %) z 3 pacientov.

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa u 1,0 % (21/2 082) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná hepatitída. Z týchto pacientov mali 2 (0,1 %) pacienti smrteľné následky a 16 (0,8 %) pacientov malo imunitne sprostredkovanú hepatitídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej hepatitídy bol 3,3 mesiaca (rozmedzie: 9 dní až 14,8 mesiaca). Medián jej trvania bol 2,5 mesiaca (rozmedzie: 1 deň až viac ako 7,4 mesiaca).

V dôsledku imunitne sprostredkovanej hepatitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,6 % (13/2 082) pacientov. Všetkých 21 pacientov s imunitne sprostredkovanou hepatitídou sa liečilo kortikosteroidmi a 20 (95,2 %) z týchto 21 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 17 dní (rozmedzie: 1 deň až 4,1 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná hepatitída u 12 (57,1 %) z 21 pacientov.

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom sa u 6,3 % (31/489) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná hepatitída. Z týchto pacientov mali 18 (3,7 %) pacienti imunitne sprostredkovanú hepatitídu 3. stupňa a 3 (0,6 %) pacienti mali imunitne sprostredkovanú hepatitídu 4. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej hepatitídy bol 2,3 mesiaca (rozmedzie: 2,1 týždňa až 14,5 mesiaca). Medián jej trvania bol 2,1 týždňa (rozmedzie: 2 dni až 8,9 mesiaca).

V dôsledku imunitne sprostredkovanej hepatitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 4,7 % (23/489) pacientov. Všetkých 31 pacientov s imunitne sprostredkovanou hepatitídou sa liečilo na hepatitídu vrátane 30 (96,8 %) pacientov liečených kortikosteroidmi a 1 pacienta liečeného nesteroidným imunosupresívom. Dvadsaťosem (90,3 %) z 31 pacientov dostávalo vysoké dávky kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 2,4 týždňa (rozmedzie: 1 deň až 10,2 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná hepatitída u 27 (87,1 %) z 31 pacientov.

Imunitne sprostredkovaná kolitída

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa u 1,5 % (31/2 082) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná kolitída. 10 z týchto pacientov (0,5 %) malo imunitne sprostredkovanú kolitídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej kolitídy bol 2,0 mesiaca (rozmedzie: 2 dni až 11,5 mesiaca). Medián jej trvania bol 5,9 týždňa (rozmedzie: 1 deň až viac ako 14 mesiacov).

V dôsledku imunitne sprostredkovanej kolitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,5 % (11/2 082) pacientov. Všetkých 31 pacientov s imunitne sprostredkovanou kolitídou sa liečilo kortikosteroidmi a 19 (61,3 %) z týchto 31 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 19 dní (rozmedzie: 1 deň až 2,3 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná kolitída u 22 (71 %) z 31 pacientov.

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom sa u 2,7 % (13/489) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná kolitída. 9 z týchto pacientov (1,8 %) malo imunitne sprostredkovanú kolitídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej kolitídy bol 5,1 mesiaca (rozmedzie: 2,3 týždňa až 14 mesiacov). Medián jej trvania bol 1,6 týždňa (rozmedzie: 1 deň až viac ako 9 mesiacov).

V dôsledku imunitne sprostredkovanej kolitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,4 % (2/489) pacientov. Všetci 13 pacienti s imunitne sprostredkovanou kolitídou sa liečili kortikosteroidmi a 12 (92,3 %) z týchto 13 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 2,3 týždňa (rozmedzie: 5 dní až 4,6 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná kolitída u 10 (76,9 %) z 13 pacientov.

Imunitne sprostredkovaná pankreatitída

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa imunitne sprostredkovaná pankreatitída vyskytla u menej ako 1 % (1/4 000) pacientov v rámci všetkých klinických štúdií s viacerými typmi nádorov a u 0,6 % (3/489) pacientov dostávajúcich avelumab v kombinácii s axitinibom vrátane 2 (0,4 %) pacientov so smrteľnými následkami.

Imunitne sprostredkovaná myokarditída

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa imunitne sprostredkovaná myokarditída vyskytla u menej ako 1 % (5/4 000) pacientov v rámci všetkých klinických štúdií s viacerými typmi nádorov a u 0,6 % (3/489) pacientov dostávajúcich avelumab v kombinácii s axitinibom vrátane 2 (0,4 %) pacientov so smrteľnými následkami.

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

Poruchy štítnej žľazy

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa u 6,7 % (140/2 082) pacientov vyvinuli imunitne sprostredkované poruchy štítnej žľazy, vrátane 127 (6,1 %) pacientov s hypotyreózou, 23 (1,1 %) s hypertyreózou a 7 (0,3 %) s tyreoiditídou. 4 (0,2 %) z týchto pacientov mali imunitne sprostredkované poruchy štítnej žľazy 3. stupňa.

Medián času do nástupu porúch štítnej žľazy bol 2,8 mesiaca (rozmedzie: 2 týždne až 12,8 mesiaca). Medián ich trvania nebolo možné určiť (rozmedzie: 3 dni až viac ako 27,6 mesiaca).

V dôsledku imunitne sprostredkovaných porúch štítnej žľazy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,2 % (4/2 082) pacientov. Do posledného termínu hlásenia údajov vymizli poruchy štítnej žľazy u 14 (10 %) zo 140 pacientov.

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom sa u 24,7 % (121/489) pacientov vyvinuli imunitne sprostredkované poruchy štítnej žľazy vrátane 111 (22,7 %) pacientov s hypotyreózou, 17 (3,5 %) s hypertyreózou a 7 (1,4 %) s tyreoiditídou. 2 (0,4 %) z týchto pacientov mali imunitne sprostredkované poruchy štítnej žľazy 3. stupňa.

Medián času do nástupu porúch štítnej žľazy bol 2,8 mesiaca (rozmedzie: 3,6 týždňa až 19,3 mesiaca). Medián ich trvania nebolo možné určiť (rozmedzie: 8 dní až viac ako 23,9 mesiaca).

V dôsledku imunitne sprostredkovaných porúch štítnej žľazy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,2 % (1/489) pacientov. Do posledného termínu hlásenia údajov vymizli poruchy štítnej žľazy u 15 (12,4 %) zo 121 pacientov.

Adrenálna insuficiencia

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa u 0,5 % (11/2 082) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná adrenálna insuficiencia. 1 z týchto pacientov (menej ako 0,1 %) mal imunitne sprostredkovanú adrenálnu insuficienciu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej adrenálnej insuficiencie bol 3,3 mesiaca (rozmedzie: 1 deň až 7,6 mesiaca). Medián jej trvania nebolo možné určiť (rozmedzie: 2 dni až viac ako 10,4 mesiaca).

V dôsledku imunitne sprostredkovanej adrenálnej insuficiencie sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,1 % (2/2 082) pacientov. Všetkých 11 pacientov s imunitne sprostredkovanou adrenálnou insuficienciou sa liečilo kortikosteroidmi a 5 (45,5 %) z 11 pacientov sa liečili vysokými dávkami kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu) s mediánom trvania 2 dni (rozmedzie: 1 deň až 24 dní). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla adrenálna insuficiencia v dôsledku liečby kortikoidmi u 3 (27,3 %) pacientov.

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom sa u 1,8 % (9/489) pacientov vyvinula imunitne sprostredkovaná adrenálna insuficiencia. 2 (0,4 %) z týchto pacientov mali imunitne sprostredkovanú adrenálnu insuficienciu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej adrenálnej insuficiencie bol 5,5 mesiaca (rozmedzie: 3,6 týždňa až 8,7 mesiaca). Medián jej trvania bol 2,8 mesiaca (rozmedzie: 3 dni až viac ako 15,5 mesiaca).

Imunitne sprostredkovaná adrenálna insuficiencia nevedla u žiadneho pacienta k ukončeniu podávania avelumabu. 8 (88,9 %) pacientov s imunitne sprostredkovanou adrenálnou insuficienciou bolo liečených kortikosteroidmi a 2 (25 %) z týchto 8 pacientov dostávali vysoké dávky kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu) s mediánom trvania 8 dní (rozmedzie: 5 dní až 11 dní). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla adrenálna insuficiencia u 4 (44,4 %) z 9 pacientov.

Diabetes mellitus typu 1

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa diabetes mellitus typu 1 bez alternatívnej etiológie vyskytol u 0,2 % (5/2 082) pacientov. U všetkých 5 pacientov sa vyskytol diabetes mellitus typu 1 3. stupňa.

Medián času do nástupu diabetu mellitus typu 1 bol 3,3 mesiaca (rozmedzie: 1 deň až 18,7 mesiaca). Medián trvania sa nedá určiť (rozmedzie: 14 dní až viac ako 4,8 mesiaca).

V dôsledku diabetu mellitus typu 1 sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,1 % (2/2 082) pacientov. Do posledného termínu hlásenia údajov vymizol diabetes mellitus typu 1 u 2 (40 %) pacientov.

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom sa diabetes mellitus 1. typu bez alternatívnej etiológie vyskytol u 1,0 % (5/489) pacientov. 1 (0,2 %) z týchto pacientov mal diabetes mellitus 1. typu 3. stupňa.

Medián času do nástupu diabetu mellitus 1. typu bol 1,9 mesiaca (rozmedzie: 1,1 mesiaca až 7,3 mesiaca).

V dôsledku diabetu mellitus 1. typu sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,2 % (1/489) pacientov. Všetkých 5 pacientov s diabetom mellitus 1. typu bolo liečených inzulínom. Do posledného termínu hlásenia údajov diabetes mellitus 1. typu nevymizol u žiadneho z pacientov.

Imunitne sprostredkovaná nefritída a renálna dysfunkcia

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v monoterapii sa imunitne sprostredkovaná nefritída vyskytla u 0,3 % (7/2 082) pacientov. U 1 (menej ako 0,1 %) pacienta sa vyskytla imunitne sprostredkovaná nefritída 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej nefritídy bol 2,4 mesiaca (rozmedzie: 7,1 týždňa až 21,9 mesiaca). Medián jej trvania bol 6,1 mesiaca (rozmedzie: 9 dní až 6,1 mesiaca).

V dôsledku imunitne sprostredkovanej nefritídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,2 % (4/2 082) pacientov. Všetci 7 pacienti s imunitne sprostredkovanou nefritídou boli liečení kortikosteroidmi. 6 (85,7 %) z týchto 7 pacientov s imunitne sprostredkovanou nefritídou boli liečení vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 2,5 týždňa (rozmedzie: 6 dní až 2,8 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná nefritída u 4 (57,1 %) pacientov.

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom sa imunitne sprostredkovaná nefritída vyskytla u 0,4 % (2/489) pacientov. 2 (0,4 %) z týchto pacientov mali imunitne sprostredkovanú nefritídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne sprostredkovanej nefritídy bol 1,2 mesiaca (rozmedzie: 2,9 týždňa až 1,8 mesiaca). Medián jej trvania bol 1,3 týždňa (rozmedzie: viac ako 4 dni až 1,3 týždňa).

Imunitne sprostredkovaná nefritída nevedla u žiadneho pacienta k ukončeniu podávania avelumabu. Obidvaja pacienti s imunitne sprostredkovanou nefritídou boli liečení vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 1,1 týždňa (rozmedzie: 3 dni až 1,9 týždňa). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne sprostredkovaná nefritída u 1 (50 %) z 2 pacientov.

Hepatotoxicita (v kombinácii s axitinibom)

Spomedzi pacientov liečených avelumabom v kombinácii s axitinibom boli zvýšené hladiny ALT 3. a 4. stupňa hlásené u 9 % pacientov a zvýšené hladiny AST 3. a 4. stupňa u 7 % pacientov.

Spomedzi pacientov s ALT $\geq$ 3-násobok ULN (2. - 4. stupeň, n = 82) ustúpili hladiny ALT na 0. - 1. stupeň u 92 % pacientov.

Spomedzi 73 pacientov, u ktorých sa opätovne začala liečba avelumabom (59 %) alebo axitinibom (85 %) v monoterapii alebo liečba oboma liekmi (55 %), nedošlo u 66 % pacientov k opätovnému zvýšeniu ALT na $\geq$ 3-násobok ULN.

Účinky triedy inhibítorov imunitných kontrolných bodov

Pri liečbe inými inhibítormi imunitných kontrolných bodov sa vyskytli prípady nasledovných nežiaducich reakcií, ktoré sa môžu vyskytnúť aj pri liečbe avelumabom: exokrinná pankreatická insuficiencia, celiakia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U troch pacientov bolo hlásené predávkovanie avelumabom, pričom odporúčaná dávka bola prekročená o 5 – 10 %. Pacienti nemali žiadne príznaky, nevyžadovali žiadnu liečbu predávkovania a pokračovali v liečbe avelumabom.

V prípade predávkovania sa má u pacientov pozorne sledovať výskyt prejavov a príznakov nežiaducich reakcií. Liečba je zameraná na kontrolu príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky, inhibítory PD-1/PDL-1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1),
ATC kód: L01FF04.

Mechanizmus účinku

Avelumab je ľudská – imunoglobulín G1 (IgG1) – monoklonálna protilátka namierená proti ligandu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-L1). Avelumab viaže PD-L1 a blokuje interakciu medzi PD-L1 a receptormi programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) a B7.1. Tým sa odstraňujú supresívne účinky PD-L1 na cytotoxické T-bunky CD8⁺, čo vedie k obnoveniu protinádorovej odpovede T-buniek. Pri avelumabe sa tiež preukázala indukcia priamej lýzy nádorových buniek sprostredkovanou prirodzenými zabíjačskými (NK) bunkami prostredníctvom cytotoxicity závislej od protilátky (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm z Merkelových buniek (štúdia EMR100070-003)

Účinnosť a bezpečnosť avelumabu sa skúmala v multicentrickej štúdii EMR100070-003 s jednou skupinou pacientov, pozostávajúcej z dvoch častí. Časť A bola vykonaná u pacientov s histologicky potvrdeným metastatickým MCC, ktorých ochorenie progredovalo počas chemoterapie alebo po chemoterapii vzdialeného metastatického ochorenia s predpokladanou dĺžkou života viac ako 3 mesiace. Časť B zahŕňala pacientov s histologicky potvrdeným metastatickým MCC, ktorí ešte neboli systémovo liečení pre metastázy.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnou metastázou v centrálnom nervovom systéme (CNS) alebo s metastázou v CNS v anamnéze; pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti s inými malignitami v anamnéze za posledných 5 rokov; pacienti s transplantovaným orgánom; pacienti, ktorých stav si vyžadoval terapeutickú imunosupresiu alebo pacienti s aktívnou infekciou HIV, hepatitídou B alebo C.

Pacienti dostávali avelumab v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti s rádiologickou progresiou ochorenia, ktorá nebola spojená s významným klinickým zhoršením definovaným ako žiadne nové alebo zhoršujúce sa príznaky, žiadna zmena vo výkonnostnom stave počas viac ako dvoch týždňov a žiadna potreba záchranej liečby, mohli pokračovať v liečbe.

Posúdenie odpovede nádoru vykonával každých 6 týždňov Nezávislý výbor pre posudzovanie cieľových ukazovateľov (*Independent Endpoint Review Committee*, IERC) použitím Kritérií hodnotenia odpovede solídnych nádorov (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) v1.1.

Štúdia 003, časť A – predliečení pacienti

Hlavným hodnoteným výsledkom účinnosti bola potvrdená najlepšia celková odpoveď (*Best Overall Response*, BOR); sekundárne hodnotené výsledky účinnosti zahŕňali trvanie odpovede (*Duration Of Response*, DOR), prežívanie bez progresie ochorenia (*Progression-Free Survival*, PFS) a celkové prežívanie (*Overall Survival*, OS).

Analýza účinnosti sa vykonala u všetkých 88 pacientov po sledovaní trvajúcim minimálne 36 mesiacov. Medián počtu dávok avelumabu podávaného pacientom bol 7 (rozmedzie: 1 dávka až 95 dávok) a medián trvania liečby bol 17 týždňov (rozmedzie: 2 týždne až 208 týždňov).

Z 88 pacientov bolo 65 (74 %) mužov, medián veku bol 73 rokov (rozmedzie: 33 rokov až 88 rokov), 81 (92 %) pacientov bolo belochov, 49 (56 %) pacientov malo podľa kritérií Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) výkonnostný stav 0 a 39 (44 %) pacientov malo výkonnostný stav 1.

Celkovo sa u 52 (59 %) pacientov hlásila 1 predchádzajúca protinádorová liečba MCC, u 26 (30 %) pacientov 2 predchádzajúce liečby a u 10 (11 %) pacientov 3 alebo viac predchádzajúcich liečob. 47 (53 %) pacientov malo viscerálne metastázy.

Tabuľka 4 zhŕňa cieľové ukazovatele účinnosti u pacientov, ktorým sa podával avelumab v odporúčanej dávke pre štúdiu EMR100070-003, časť A, s následným sledovaním trvajúcim minimálne 36 mesiacov. Celkové prežívanie bolo vyhodnotené v analýze s následným sledovaním trvajúcim minimálne 44 mesiacov. Medián OS bol 12,6 mesiaca (95 % IS: 7,5; 17,1).

Tabuľka 4: Odpoveď na avelumab podávaný v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne pacientom s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť A)*

Cieľové ukazovatele účinnosti (časť A) (podľa RECIST v1.1, IERC)	Výsledky (n = 88)
Miera objektívnej odpovede (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) miera odpovede, CR+PR** n (%) (95 % CI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Potvrdená najlepšia celková odpoveď (BOR) úplná odpoveď (<i>Complete Response</i> , CR)** n (%) čiasťčná odpoveď (<i>Partial Response</i> , PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Trvanie odpovede (DOR)^a medián v mesiacoch (95 % CI) minimum, maximum (mesiace) ≥ 6 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 12 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 24 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 36 mesiacov podľa K-M, (95 % CI)	40,5 (18, neodhadnuteľné) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) medián PFS v mesiacoch (95 % CI) 6-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 12-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 24-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 36-mesačná miera PFS podľa KM, (95 % CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32)

CI: interval spoľahlivosti (*Confidence Interval*); RECIST: Kritériá hodnotenia odpovede solídnych nádorov; IERC: Nezávislý výbor pre posudzovanie cieľových ukazovateľov; K-M: Kaplan-Meier; + označuje cenzurovanú hodnotu.

* Údaje o účinnosti s následným sledovaním trvajúcim minimálne 36 mesiacov (posledný termín hlásenia údajov: 14. september 2018).

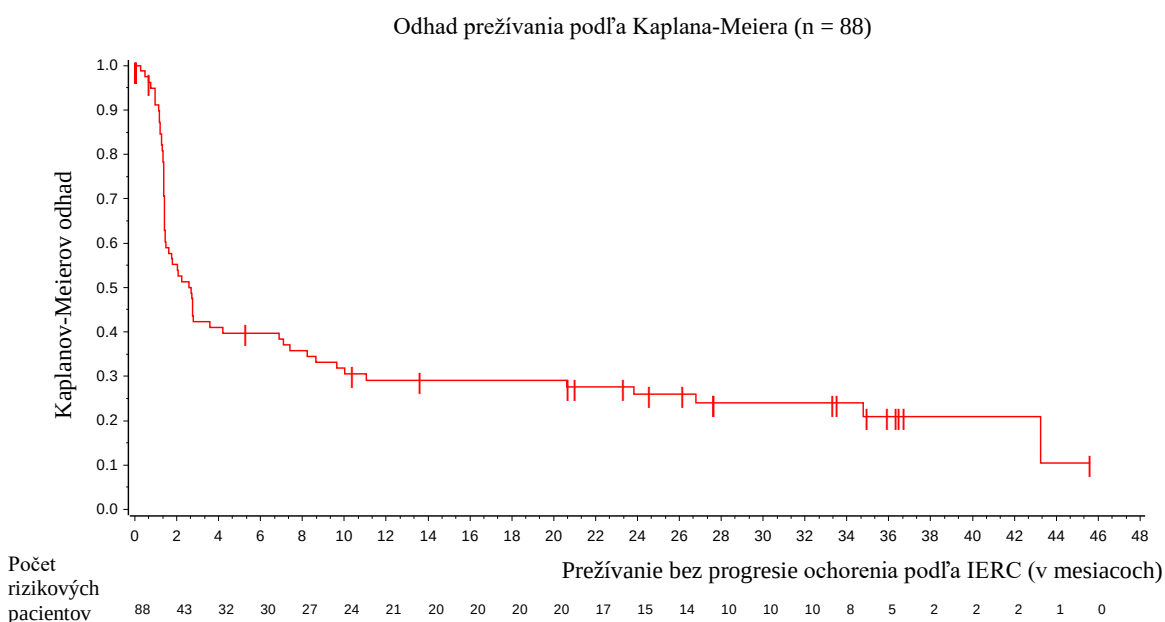
** CR alebo PR bola potvrdená pri nasledujúcom posudzovaní nádoru.

^a Založené na počte pacientov s potvrdenou odpoveďou (CR alebo PR).

Medián času do odpovede bol 6 týždňov (rozmedzie: 6 týždňov až 36 týždňov) od prvej dávky avelumabu. U 22 z 29 (76 %) pacientov s odpoveďou bola hlásená odpoveď do 7 týždňov od prvej dávky avelumabu.

Kaplanove-Meierove odhady PFS u 88 pacientov (časť A) s metastatickým MCC sú znázornené na obrázku 1.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove odhady prežívania bez progresie ochorenia (PFS) podľa RECIST v1.1, IERC (časť A, následné sledovanie trvajúce minimálne 36 mesiacov)



Nádorové vzorky sa pomocou imunohistochemického (IHC) vyšetrenia testovali na prítomnosť expresie PD-L1 na nádorových bunkách a polyomavírusu Merkelových buniek (*Merkel Cell polyomavirus*, MCV). V tabuľke 5 sú zhrnuté miery objektívnej odpovede podľa expresie PD-L1 a stavu MCV u pacientov s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť A).

Tabuľka 5: Miera objektívnej odpovede podľa expresie PD-L1 a prítomnosť MCV u pacientov s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť A)

	avelumab ORR (95 % CI)*
Expresia PD-L1 v termíne hlásenia údajov ≥ 1 %	n = 74 ^a
pozitívni (n = 58)	36,2 % (24,0; 49,9)
negatívni (n = 16)	18,8 % (4,0; 45,6)
Prítomnosť MCV podľa IHC	n = 77 ^b
pozitívni (n = 46)	28,3 % (16,0; 43,5)
negatívni (n = 31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: imunohistochemické vyšetrenie; MCV: polyomavírus Merkelových buniek; ORR: miera objektívnej odpovede.

* ORR (posledný termín hlásenia údajov 14. september 2018)

^a Založené na údajoch získaných od pacientov, ktorých možno hodnotiť z hľadiska PD-L1.

^b Založené na údajoch získaných od pacientov, ktorých možno hodnotiť z hľadiska MCV na základe imunohistochemického (IHC) vyšetrenia.

Štúdia 003, časť B – pacienti, ktorí ešte neboli systémovo liečení na metastatické ochorenie
Hlavným hodnoteným výsledkom účinnosti bola pretrvávajúca odpoveď definovaná ako objektívna odpoveď (úplná odpoveď (CR) alebo čiastočná odpoveď (PR)) trvajúca najmenej 6 mesiacov; sekundárne hodnotené výsledky zahŕňali BOR, DOR, PFS a OS.

Primárna analýza pre časť B zahŕňala 116 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku avelumabu a ktorí boli v čase ukončenia hlásenia údajov sledovaní minimálne 15 mesiacov (posledný termín hlásenia údajov: 2. máj 2019).

Zo 116 pacientov bolo 81 (70 %) mužov, medián veku bol 74 rokov (rozmedzie: 41 až 93 rokov), 75 (65 %) pacientov bolo belochov a 72 (62 %) pacientov malo podľa kritérií ECOG výkonnostný stav 0 a 44 (38 %) pacientov malo výkonnostný stav 1.

Tabuľka 6 zhŕňa primárnu analýzu cieľových ukazovateľov účinnosti vrátane odhadovanej 24-mesačnej miery DOR a PFS podľa Kaplan-Meiera u pacientov, ktorým sa podával avelumab v odporúčanej dávke pre štúdiu EMR100070-003, časť B.

Tabuľka 6: Primárna analýza odpovede na avelumab podávaný v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne pacientom s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť B)*

Cieľové ukazovatele účinnosti (časť B) (podľa RECIST v1.1, IERC)	Výsledky (N = 116)
Pretrvávajúca odpoveď ≥ 6 mesiacov (95 % CI)	30,2 % (22,0; 39,4)
Miera objektívnej odpovede (ORR) miera odpovede, CR+PR** n (%) (95 % CI)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Potvrdená najlepšia celková odpoveď (BOR) úplná odpoveď (CR)** n (%) čiastočná odpoveď (PR)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
Trvanie odpovede (DOR)^a medián v mesiacoch (95 % CI) minimum, maximum (mesiace) ≥ 3 mesiace podľa K-M, (95 % CI) ≥ 6 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 12 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 18 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 24 mesiacov podľa K-M, (95 % CI)	18,2 (11,3; neodhadnuteľné) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) medián PFS v mesiacoch (95 % CI) 3-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 6-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 12-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 24-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 31 % (23; 40) 20 % (12; 30)

CI: interval spoľahlivosti; RECIST: Kritériá hodnotenia odpovede solídnych nádorov; IERC: Nezávislý výbor pre posudzovanie cieľových ukazovateľov; K-M: Kaplan-Meier.

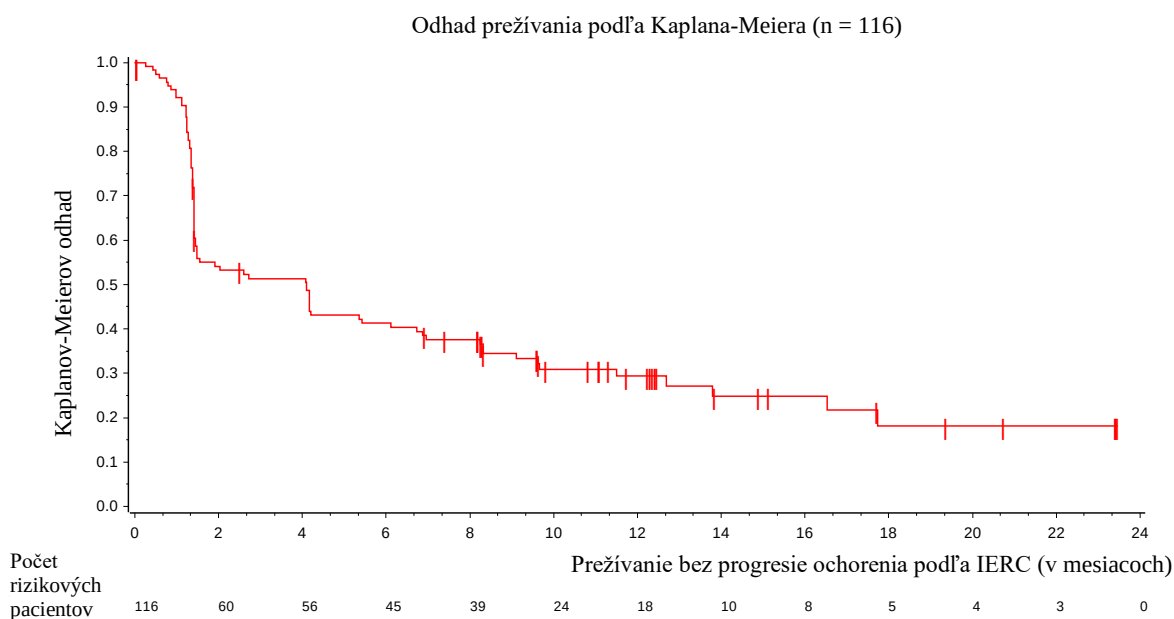
* Údaje o účinnosti s minimálne 15-mesačným následným sledovaním (posledný termín hlásenia údajov: 2. máj 2019).

** CR alebo PR bola potvrdená pri nasledujúcom posudzovaní nádoru.

^a Založené na počte pacientov s potvrdenou odpoveďou (CR alebo PR).

Obrázok 2 znázorňuje Kaplanove-Meierove odhady PFS z primárnej analýzy zahŕňajúcej 116 pacientov zaradených do časti B s minimálne 15-mesačným následným sledovaním.

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove odhady prežívania bez progresie ochorenia (PFS) podľa RECIST v1.1, IERC (časť B, n = 116)



Nádorové vzorky sa pomocou IHC vyšetrenia testovali na prítomnosť expresie PD-L1 na nádorových bunkách a bunkách MCV. V tabuľke 7 sú zhrnuté miery objektívnej odpovede podľa expresie PD-L1 a stavu MCV u pacientov s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť B).

Tabuľka 7: Miery objektívnej odpovede podľa expresie PD-L1 a prítomnosť MCV u pacientov s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť B)

	avelumab ORR (95 % CI)*
Expresia PD-L1 v termíne hlásenia údajov ≥ 1 %	n = 108 ^a
pozitívni (n = 21)	61,9 % (38,4; 81,9)
negatívni (n = 87)	33,3 % (23,6; 44,3)
Prítomnosť MCV podľa IHC	n = 107 ^b
pozitívni (n = 70)	34,3 % (23,3; 46,6)
negatívni (n = 37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: imunohistochemické vyšetrenie; MCV: polyomavírus Merkelových buniek; ORR: miera objektívnej odpovede

* ORR (posledný termín hlásenia údajov 2. máj 2019)

^a Založené na údajoch získaných od pacientov, ktorých možno hodnotiť z hľadiska PD-L1.

^b Založené na údajoch získaných od pacientov, ktorých možno hodnotiť z hľadiska MCV na základe IHC.

Lokálne pokročilý alebo metastatický uroteliálny karcinóm (štúdia B9991001)

Účinnosť a bezpečnosť avelumabu bola preukázaná v štúdiu B9991001, randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdiu u 700 pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, u ktorých nebola zaznamenaná progresia ochorenia po 4 - 6 cykloch indukčnej chemoterapie prvej línie na báze platiny. Pacienti s autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom, ktorý vyžadoval imunosupresiu, boli vylúčení.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa najlepšej odpovede na chemoterapiu (CR/PR verus stabilné ochorenie [SD]) a miesta metastázy (viscerálna verus neviscerálna) na začiatku indukčnej chemoterapie prvej línie. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na liečbu buď avelumabom v dávke 10 mg/kg podávaným formou intravenózne infúzie každé 2 týždne spolu s najlepšou podpornou starostlivosťou (BSC) alebo samotnou BSC.

Podávanie avelumabu bolo povolené aj po progresii ochorenia definovanej podľa Kritérií hodnotenia odpovede solídnych nádorov (RECIST) v1.1 zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (*Blinded Independent Central Review*, BICR), ak bol pacient klinicky stabilný a ak skúšajúci považoval liečbu za klinicky prínosnú. Posúdenie stavu nádoru bolo vykonávané na začiatku liečby, 8 týždňov po randomizácii a potom každých 12 týždňov až do zdokumentovaného potvrdenia progresie ochorenia na základe hodnotenia BICR podľa RECIST v1.1.

Demografické a základné charakteristiky boli vo všeobecnosti dobre vyvážené medzi skupinou s avelumabom plus BSC a skupinou so samotnou BSC. Základné charakteristiky boli medián veku 69 rokov (rozsah: 32 až 90), 66 % pacientov bolo starších ako 65 rokov, 77 % tvorili muži, 67 % tvorili belosi a výkonnostné skóre ECOG PS dosahovalo hodnotu 0 (61 %) alebo 1 (39 %) pre obe skupiny.

Pri indukčnej chemoterapii prvej línie dostávalo 56 % pacientov cisplatinu plus gemcitabín, 38 % pacientov dostávalo karboplatinu plus gemcitabín a 6 % pacientov dostávalo cisplatinu plus gemcitabín a karboplatinu plus gemcitabín (t.j. títo pacienti dostali jeden alebo viac cyklov každej kombinácie). Najlepšia odpoveď na indukčnú chemoterapiu prvej línie bola CR alebo PR (72 %) alebo SD (28 %). Miesta metastáz pred chemoterapiou boli viscerálne (55 %) alebo neviscerálne (45 %). 51 % pacientov malo PD-L1-pozitívne nádory. 6 % pacientov v skupine s avelumabom plus BSC a 44 % pacientov v skupine so samotnou BSC dostávalo po ukončení liečby ďalší PD-1/PD-L1 inhibítor kontrolných bodov („*checkpoint inhibitor*“).

Primárnym hodnoteným výsledkom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS) u všetkých randomizovaných pacientov s PD-L1-pozitívnymi nádormi. Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) na základe hodnotenia BICR podľa RECIST v1.1 bolo dodatočným hodnoteným výsledkom účinnosti. Výsledky účinnosti sa merali od času randomizácie po 4 až 6 cykloch indukčnej chemoterapie na báze platiny.

Stav PD-L1 nádoru bol hodnotený pomocou analýzy Ventana PD-L1 (SP263). Pozitivita PD-L1 bola definovaná ako ≥ 25 % nádorových buniek zafarbených pre PD-L1 alebo ≥ 25 % imunitných buniek zafarbených pre PD-L1 ak > 1 % nádorovej oblasti obsahovalo imunitné bunky alebo 100 % imunitných buniek zafarbených pre PD-L1 ak $= 1$ % nádorovej oblasti obsahovalo imunitné bunky.

V predšpecifikovanej predbežnej analýze (posledný termín hlásenia údajov 21. októbra 2019) sa v štúdií B9991001 dosiahol primárny cieľový ukazovateľ pre OS v oboch koprímárnych populáciách: u všetkých randomizovaných pacientov s mediánom hodnoty OS 21,4 mesiacov (95 % CI: 18,9; 26,1; HR 0,69, 95 % CI: 0,556; 0,863) v skupine s avelumabom plus BSC a s mediánom hodnoty OS 14,3 mesiacov (95 % CI: 12,9; 17,8) v skupine so samotnou BSC. Pre pacientov s nádormi s PD-L1-pozitivitou sa medián hodnoty OS nedosiahol (95 % CI: 20,3, nedosiahnutý; HR 0,56, 95 %, CI: 0,404; 0,787) a medián hodnoty OS v skupine so samotnou BSC bol 17,1 mesiacov (95 % CI: 13,5; 23,7). Aktualizované výsledky pre OS s posledným termínom hlásenia údajov 19. januára 2020 a údajmi pre PFS s posledným termínom hlásenia údajov 21. októbra 2019 sú uvedené v tabuľke 8 a na obrázku 3 a na obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 v štúdiu B9991001

Cieľové ukazovatele účinnosti	Avelumab plus BSC (N = 350)	BSC (N = 350)	Avelumab plus BSC (N = 189)	BSC (N = 169)	Avelumab plus BSC (N = 139)	BSC (N = 131)
	Všetci randomizovaní pacienti		PD-L1-pozitívne nádory		PD-L1-negatívne nádory ^c	
Celkové prežívanie (OS) ^a						
Udalosti (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Medián v mesiacoch	22,1	14,6	NS	17,5	18,9	13,4
(95 % CI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NS)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Miera rizika	0,70		0,60		0,83	
(95 % CI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
2-stranná p-hodnota ^d	0,0008		0,0019		-	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) ^{b, e, f}						
Udalosti (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Medián v mesiacoch	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)
Miera rizika	0,62		0,56		0,63	
(95 % CI)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
2-stranná p-hodnota ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: interval spoľahlivosti; K-M: Kaplan-Meier, NS: nedá sa odhadnúť

Poznámka: 72 pacientov (22 pacientov v skupine s avelumabom plus BSC a 50 pacientov v skupine so samotnou BSC) mali nádor z neznámym stavom PD-L1

^a OS posledný termín hlásenia údajov: 19. januára 2020

^b PFS posledný termín hlásenia údajov: 21. október 2019

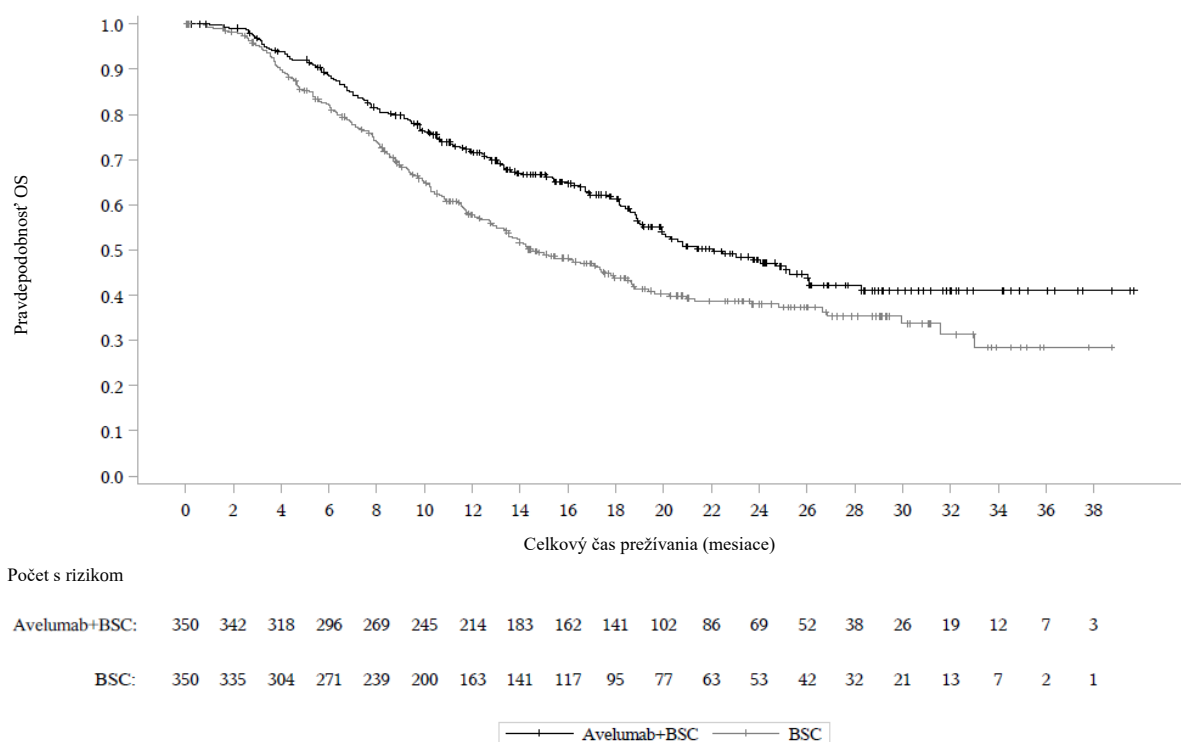
^c PD-L1-negatívne populačné analýzy boli exploračné a nevykonali sa žiadny formálny test

^d Hodnota p založená na stratifikovanom log-rank teste

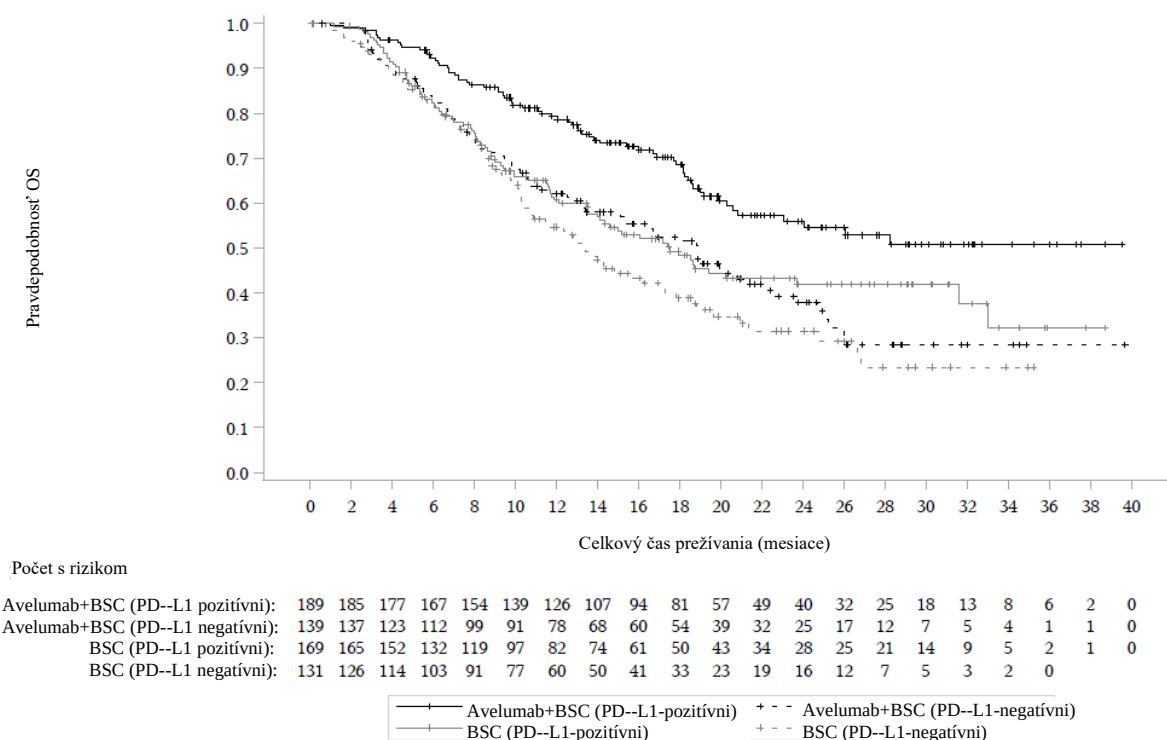
^e Na základe hodnotenia BICR podľa RECIST v1.1

^f Dôvody cenzurovania PFS nasledujú hierarchiu v postupujúcom poradí: žiadne adekvátne hodnotenie na začiatku liečby, začatie novej protinádorovej liečby, udalosť po 2 alebo viacerých chýbajúcich vyhodnoteniach, stiahnutie súhlasu, strata sledovania, žiadne adekvátne hodnotenie nádoru po začatí liečby, prebiehajúce bez udalosti

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove odhady celkového prežívania (OS) podľa expresie PD-L1 (posledný termín hlásenia údajov: 19. januára 2020) - úplný súbor analýzy

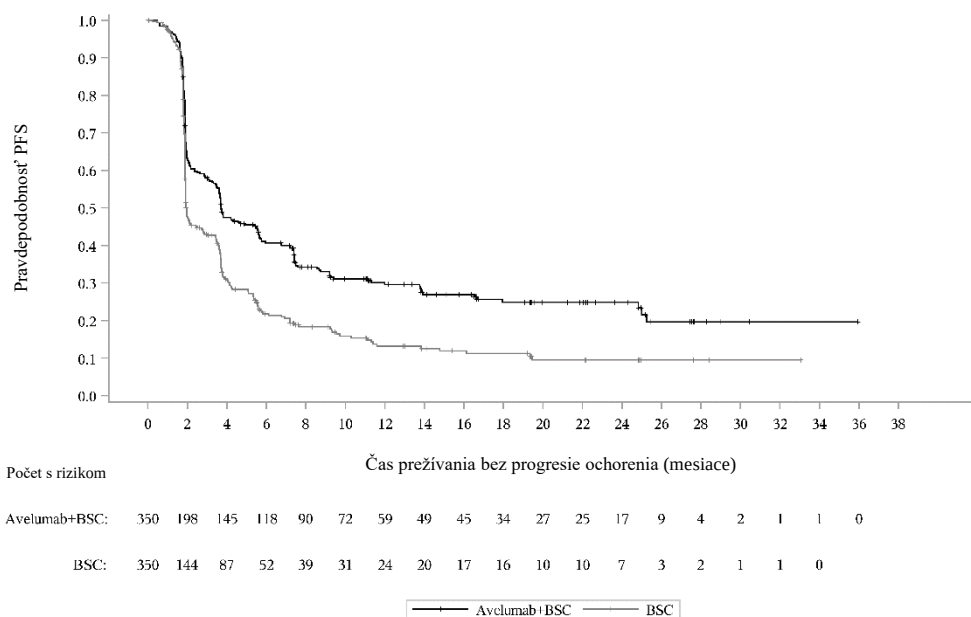


(A): Všetci randomizovaní pacienti

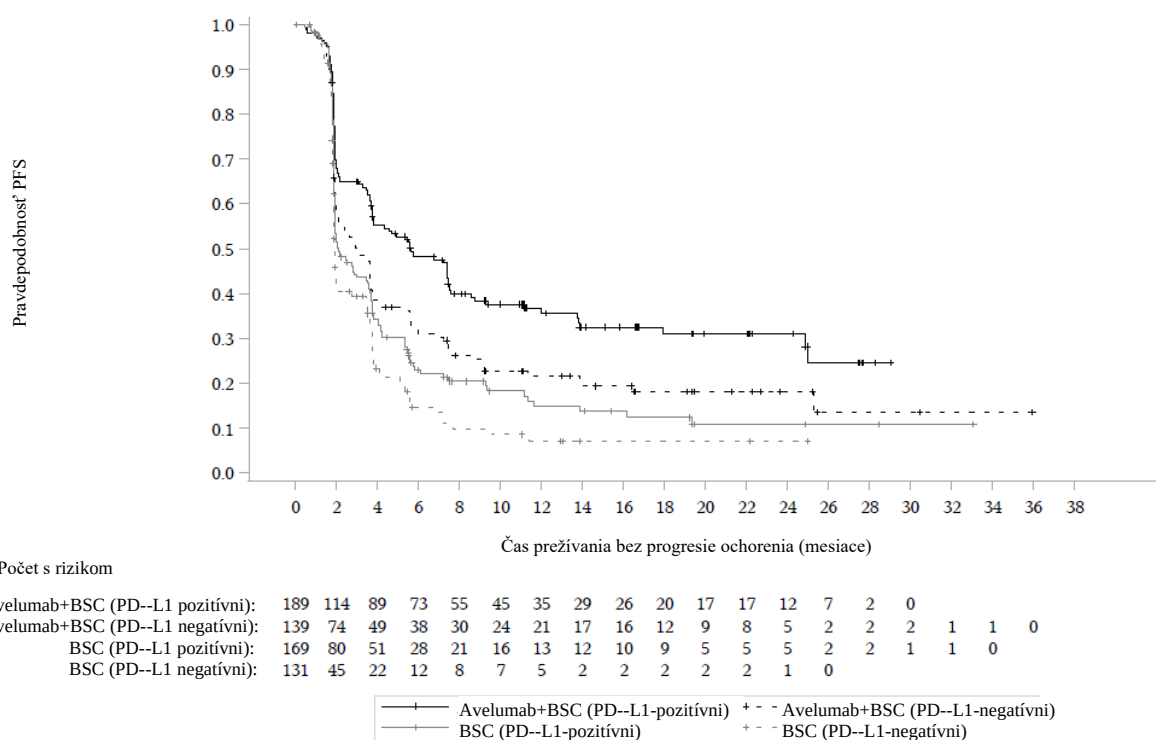


(B): Pacienti podľa expresie PD-L1

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove odhady prežívania bez progresie ochorenia (PFS) podľa expresie PD-L1 na základe hodnotenia BICR (RECIST v1.1) (posledný termín hlásenia údajov: 21. október 2019) - úplný súbor analýzy



(A): Všetci randomizovaní pacienti



(B): Pacienti podľa expresie PD-L1

Karcinóm z obličkových buniek (štúdia B9991003)

Účinnosť a bezpečnosť avelumabu v kombinácii s axitinibom bola preukázaná v štúdiu B9991003, čo bola randomizovaná multicentrická otvorená štúdia avelumabu v kombinácii s axitinibom u 886 pacientov s neliečeným pokročilým alebo metastatickým RCC s komponentom svetlých buniek.

Pacienti boli zaradení bez ohľadu na prognostické rizikové skupiny alebo expresiu nádorových buniek PD-L1 a museli mať najmenej jednu merateľnú léziu v súlade s definíciou v Kritériách hodnotenia odpovede solídnych nádorov (RECIST) verzie 1.1, ktorá nebola predtým ožiarená. Pacienti s predchádzajúcou systémovou terapiou zameranou na pokročilý alebo metastatický RCC, predchádzajúcou systémovou imunoterapeutickou liečbou protilátkami IL-2, IFN- α , anti-PD-1, anti-PD-L1 alebo anti-CTLA-4 či s aktívnymi mozgovými metastázami, aktívnym autoimunitným ochorením, ktoré sa mohlo zhoršiť pri podaní imunostimulačných látok, inými malignitami v anamnéze za posledných 5 rokov alebo transplantáciou orgánov boli nespôsobilí zúčastniť sa tejto štúdie.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa výkonnostného stavu (*Performance Status*, PS) (0 verzus 1) podľa kritérií Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) a regiónu (Spojené štáty verzus Kanada/západná Európa verzus zvyšok sveta). Pacienti boli randomizovaní (1:1) do jedného z nasledujúcich liečebných ramien:

- Intravenózna infúzia avelumabu 10 mg/kg každé 2 týždne v kombinácii s 5 mg axitinibu dvakrát denne perorálne (N = 442). U pacientov, ktorí znášali 5 mg axitinibu dvakrát denne bez nežiaducich udalostí súvisiacich s axitinibom 2. alebo vyššieho stupňa po dobu 2 po sebe nasledujúcich týždňov, sa mohla dávka zvýšiť na 7 mg a následne na 10 mg dvakrát denne. Na zvládnutie toxicity sa podávanie axitinibu mohlo prerušiť alebo znížiť na 3 mg dvakrát denne a následne na 2 mg dvakrát denne.
- Sunitinib 50 mg jedenkrát denne perorálne po dobu 4 týždňov s následnou 2-týždňovou prestávkou (N = 444) až do rádiografickej alebo klinickej progresie, alebo neprijateľnej toxicity.

Liečba avelumabom a axitinibom pokračovala až do progresie ochorenia definovanej pomocou kritérií RECIST verzie 1.1 hodnotenej na základe zaslepeného nezávislého centrálneho hodnotenia (*Blinded Independent Central Review*, BICR) alebo do neprijateľnej toxicity. Podávanie avelumabu a axitinibu bolo povolené aj po progresii ochorenia definovanej pomocou kritérií RECIST na základe posúdenia pomeru prínosov a rizík u pacienta a jeho klinického stavu vrátane výkonnostného stavu, klinických príznakov, nežiaducich udalostí a laboratórnych údajov, vykonaného skúšajúcim. Väčšina (n = 160, 71,4 %) pacientov s progresívnym ochorením pokračovala v liečbe obidvoma liekmi aj po progresii. Posúdenie stavu nádoru bolo vykonávané na začiatku liečby, po randomizácii po 6 týždňoch, potom každých 6 týždňov až do 18 mesiacov po randomizácii a následne každých 12 týždňov až do zdokumentovaného potvrdenia progresie ochorenia na základe BICR.

Primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez progresie (*Progression-Free Survival*, PFS), ktoré bolo hodnotené na základe BICR s použitím RECIST verzie 1.1, a celkové prežívanie (*Overall Survival*, OS) pri liečbe prvej línie u pacientov s pokročilým RCC, ktorí majú PD-L1-pozitívne nádory (úroveň expresie PD-L1 ≥ 1 %). Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli PFS na základe hodnotenia BICR podľa RECIST verzie 1.1 a OS bez ohľadu na expresiu PD-L1. Stav PD-L1 bol stanovený pomocou imunohistochemického vyšetrenia. Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali objektívnu odpoveď (*Objective Response*, OR), čas do odpovede (*Time To Response*, TTR) a trvanie odpovede (*Duration Of Response*, DOR).

Charakteristiky populácie štúdie: medián veku 61 rokov (rozsah: 27,0 až 88,0), 38 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších, 75 % tvorili muži, 75 % tvorili belosi a výkonnostné skóre ECOG dosahovalo hodnotu 0 (63 %) alebo 1 (37 %).

Distribúcia pacientov v rizikových skupinách podľa konzorcia medzinárodnej databázy metastázujúceho karcinómu z obličkových buniek (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*, IMDC) bola nasledujúca: priaznivá 21 %, stredná 62 % a nepriaznivá 16 %. Distribúcia pacientov v rizikových skupinách podľa centra Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) bola nasledujúca: priaznivá 22 %, stredná 65 % a nepriaznivá 11 %.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 9 a na obrázku 5 na základe posledného termínu hlásenia údajov dňa 28. januára 2019. S mediánom sledovania OS v trvaní 19 mesiacov boli údaje o OS nezrelé s 27 % úmrtiami. Pozorovaná miera rizika (*hazard ratio*, HR) pre OS bola na úrovni 0,80 (95 % CI: 0,616; 1,027) pre avelumab v kombinácii s axitinibom v porovnaní so sunitinibom.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie B9991003 u pacientov bez ohľadu na expresiu PD-L1

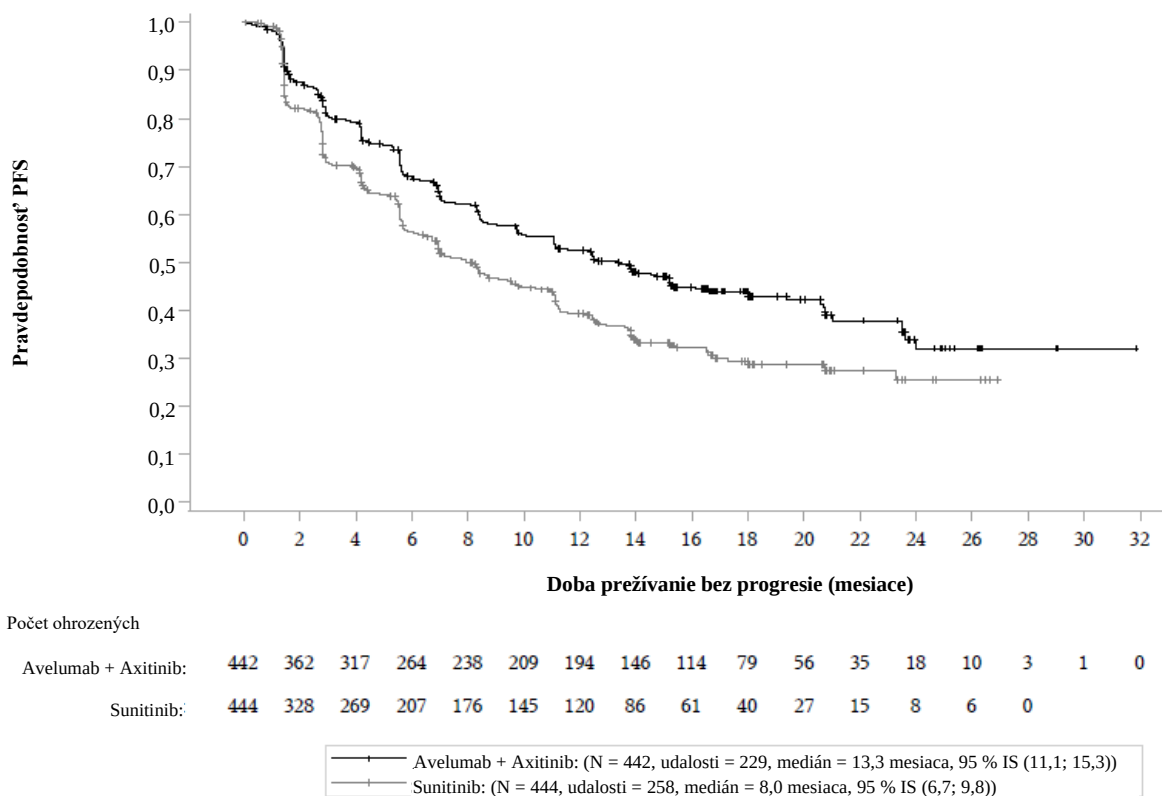
Cieľové ukazovatele účinnosti (na základe hodnotenia BICR)	Avelumab plus axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Udalosti (%)	229 (52)	258 (58)
Medián v mesiacoch (95 % CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Miera rizika (95 % CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
Hodnota p*	< 0,0001	
12-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
18-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
Potvrdená miera objektívnej odpovede (ORR)		
Miera objektívnej odpovede (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(95 % CI)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Úplná odpoveď (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Čiastočná odpoveď (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Čas do odpovede (TTR)		
Medián v mesiacoch (rozsah)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Trvanie odpovede (DOR)		
Medián v mesiacoch (95 % CI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie, CI: interval spoľahlivosti, K-M: Kaplan-Meier, NE: nedá sa odhadnúť

* 1-stranná hodnota p založená na stratifikovanom log-rank teste

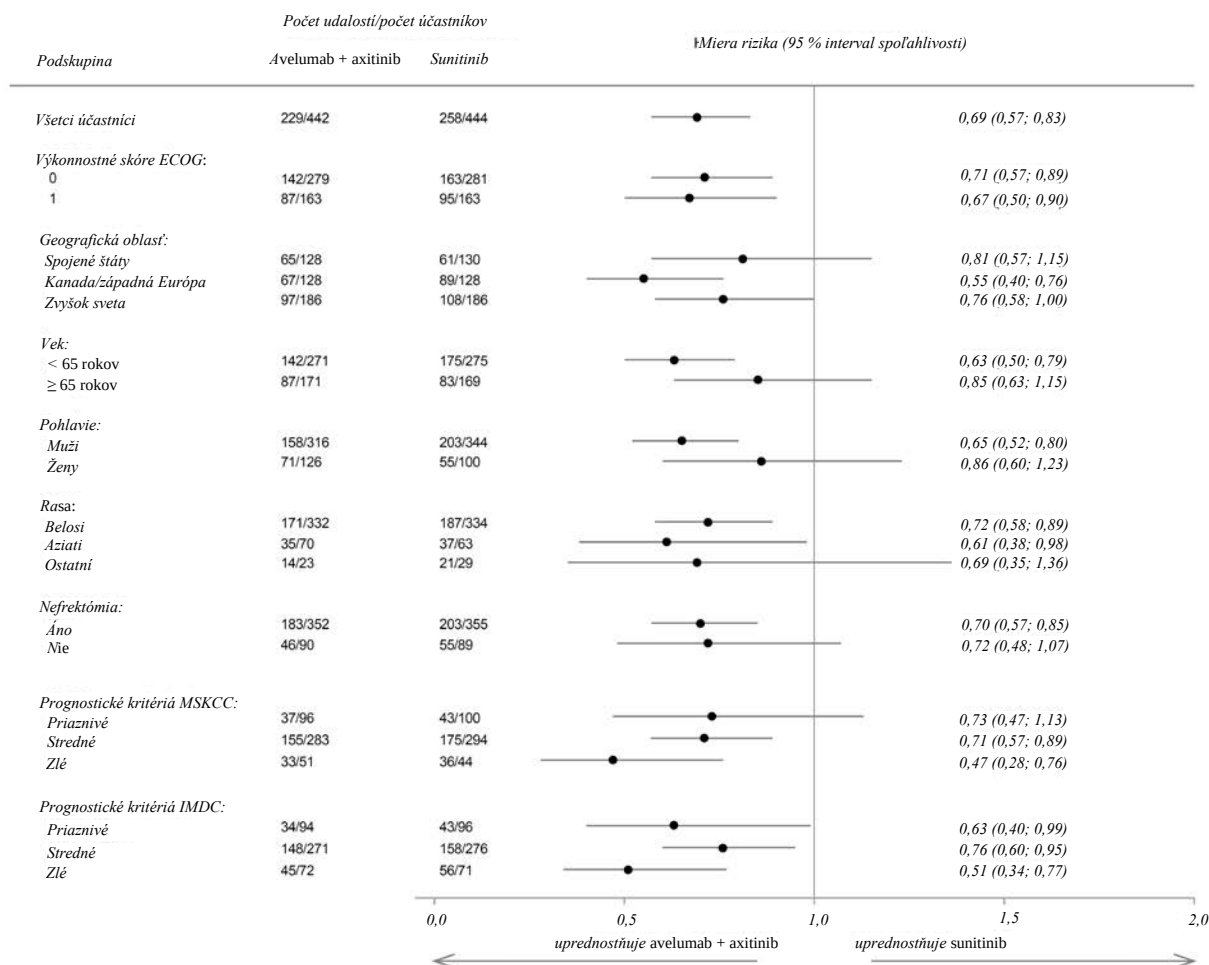
** Intervaly spoľahlivosti sú odvodené pomocou log-log transformácie so spätnou transformáciou na netransformovanú stupnicu

Obrázok 5: Kaplan-Meierove odhady prežívania bez progresie ochorenia na základe hodnotenia BICR u pacientov bez ohľadu na expresiu PD-L1



Zlepšenie PFS bolo pozorované v rámci vopred špecifikovaných podskupín.

Obrázok 6: Forest plot prežívania bez progresie založený na hodnotení BICR u pacientov bez ohľadu na expresiu PD-L1



Imunogenita

Protilátky proti lieku (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) vznikajúce počas liečby sa zistili u 8,5 % pacientov s MCC (štúdia EMR107000-003, 8,9 % pre časť A a 8,2 % pre časť B), u 19 % pacientov s UC (štúdia B9991001) a u 16 % pacientov s RCC (štúdia B9991003). Väčšina ADA mala neutralizačný charakter. Nepozorovali sa žiadne dôkazy o vplyve ADA alebo neutralizačných protilátok (nAb) na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť.

Pediatrická populácia

Štúdia MS100070-0306 bola multicentrická, otvorená štúdia fázy I/II na vyhodnotenie dávky, bezpečnosti a znášanlivosti, protinádorovej aktivity, farmakokinetiky a farmakodynamiky avelumabu u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do menej ako 18 rokov s refraktérnymi alebo recidivujúcimi solídnymi nádormi vrátane nádorov centrálného nervového systému (CNS) a lymfómov, pre ktoré nie je k dispozícii štandardná liečba alebo v prípade existujúcej liečby nebol pacient pre túto liečbu vhodný.

Do štúdie bolo zaradených 21 pediatrických pacientov vo veku od 3 do 17 rokov (11 pacientov ≤ 12 rokov a 10 pacientov > 12 rokov), ktorí dostávali buď 10 mg/kg (N = 6) alebo 20 mg/kg (N = 15) avelumabu intravenózne každé 2 týždne, až do potvrdenia progresie, úmrtia alebo neprijateľnej toxicity.

Primárne kategórie nádorov boli sarkóm mäkkých tkanív/kostí (N = 12), malignity CNS (N = 8) a gastrointestinálny (GI) karcinóm (N = 1).

V tejto štúdií nebola podľa hodnotenia RECIST 1.1 zaznamenaná žiadna úplná odpoveď (CR) ani čiastočná odpoveď (PR).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Bavenciom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu karcinómu z Merkelových buniek, uroteliálneho karcinómu a karcinómu z obličkových buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) avelumabu sa hodnotila metódou populačnej FK analýzy monoterapie avelumabom a terapie avelumabom v kombinácii s axitinibom.

Na základe populačnej FK analýzy avelumabu v monoterapii a v kombinácii s axitinibom sa neočakávajú žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii avelumabu medzi dávkami 800 mg a 10 mg/kg podávanými každé 2 týždne.

Distribúcia

Pri avelumabe sa očakáva distribúcia v systémovom obehú a v menšom rozsahu aj v extracelulárnom priestore. Distribučný objem v rovnovážnom stave bol 4,72 l.

V súlade s obmedzenou extravaskulárnou distribúciou je distribučný objem avelumabu v rovnovážnom stave malý. Ako sa pri protilátke očakáva, avelumab sa neviaže na plazmatické proteíny špecifickým spôsobom.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy zahrňujúcej 1 629 pacientov je hodnota celkového systémového klírensu (Cl) 0,59 l/deň. Pri doplnkovej analýze sa zistilo, že Cl avelumabu časom klesá: najväčšie priemerné maximálne zníženie (variačný koeficient v % [CV %]) oproti východiskovej hodnote pri rôznych typoch nádorov bolo približne 32,1 % (CV 36,2 %).

Rovnovážne koncentrácie avelumabu sa dosiahli približne po 4 až 6 týždňoch (2 až 3 cykly) opakovaného podávania dávky 10 mg/kg každé 2 týždne a systémová akumulácia bola približne 1,25-násobná.

Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) pri odporúčanej dávke je na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 6,1 dňa.

Linearita/nelinearita

Expozícia avelumabu sa v rozmedzí dávok 10 mg/kg až 20 mg/kg každé 2 týždne zvyšovala úmerne dávke.

Keď sa avelumab v dávke 10 mg/kg podával v kombinácii s axitinibom v dávke 5 mg, príslušné expozície avelumabu a axitinibu boli v porovnaní s podávaním týchto látok samostatne nezmenené. Neexistuje žiadny dôkaz, ktorý by naznačoval klinicky významnú postupnú zmenu klírensu avelumabu u pacientov s pokročilým RCC.

Osobitné skupiny pacientov

Populačná farmakokinetická analýza nenaznačila na základe veku, pohlavia, rasy, stavu PD-L1, nádorového zaťaženia, poruchy funkcie obličiek a miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie pečene žiadny rozdiel v celkovom systémovom klírense avelumabu.

Celkový systémový klírens sa s telesnou hmotnosťou zvyšuje. Expozícia v rovnovážnom stave bola pri dávkovaní normalizovanom podľa telesnej hmotnosti približne rovnaká v širokom rozpätí telesnej hmotnosti (30 – 204 kg).

Porucha funkcie obličiek

Medzi pacientmi s miernou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [glomerular filtration rate, GFR] 60 – 89 ml/min, Cockcroftov-Gaultov klírens kreatinínu [CrCl]; n = 623), so stredne závažnou (GFR 30 – 59 ml/min, n = 320) a pacientmi s normálnou (GFR $\geq$ 90 ml/min, n = 671) funkciou obličiek sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense avelumabu.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 – 29 ml/min) sa avelumab neskúmal.

Porucha funkcie pečene

Medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu $\leq$ ULN a hladina AST $>$ ULN alebo hladina bilirubínu v rozmedzí 1 až 1,5-násobku ULN, n = 217) a normálnou funkciou pečene (hladina bilirubínu a AST $\leq$ ULN, n = 1 388) sa v populačnej farmakokinetickej analýze nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense avelumabu. Porucha funkcie pečene sa definovala podľa Kritérií pre dysfunkciu pečene Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute*, NCI).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu v rozmedzí 1,5 až 3-násobku ULN) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu $>$ 3-násobok ULN) sa avelumab neskúmal.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika avelumabu bola hodnotená v štúdií MS100070-0306 u 21 detí a dospievajúcich vo veku od 3 rokov do 17 rokov, ktorí dostávali buď 10 mg/kg (N = 6) alebo 20 mg/kg (N = 15) avelumabu intravenózne každé 2 týždne, až do potvrdenia progresie, úmrtia alebo neprijateľnej toxicity.

Pediatrické FK parametre a príslušné FK profily všetkých pacientov boli hodnotené podľa dávkovania a stratifikované podľa telesnej hmotnosti.

Expozícia u pediatrických pacientov, ktorí dostávali 20 mg/kg avelumabu bola podobná alebo vyššia v porovnaní s expozíciou u dospelých, ktorí dostávali 10 mg/kg alebo 800 mg avelumabu.

U pediatrických pacientov, ktorí dostávali 10 mg/kg avelumabu bola expozícia nižšia v porovnaní s expozíciou u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní u opíc *Cynomolgus*, ktorým sa intravenózne podávali dávky 20, 60 alebo 140 mg/kg jedenkrát týždenne počas 1 mesiaca a 3 mesiacov, pričom po 3-mesačnom období dávkovania nasledovalo 2-mesačné obdobie zotavenia, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V mozgu a mieche opíc liečených avelumabom v dávkach $\geq$ 20 mg/kg počas 3 mesiacov sa pozorovala perivaskulárna akumulácia mononukleárných buniek. Aj keď medzi dávkou a odpoveďou neexistuje žiadna jasná súvislosť, nemožno vylúčiť, že toto zistenie súvisí s liečbou avelumabom.

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s avelumabom nevykonali. Predpokladá sa, že dráha PD-1/PD-L1 sa podieľa na udržiavaní tolerancie voči plodu počas celej gravidity. Na myších modeloch gravidity sa preukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 naruša toleranciu voči plodu a vedie k zvýšenému výskytu potratov. Tieto výsledky poukazujú na možné riziko, že podávanie avelumabu počas gravidity by mohlo spôsobiť poškodenie plodu vrátane zvýšeného výskytu potratov alebo pôrodov mŕtveho plodu.

Nevykonali sa žiadne štúdie na posúdenie potenciálu avelumabu pre karcinogenitu alebo genotoxicitu.

Štúdie fertility sa s avelumabom nevykonali. V 1-mesačných a 3-mesačných štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u opíc sa v samičích reprodukčných orgánoch nezistili žiadne významné účinky. Keďže mnohí zo samcov opíc, ktorí sa použili v týchto štúdiách, boli sexuálne nezrelí, nie je možné urobiť žiadne konkrétne závery v súvislosti s účinkami na samčie pohlavné orgány.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
ľadová kyselina octová
polysorbát 20 (E432)
hydroxid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po otvorení zriediť a ihneď podať infúziou.

Po príprave infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku bola preukázaná nasledovne:

Príprava infúzie	Uchovávanie pri teplote 2 °C až 8 °C chránený pred svetlom	Uchovávanie pri teplote 20 °C až 25 °C a izbovom svetle
Infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)	96 hodín	72 hodín
Infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %)	24 hodín	24 hodín

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok podať infúziou ihneď, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím pripravenej infúzie zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráta v injekčnej liekovke (sklo typu I) s halobutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s odnímateľným plastovým viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bavencio je kompatibilný s polyetylénovými, polypropylénovými a etylénvinylacetátovými infúznymi vakmi, sklenenými fľašami, polyvinylchloridovými infúznymi súpravami a radovými (*in-line*) filtrami s polyétersulfónovými membránami s veľkosťou pórov 0,2 mikrometra.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

Pri príprave infúzneho roztoku sa má použiť aseptická technika.

- Injekčná liekovka sa má vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmeny sfarbenia. Bavencio je číry, bezfarebný až žltkastý roztok. Ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice, injekčná liekovka sa má zlikvidovať.
- Má sa použiť infúzny vak vhodnej veľkosti (najlepšie 250 ml) obsahujúci buď infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %). Z injekčnej(-ých) liekovky(-iek) sa má vytiahnuť požadované množstvo Bavencia a pridať do infúzneho vaku. Všetky čiastočne použité alebo prázdne injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.
- Zriedený roztok sa má zmiešať jemným prevrátením vaku, aby sa zabránilo speneniu alebo nadmernému oddeleniu vrstiev roztoku.
- Treba skontrolovať, či je roztok číry, bezfarebný a bez viditeľných častíc. Zriedený roztok sa má po príprave použiť ihneď.
- Nepodávajúte súbežne iné lieky cez rovnakú intravenóznú linku. Infúzny roztok podávajúte použitím sterilného, nepyrogénneho 0,2-mikrometrového radového (*in-line*) alebo prídavného (*add-on*) filtra s nízkou väzbou na proteíny, ako je uvedené v časti 4.2.

Po podaní Bavencia sa má linka prepláchnuť buď infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %).

Zriedený roztok neuchovávajúte v mrazničke ani ho nepretrepávajúte. Ak sa liek uchováva v chladničke, zriedený roztok v intravenózných vakoch nechajte pred použitím dosiahnuť izbovú teplotu (20 °C až 25 °C).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1214/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. september 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. marca 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- ### **• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Bavencia na trh sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť s kompetentným národným úradom ohľadom obsahu a formátu edukačného programu, vrátane komunikácie s médiami, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Edukačný program je cielený na zvýšenie povedomia pacientov o prejavoch a príznakoch relevantných pre skoré rozpoznanie/identifikáciu imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s infúziou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Bavencio uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/ošetrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať a používať Bavencio mali prístup k/bola im poskytnutá karta pacienta.

Karta pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Krátky úvod k Bavenciu (avelumabu) (indikácia a účel tejto karty).
- Popis hlavných prejavov a príznakov imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s infúziou a dôležitosť okamžitého oznámenia ich prípadného výskytu, pretrvávania alebo zhoršenia ošetrojúcemu lekárovi.
- Upozornenie pre pacientov, že je dôležité okamžite sa poradiť s lekárom, ak sa u nich vyvinie niektorý z uvedených prejavov a príznakov a upozornenie o dôležitosti, aby sa nepokúšali liečiť sa sami.
- Pripomenutie, aby vždy pri sebe nosili kartu pacienta a aby ju ukázali všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí ich budú ošetrovať.
- Karta má nabádať na uvedenie kontaktu na lekára, ktorý predpísal Bavencio, a zahŕňať upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú kedykoľvek liečiť pacienta – vrátane núdzových stavov, že pacient používa Bavencio.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Bavencio 20 mg/ml infúzny koncentrát
avelumab

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg avelumabu.
Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg avelumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, ľadová kyselina octová, polysorbát 20, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
200 mg/10 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1214/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Bavencio 20 mg/ml sterilný koncentrát
avelumab
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

200 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Bavencio 20 mg/ml infúzny koncentrát avelumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Bavencio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bavencio
3. Ako používať Bavencio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bavencio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bavencio a na čo sa používa

Bavencio obsahuje liečivo avelumab, monoklonálnu protilátku (druh bielkoviny), ktorá sa v tele viaže na určité cieľové molekuly nazývané PD-L1.

PD-L1 sa nachádzajú na povrchu buniek určitých nádorov a pomáhajú ich chrániť pred imunitným systémom (prirodzenou obranyschopnosťou organizmu). Bavencio sa viaže na PD-L1 a blokuje tento ochranný účinok, čo umožňuje imunitnému systému napadnúť nádorové bunky.

Bavencio sa používa u dospelých na liečbu:

- karcinómu z Merkelových buniek (*Merkel Cell Carcinoma*, MCC), t. j. **zriedkavého typu rakoviny kože**, ktorá je metastatická (rozšírila sa do iných častí organizmu).
- uroteliálneho karcinómu (*Urothelial carcinoma*, UC), **rakoviny, ktorá pochádza z močového traktu**, keď je pokročilá alebo metastatická (rozšírila sa aj mimo močového mechúra alebo do iných častí organizmu). Bavencio sa používa ako udržiavacia liečba ak nádor nenarástol po takzvanej chemoterapii na báze platiny, ktorá bola prvou liečbou.
- karcinómu z obličkových buniek (*Renal Cell Carcinoma*, RCC), t. j. **typu rakoviny obličiek**, ktorá je pokročilá (rozšírila sa aj mimo obličky alebo do iných častí organizmu).

Pri rakovine z obličkových buniek sa má Bavencio používať v kombinácii s axitinibom.

Je dôležité, aby ste si tiež prečítali písomnú informáciu pre používateľa lieku obsahujúceho axitinib. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa axitinibu, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bavencio

Nepoužívajte Bavencio

ak ste alergický na avelumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Krvné testy a kontrola telesnej hmotnosti

Pred liečbou a počas liečby Bavenciom bude lekár kontrolovať váš celkový zdravotný stav.

Počas liečby sa budú robiť krvné testy a pred liečbou a počas nej bude lekár kontrolovať vašu telesnú hmotnosť.

Predtým, ako dostanete Bavencio, obráťte sa na svojho lekára

Liek môže vyvolať vedľajšie účinky (pozri časť 4). Berte, prosím, na vedomie, že v niektorých prípadoch môžu byť príznaky oneskorené a môžu sa vyskytnúť po podaní poslednej dávky. Ak trpíte niektorým z týchto príznakov, **vyhľadajte rýchlu lekársku pomoc**:

- reakcie súvisiace s infúziou,
- problémy v dôsledku zápalu pľúc (pneumonitída),
- zápal pečene (hepatitída) alebo iné problémy s pečeňou,
- zápal čriev (kolitída), hnačka (vodnatá, riedka alebo mäkká stolica) alebo častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne,
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- zápal srdca (myokarditída),
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (štítna žľaza, nadobličky a hypofýza), ktoré môžu ovplyvniť funkciu týchto žliaz,
- cukrovka typu 1 vrátane závažného, niekedy život ohrozujúceho problému spôsobeného prítomnosťou kyseliny v krvi vznikajúcej v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza),
- problémy s obličkami,
- zápal svalov (myozitída a reumatická polymyalgia),
- problémy v dôsledku zápalu pľúc, kože, očí a/alebo lymfatických uzlín (sarkoidóza),
- zápal a zjazvenie v žľčovodoch (sklerotizujúca cholangitída),
- zápal kĺbov (artritída),
- zápal žliaz, ktoré zvlhčujú telo (Sjögrenov syndróm).

Ak sa u vás pri používaní Bavencia vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **nesnažte sa ich liečiť** sami inými liekmi. Váš lekár môže:

- dať vám iné lieky, aby sa predišlo komplikáciám a zmiernili sa príznaky,
- odložiť podanie ďalšej dávky Bavencia,
- alebo úplne ukončiť liečbu Bavenciom.

Predtým, ako dostanete Bavencio, poraďte sa s lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak

- máte autoimunitné ochorenie (stav, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky),
- máte infekciu spôsobenú vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS),
- máte alebo ste niekedy mali chronickú vírusovú infekciu pečene vrátane hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV),
- dostávate lieky na potlačenie imunitného systému,
- ste mali transplantáciu orgánu.

Bavencio pôsobí na váš imunitný systém. Môže spôsobiť zápal v častiach vášho tela. Riziko týchto vedľajších účinkov môže byť u vás vyššie, ak už máte autoimunitné ochorenie (stav, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky). Môžu sa u vás tiež vyskytnúť časté vypuknutia autoimunitného ochorenia, ktoré sú vo väčšine prípadov mierne.

Deti a dospievajúci

Bavencio sa u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neskúmal. Preto sa nemá Bavencio používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Bavencio

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

Bavencio môže poškodiť plod. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste tehotná, Bavencio nesmiete používať, pokiaľ vám ho lekár výslovne neodporučí.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby Bavenciom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby Bavenciom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke nedojčíte.

Nie je známe, či sa Bavencio vylučuje do materského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa po podaní Bavencia necítite dostatočne dobre, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje. Únava je veľmi častým vedľajším účinkom Bavencia a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Bavencio má nízky obsah sodíka

Bavencio obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Bavencio

Bavencio dostanete v nemocnici alebo na klinike pod dozorom skúseného lekára.

Koľko Bavencia dostanete

Odporúčaná dávka avelumabu je 800 mg avelumabu každé 2 týždne. Váš lekár rozhodne, koľko cyklov liečby potrebujete.

Ako dostanete Bavencio

Bavencio dostanete formou infúzie do žily (intravenózne) počas 1 hodiny. Bavencio sa pred použitím pridá do infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného.

Pred tým, ako dostanete Bavencio

Minimálne počas prvých 4 liečebných cyklov budete pred Bavenciom dostávať paracetamol a antihistaminikum, aby sa predišlo možným vedľajším účinkom súvisiacim s infúziou. V závislosti od toho, ako vaše telo zareaguje na liečbu, môže lekár rozhodnúť, či vám bude tieto lieky naďalej podávať pred každou liečbou Bavenciom.

Ak vynecháte dávku Bavencia

Je veľmi dôležité, aby ste dodržali všetky termíny podania Bavencia. Ak sa na dohodnutý termín nedostavíte, opýtajte sa lekára, kedy vám naplánuje ďalšiu dávku.

Ak prestanete dostávať Bavencio

Neukončujte liečbu Bavenciom bez konzultácie s lekárom. Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť niekoľko týždňov alebo mesiacov po poslednej dávke.

Bavencio pôsobí na imunitný systém a môže spôsobiť zápal v častiach vášho tela (pozri časť 2). Zápal môže vážne poškodiť organizmus a niektoré zápalové stavy môžu viesť k smrti a vyžadovať si liečbu alebo prerušenie podávania Bavencia.

Vyhľadajte rýchlu lekársku pomoc, ak sa u vás objaví zápal v akejkoľvek časti tela, ak máte niektoré z nasledujúcich prejavov alebo príznakov, alebo ak sa tieto prejavy alebo príznaky zhoršia:

- Prejavy reakcií súvisiacich s infúziou, ako je **dýchavičnosť alebo pískavé dýchanie, zimnica alebo triaška, hrboľaté vyrážky alebo kožné pľuzgiere, sčervenanie, nízky krvný tlak** (závrat, únava, nevoľnosť), **horúčka, bolesť chrbta a bolesť brucha**. Sú to veľmi časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu žliaz tvoriacich hormóny (ktorý môže ovplyvňovať spôsob fungovania týchto žliaz) môže patriť **extrémna únava, rýchly tlkot srdca, zvýšené potenie, zmeny nálady alebo správania**, ako je podráždenosť alebo zabudlivosť, **pocit chladu, veľmi nízky krvný tlak** (mdloby, závraty, únava, nevoľnosť), **zmena telesnej hmotnosti alebo bolesť hlavy**. Sú to veľmi časté reakcie pre štítnu žľazu, časté reakcie pre nadobličky a menej časté reakcie pre hypofýzu.
- Prejavmi zápalu pľúc (pneumonitída) môžu byť **ťažkosti s dýchaním alebo kašeľ**. Sú to časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu čriev (kolitída) môže patriť **hnačka** (riedka stolica) alebo **častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne, krv v stolici alebo tmavá, smolnatá, lepkavá stolica**, alebo **závažná bolesť** alebo **citlivosť žalúdka (brucha)**. Sú to časté reakcie.
- Medzi prejavy problémov s pečeňou vrátane zápalu pečene (hepatitída) môže patriť **zožltnutie kože** (žltáčka) alebo **očných bielok, závažná nevoľnosť alebo vracanie, bolesť na pravej strane v oblasti brucha, ospalosť, tmavý moč** (vo farbe čaju), **krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, menší pocit hladu ako zvyčajne, únava alebo neobvyklé výsledky pečeňových testov**. Sú to časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu pankreasu (pankreatitída) môže patriť **bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu srdca (myokarditída) môžu patriť **problémy s dýchaním, závraty alebo mdloby, horúčka, bolesť v hrudi a pocit zvierania v hrudi** alebo **príznaky podobné chrípke**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy cukrovky typu 1 vrátane diabetickej ketoacidózy môže patriť **väčší pocit hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšia potreba močenia, úbytok telesnej hmotnosti a pocit únavy** alebo **ťažkosti jasne myslieť, dych páchnuci sladko alebo po ovoci, pocit choroby** alebo **choroba, bolesť žalúdka a hlboké alebo rýchle dýchanie**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu obličiek môžu patriť neobvyklé **výsledky testov funkcie obličiek, menej časté močenie ako zvyčajne, krv v moči** alebo **opuchy členkov**. Sú to menej časté reakcie.

- Medzi prejavy zápalu svalov patrí myozitída, ktorá môže zahŕňať **bolest'** alebo **slabosť svalov**, a reumatická polymyalgia, ktorá môže zahŕňať **bolest'** alebo **stuhnutosť svalov**. U myozitídy ide o menej časté reakcie, u reumatickej polymyalgie nie je frekvencia reakcií známa.
- Prejavy zápalu súvisiace s **tvorbou zápalových buniek** v rôznych orgánoch a tkanivách, najčastejšie v pľúcach (sarkoidóza). Sú to menej časté reakcie.
- Prejavy zápalu kĺbov (artritída), ktoré môžu zahŕňať **bolest'**, **stuhnutosť** a **opuch kĺbov**. Tieto sú zriedkavé.
- Prejavy zápalu a zjazvenie žlčovoudou, ktoré môžu zahŕňať **bolest' v pravej hornej časti brucha, opuch pečene alebo sleziny, únavu, svrbenie alebo zožltnutie kože alebo očných bielok** (sklerotizujúca cholangitída). Frekvencia nie je známa.
- Prejavy zápalu žliaz, ktoré **zvlhčujú telo**, napríklad slzy alebo sliny, ktoré môžu zahŕňať **suché oči** a **suché ústa** (Sjögrenov syndróm). Frekvencia nie je známa.

Nesnažte sa sami liečiť inými liekmi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť bez príznakov a môžu sa zistiť len pomocou krvných testov.

V klinických štúdiách so samotným avelumabom boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu červených krviniek,
- nevoľnosť, riedka stolica, zápcha, vracanie,
- bolesť brucha, bolesť chrbta, bolesť kĺbov,
- kašeľ, dýchavičnosť,
- pocit únavy alebo slabosti,
- horúčka,
- opuch horných končatín, chodidiel alebo nôh,
- úbytok telesnej hmotnosti, menší pocit hladu.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek (lymfocytov),
- zníženie počtu krvných doštičiek v krvi,
- zvýšenie krvného tlaku,
- nízka hladina sodíka,
- bolesť hlavy, závrat,
- pocit chladu,
- sucho v ústach,
- zvýšené hladiny pečenejých enzýmov v krvi,
- zvýšené hladiny pankreatických enzýmov v krvi,
- kožná vyrážka, svrbenie,
- bolesť svalov,
- ochorenie podobné chrípke (zahŕňa pocit horúčky, bolesti svalov),
- necitlivosť, brnenie, slabosť, pocit pálenia v rukách alebo nohách.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb):

- sčervenanie kože,
- nepriechodnosť čriev,
- červené, svrbivé, olupujúce sa flaky na koži, suchá koža,
- zníženie krvného tlaku,

- zvýšenie hladín svalových enzýmov v krvi,
- zvýšenie počtu určitého typu bielych krviniek (eozinofilov),
- zápal kĺbov (reumatoidná artritída),
- myasténia gravis, myastenický syndróm, ochorenie, ktoré môže spôsobovať svalovú slabosť.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 osôb):

- Zápal močového mechúra. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha

V klinických štúdiách s avelumabom v kombinácii s axitinibom boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- riedka stolica, nevoľnosť, zápcha, vracanie,
- zvýšenie krvného tlaku,
- pocit únavy alebo slabosti,
- zachrípnutie, kašeľ, dýchavičnosť,
- menší pocit hladu, úbytok telesnej hmotnosti,
- bolesť hlavy, závrat,
- bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesť brucha, bolesť svalov,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi,
- pocit chladu,
- kožná vyrážka, svrbenie,
- horúčka.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb):

- červené, svrbivé, šupinaté flaky na koži, vyrážky podobné akné,
- opuch horných končatín, chodidiel alebo nôh,
- suchosť v ústach,
- zvýšené hladiny pankreatických enzýmov v krvi,
- znížená funkcia obličiek,
- zníženie počtu červených krviniek,
- zníženie krvného tlaku,
- zvýšená hladina glukózy v krvi,
- ochorenie podobné chrípke (zahŕňa pocit horúčky, bolesti svalov),
- zvýšenie hladín svalových enzýmov v krvi,
- zníženie počtu krvných doštičiek v krvi,
- necitlivosť, brnenie, slabosť, pocit pálenia v rukách alebo nohách,
- sčervenanie kože.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb)

- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek (lymfocytov),
- zvýšenie počtu určitého typu bielych krviniek (eozinofilov),
- nepriechodnosť čriev,
- myasténia gravis, myastenický syndróm, ochorenie, ktoré môže spôsobovať svalovú slabosť.

Pre iné, podobné lieky boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bavencio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchováajte žiadnu nepoužitú časť koncentrátu alebo zriedeného infúzneho roztoku na opätovné použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bavencio obsahuje

Liečivo je avelumab.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg avelumabu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg avelumabu.

Ďalšie zložky sú manitol, ľadová kyselina octová, polysorbát 20, hydroxid sodný, voda na injekcie (pozri časť 2 „Bavencio má nízky obsah sodíka“).

Ako vyzerá Bavencio a obsah balenia

Bavencio je číry, bezfarebný až žltkastý infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Veľkosť balenia: 1 sklenená injekčná liekovka v škatuli.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

Príprava a podávanie

Pri príprave infúzneho roztoku sa má použiť aseptická technika.

- Injekčná liekovka sa má vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmeny sfarbenia. Bavencio je číry, bezfarebný až žltkastý roztok. Ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice, injekčná liekovka sa má zlikvidovať.
- Má sa použiť infúzny vak vhodnej veľkosti (najlepšie 250 ml) obsahujúci buď infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %). Z injekčnej(-ých) liekovky(-iek) sa má vytiahnuť požadované množstvo Bavencia a pridať do infúzneho vaku. Všetky čiastočne použité alebo prázdne injekčné liekovky sa musia zlikvidovať.
- Zriedený roztok sa má zmiešať jemným prevrátením vaku, aby sa zabránilo speneniu alebo nadmernému oddeleniu vrstiev roztoku.
- Treba skontrolovať, či je roztok číry, bezfarebný a bez viditeľných častíc. Zriedený roztok sa má po príprave použiť ihneď.
- Nepodávajúte súbežne iné lieky cez rovnakú intravenóznú linku. Infúziu podávajúte použitím sterilného, nepyrogénneho 0,2-mikrometrového radového (*in-line*) alebo prídavného (*add-on*) filtra s nízkou väzbou na proteíny.

Po podaní Bavencia sa má linka prepláchnuť buď infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), alebo infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %).

Zriedený roztok neuchováajte v mrazničke ani ho nepretrepávajúte. Ak sa liek uchováva v chladničke, zriedený roztok v intravenózných vakoch nechajte pred použitím dosiahnuť izbovú teplotu (20 °C až 25 °C).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.