

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba.

Ena viala z 10 ml vsebuje 200 mg avelumaba.

Avelumab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 5 mg polisorbata 20 na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Razpon pH-vrednosti raztopine je med 5,0 in 5,6, osmolalnost pa je med 285 in 350 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC).

Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala.

Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, z izkušnjami v zdravljenju raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna.

Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v kombinaciji z aksitinibom je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna, in aksitinib v odmerku 5 mg peroralno dvakrat na dan (v razmiku 12 ur) s hrano ali brez nje do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Za informacije o odmerjanju aksitiniba glejte informacije o zdravilu, ki vsebuje aksitinib.

Premedikacija

Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. Če se četrto infundiranje zaključi brez neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, se zdravnik odloči, ali bo za nadaljnje odmerke uporabil premedikacijo ali ne.

Spreminjanje zdravljenja

Povečevanja ali zmanjševanja odmerka se ne priporoča. Na podlagi individualne varnosti in prenašanja bo morda treba z odmerkom počakati ali odmerjanje prekiniti; glejte preglednico 1.

Podrobne smernice za obravnavo imunsko posredovanih neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Preglednica 1: Smernice za odložitev ali prekinitev uporabe zdravila Bavencio

Neželeni učinki zaradi zdravljenja	Resnost*	Spreminjanje zdravljenja
Neželeni učinki, povezani z infundiranjem	Neželeni učinki 1. stopnje, povezani z infundiranjem	Hitrost infundiranja zmanjšajte za 50 %.
	Neželeni učinki 2. stopnje, povezani z infundiranjem	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1; ponovno začnite infundirati s 50 % nižjo hitrostjo.
	Neželeni učinki 3. ali 4. stopnje, povezani z infundiranjem	Zdravljenje trajno ukinite.
Pnevmonitis	Pnevmonitis 2. stopnje	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1.
	Pnevmonitis 3. ali 4. stopnje ali ponavljajoči pnevmonitis 2. stopnje	Zdravljenje trajno ukinite.
Hepatitis Za zdravilo Bavencio v kombinaciji z aksitinibom, glejte spodaj	Vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT), ki so več kot 3- in do 5-krat večje od zgornje meje normalne ravni (ULN, <i>upper limit of normal</i>) ali vrednost celokupnega bilirubina, ki je več kot 1,5- in do 3-krat večja od ULN	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1.
	AST ali ALT, ki je več kot 5-krat večja od ULN, ali vrednost celokupnega bilirubina, ki je več kot 3-krat večja od ULN	Zdravljenje trajno ukinite.
Kolitis	Kolitis 2. ali 3. stopnje ali driska	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1.
	Kolitis 4. stopnje ali driska ali ponavljajoči kolitis 3. stopnje	Zdravljenje trajno ukinite.
Pankreatitis	Sum na pankreatitis	Zdravljenje odložite.
	Potrjeni pankreatitis	Zdravljenje trajno ukinite.
Miokarditis	Sum na miokarditis	Zdravljenje odložite.
	Potrjeni miokarditis	Zdravljenje trajno ukinite.

Neželeni učinki zaradi zdravljenja	Resnost*	Spreminjanje zdravljenja
Endokrinopatije (hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienca nadledvične žleze, hiperglikemija)	Endokrinopatije 3. ali 4. stopnje	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1.
Nefritis in motnje delovanja ledvic	Vrednosti kreatinina v serumu več kot 1,5- in do 6-krat večje od ULN	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1.
	Vrednosti kreatinina v serumu več kot 6-krat večje od ULN	Zdravljenje trajno ukinite.
Kožne reakcije	Izpuščaj 3. stopnje	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1.
	Izpuščaj 4. stopnje ali ponavljajoči se izpuščaj 3. stopnje ali potrjen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Zdravljenje trajno ukinite.
Drugi imunsko posredovani neželeni učinki (vključno z drugimi klinično pomembnimi imunsko posredovanimi neželenimi učinki, navedenimi v poglavju 'Drugi imunsko posredovani neželeni učinki' (glejte poglavje 4.4))	Za vse naslednje pojave: Klinični znaki ali simptomi imunsko posredovanega neželenega učinka 2. ali 3. stopnje, ki zgoraj ni opisan	Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1.
	Za vse naslednje pojave: - Življenje ogrožujoči ali neželeni učinki 4. stopnje (razen endokrinopatij, nadzorovanih z nadomestnim hormonskim zdravljenjem) - Ponavljajoči imunsko posredovani neželeni učinki 3. stopnje - Potrebno več kot 12-tedensko zdravljenje s prednizonom ali enakovrednim zdravilom 10 mg na dan - Trdovratni imunsko posredovani neželeni učinki 2. ali 3. stopnje, ki trajajo 12 tednov ali dlje	Zdravljenje trajno ukinite.
Sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis ^a	Miozitis 2. stopnje, miastenija gravis 2. stopnje, sum na miokarditis	Zdravljenje odložite.
	Miozitis 3. stopnje, miastenija gravis 3. stopnje, potrjen miokarditis	Zdravljenje trajno ukinite.

* Toksičnost je bila ocenjena v skladu s Poenotenimi kriteriji za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka, različica 4.0 (NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.03)

^a Zanj je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj. Pri oceni priporočene prilagoditve zdravljenja z avelumabom je treba upoštevati najvišjo stopnjo po CTCAE med posameznimi neželenimi učinki.

Prilagoditev zdravljenja pri uporabi zdravila Bavencio v kombinaciji z aksitinibom

Če sta ALT ali AST $\geq$ 3-kratniku ULN in $<$ 5-kratniku ULN ali celokupni bilirubin $\geq$ 1,5-kratniku ULN in $<$ 3-kratniku ULN, je treba zdravljenje z zdravilom Bavencio in aksitinibom odložiti, dokler se ti neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1. Če neželeni učinki ne izginejo (trajajo več kot 5 dni), je treba razmisliti o kortikosteroidnem zdravljenju s prednizonom ali enakovrednim zdravilom, ki mu sledi postopno zmanjševanje. Po okrevanju je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bavencio ali aksitinibom ali zaporedni ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bavencio in aksitinibom. Pri ponovni uvedbi aksitiniba je treba upoštevati zmanjšanje odmerka skladno z informacijami o zdravilu, ki vsebuje aksitinib.

Če sta ALT ali AST ≥ 5 -kratniku ULN ali > 3 -kratniku ULN s sočasnim celokupnim bilirubinom ≥ 2 -kratniku ULN ali celokupnim bilirubinom ≥ 3 -kratniku ULN, je treba zdravilo Bavencio in aksitinib trajno ukiniti in razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi.

Nasvet za prilagoditev odmerka aksitiniba pri uporabi z zdravilom Bavencio

Kadar se zdravilo Bavencio uporablja v kombinaciji z aksitinibom, za priporočene prilagoditve odmerka za aksitinib upoštevajte informacije o zdravilu, ki vsebuje aksitinib.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (starost ≥ 65 let) (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni dovolj podatkov.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni dovolj podatkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bavencio pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki za zdravilo Bavencio so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Bavencio je samo za intravensko infundiranje. Ni ga dovoljeno dati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Zdravilo Bavencio je treba razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali natrijevim kloridom 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za infundiranje. Zdravilo se daje v obliki 60-minutnega intravenskega infundiranja z uporabo sterilnega, apirogenega, 0,2-mikrometrskega linijskega ali dodatnega filtra z zmanjšano vezavo beljakovin.

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Neželeni učinki, povezani z infundiranjem

Pri bolnikih, ki so dobivali avelumab, so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, ki so lahko hudi (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanje, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo.

Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izzvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja (glejte poglavje 4.2).

Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, so se pri 24,6 % (513/2082) bolnikov pojavili neželeni učinki, povezani z infundiranjem. Pri 97,7 % (501/513) od teh se je prvi neželeni učinek, povezan z infundiranjem, pojavil med prvimi 4 infundiranj, pri čemer jih je bilo 2,7 % (14/513) stopnje ≥ 3 . Pri preostalih 2,3 % (12/513) bolnikov pa so se neželeni učinki, povezani z infundiranjem, pojavili po prvih 4 infundiranjih, pri čemer jih je bilo 91,7 % (11/12) 1. ali 2. stopnje.

Imunsko posredovani neželeni učinki

Imunsko posredovani neželeni učinki, ki so lahko hudi ali se končajo s smrtnim izidom, lahko pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom, prizadenejo enega ali več organskih sistemov ali tkiv hkrati. Da bi zmanjšali s tem povezano obolevnost in tveganje za smrt, takoj uvedite zdravljenje, vključno s posvetom pri specialistu, če je to primerno (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani neželeni učinki se običajno pojavijo med zdravljenjem, vendar se lahko simptomi razvijejo tudi po koncu zdravljenja.

Ključnega pomena za zagotovitev varne uporabe avelumaba sta zgodnje prepoznavanje in obvladovanje imunsko posredovanih neželenih učinkov. Bolnike spremljajte glede pojava znakov in simptomov imunsko posredovanih neželenih učinkov.

Večina imunsko posredovanih neželenih učinkov z avelumabom je bilo reverzibilnih in obvladljivih z začasno ali trajno prekinitvijo dajanja avelumaba, dajanjem kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo.

Pri sumu na imunsko posredovane neželene učinke je treba z ustrezno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. Če se za zdravljenje neželenega učinka uporabijo kortikosteroidi, jih je treba ob izboljšanju zmanjševati postopoma, vsaj 1 mesec.

Pri bolnikih, pri katerih imunsko posredovanih neželenih učinkov ni možno nadzorovati z uporabo kortikosteroidov, je treba razmisliti o uporabi drugih sistemskih imunosupresivov.

Pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi podatki iz opazovalnih študij kažejo, da je tveganje za imunsko posredovane neželene učinke po zdravljenju z zaviralci imunskih nadzornih točk lahko povečano v primerjavi s tveganjem pri bolnikih brez obstoječih avtoimunskih bolezni. Pogosti so bili tudi ponovni zagoni osnovne avtoimunske bolezni, vendar je bila večina blagih in jih je bilo mogoče nadzorovati.

Imunsko posredovani pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom, se je pojavil imunsko posredovani pnevmonitis. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o enem smrtnem primeru (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko posredovanega pnevmonitisa in izločiti druge razloge za pnevmonitis. Sum na pnevmonitis je treba potrditi z rentgenskim slikanjem.

Pri dogodkih stopnje ≥ 2 je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, kateremu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida).

Pri imunsko posredovanem pnevmonitisu 2. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, medtem ko je treba pri imunsko posredovanem pnevmonitisu 3. stopnje ali 4. stopnje ali ponavljajočem se imunsko posredovanem pnevmonitisu 2. stopnje zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani hepatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom, se je pojavil imunsko posredovani hepatitis. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o dveh smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava spremenjenega delovanja jeter in simptomov imunsko posredovanega hepatitisa in izločiti druge razloge za hepatitis.

Pri dogodkih stopnje ≥ 2 je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida).

Pri imunsko posredovanem hepatitisu 2. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, pri imunsko posredovanem hepatitisu 3. stopnje ali 4. stopnje pa je treba zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko posredovanem kolitisu (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko posredovanega kolitisa in izločiti druge razloge za kolitis. Pri dogodkih stopnje ≥ 2 je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida).

Pri imunsko posredovanem kolitisu 2. stopnje ali 3. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, medtem ko je treba pri imunsko posredovanem kolitisu 4. stopnje ali ponavljajočem imunsko posredovanem kolitisu 3. stopnje zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani pankreatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko posredovanem pankreatitisu. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab v kombinaciji z aksitinibom, so poročali o dveh smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko posredovanega pankreatitisa. Pri simptomatskih bolnikih se posvetujte z gastroenterologom in opravite laboratorijske preiskave (vključno s slikanjem), da se že v zgodnji fazi zagotovi uvajanje ustreznih ukrepov. Pri bolnikih z imunsko posredovanim pankreatitisom je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroidov).

Pri sumu na imunsko posredovani pankreatitis je treba uporabo avelumaba odložiti. Pri potrjenem imunsko posredovanem pankreatitisu je treba zdravljenje z avelumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovani miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko posredovanem miokarditisu. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab v kombinaciji z aksitinibom, so poročali o dveh smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko posredovanega miokarditisa. Pri simptomatskih bolnikih se posvetujte s kardiologom in opravite laboratorijske preiskave, da se že v zgodnji fazi zagotovi uvajanje ustreznih ukrepov. Pri bolnikih z imunsko posredovanim miokarditisom je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroidov). Če pri uporabi kortikosteroidov v roku 24 ur ni izboljšanja, je treba razmisliti o dodatni uporabi imunosupresivov (npr. mikofenolata, infliksimaba, antitimocitnega globulina).

Pri sumu na imunsko posredovani miokarditis je treba uporabo avelumaba odložiti. Pri potrjenem imunsko posredovanem miokarditisu je treba zdravljenje z avelumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko posredovane endokrinopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko posredovanih motnjah delovanja žleze ščitnice, insuficienci nadledvične žleze in sladkorni bolezni tipa 1 (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati zaradi pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij. Pri endokrinopatijah 3. stopnje ali 4. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojavi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.2).

Motnje delovanja žleze ščitnice (hipotiroidizem/hipertiroidizem)

Motnje delovanja žleze ščitnice se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava sprememb delovanja žleze ščitnice (ob začetku zdravljenja, periodično med zdravljenjem in nato kot je določeno na podlagi klinične ocene) in za klinične znake in simptome motenj delovanja žleze ščitnice. Hipotiroidizem je treba zdraviti z nadomestnim zdravljenjem, hipertiroidizem pa z zdravili proti hipertiroidizmu.

Pri motnjah delovanja žleze ščitnice 3. stopnje ali 4. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti (glejte poglavje 4.2).

Insuficienca nadledvične žleze

Bolnike je treba med zdravljenjem in po njem spremljati zaradi pojava znakov in simptomov insuficiencie nadledvične žleze. Kortikosteroide je treba uporabiti (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona intravensko ali enakovrednega zdravila peroralno) za insuficienco nadledvične žleze stopnje ≥ 3 , nato pa odmerek postopoma zmanjševati, dokler ne dosežemo vrednosti ≤ 10 mg/dan.

Pri simptomatski insuficienci nadledvične žleze 3. stopnje ali 4. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen tipa 1

Avelumab lahko povzroči sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava hiperglikemije ali drugih znakov in simptomov sladkorne bolezni. Uvesti je treba zdravljenje z insulinom za sladkorno bolezen tipa 1. Uporabo avelumaba je treba odložiti in bolnikom s hiperglikemijo stopnje ≥ 3 dati zdravila za zdravljenje hiperglikemije. Zdravljenje z avelumabom je treba nadaljevati, ko je dosežena presnovna urejenost z nadomestnim zdravljenjem z insulinom.

Imunsko posredovani nefritis in motnje delovanja ledvic

Avelumab lahko povzroči imunsko posredovani nefritis (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava zvišane vrednosti kreatinina v serumu pred zdravljenjem in periodično med zdravljenjem. Kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida) je treba dati za nefritis stopnje ≥ 2 . Uporabo avelumaba je treba odložiti pri nefritisu 2. stopnje ali 3. stopnje, dokler ne izzveni do stopnje ≤ 1 , pri nefritisu 4. stopnje pa trajno prekiniti.

Drugi imunsko posredovani neželeni učinki

V kliničnih študijah ali med uporabo po začetku trženja avelumaba so poročali tudi o drugih klinično pomembnih imunsko posredovanih neželenih dogodkih: miozitis, hipopituitarizem, uveitis, miastenija gravis, miastenični sindrom, sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis, neinfektivni cistitis, sarkoidoza, Guillain-Barréjev sindrom, sklerozirajoči holangitis, artritis, revmatična polimialgija, Sjogrenov sindrom in gastritis (glejte poglavje 4.8).

Pri sumu na imunsko posredovane neželene učinke zagotovite ustrezen pregled za potrditev etiologije bolezni ali izključitev drugih vzrokov. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. Uporabo avelumaba je treba nadaljevati po postopnem zmanjševanju dajanja kortikosteroidov, ko se imunsko posredovani neželeni učinek vrne na 1. stopnjo ali manj. Uporabo avelumaba je treba trajno prekiniti pri vseh imunsko posredovanih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponavljajo, in pri imunsko posredovanih neželenih učinkih 4. stopnje (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi avelumaba so poročali o primerih sindroma prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis (za katerega je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj), od katerih se jih je nekaj končalo s smrtnim izidom. Ključnega pomena za obvladovanje povezane obolevnosti in tveganja za smrt sta zgodnje prepoznavanje in agresivno zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost (v kombinaciji z aksitinibom)

Hepatotoksičnost se je pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, pojavila z večjimi pogostnostmi zvišanja vrednosti ALT in AST 3. stopnje in 4. stopnje od pričakovanih, v primerjavi z uporabo samo avelumaba (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba bolj pogosto spremljati zaradi pojava spremenjenega delovanja jeter in jetrnih simptomov, kot pa če bi avelumab uporabljali v monoterapiji.

Pri hepatotoksičnosti 2. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, pri hepatotoksičnosti 3. stopnje ali 4. stopnje pa je treba zdravljenje trajno ukiniti. Pri dogodkih ≥ 2 . stopnji je treba razmisliti o uporabi kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Bolniki, ki so bili iz kliničnih študij izključeni

Iz kliničnih študij so bili izključeni bolniki z naslednjimi stanji: aktivnimi zasevki v osrednjem živčnem sistemu (OŽS); aktivno ali avtoimunsko boleznijo v preteklosti; drugimi malignimi boleznimi v preteklih 5 letih; presaditvijo organa; stanji, zaradi katerih je potrebna terapevtska supresija imunskega odziva, ali aktivno okužbo z virusom HIV, hepatitisom B ali C.

Avelumab je treba pri teh populacijah uporabljati previdno, po skrbni presoji razmerja med morebitnimi koristmi in tveganji za vsakega posameznika posebej.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek 200 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Zdravilo Bavencio je treba razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali natrijevim kloridom 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za infundiranje. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

Vsebnost polisorbata

To zdravilo vsebuje 5 mg polisorbata 20 na vialo. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. To je treba upoštevati pri zdravljenju bolnikov z zdravilom Bavencio.

Kartica za bolnika

Zdravnik, ki predpiše zdravilo Bavencio, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih, povezanih z zdravljenjem. Bolnik bo prejel kartico za bolnika z navodilom, naj ima kartico vedno s seboj.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli.

Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med prejemanjem avelumaba ne zanosijo in naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z avelumabom in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku avelumaba.

Nosečnost

Podatkov o uporabi avelumaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študij o delovanju avelumaba na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Na modelih brejosti pri miših se je pokazalo, da blokada signaliziranja PD-L1 okvari toleranco za plod in poveča pogostnost izgube ploda (glejte poglavje 5.3). Ti izsledki kažejo, glede na mehanizem delovanja avelumaba, na možno tveganje za poškodbe ploda, vključno s povečanjem stopnje splava ali mrtvorodenosti, pri dajanju avelumaba med nosečnostjo.

Znano je, da humani imunoglobulini IgG1 prehajajo skozi placento, zato avelumab morda prehaja iz matere v plod. Uporabe avelumaba med nosečnostjo se ne priporoča, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z avelumabom.

Dojenje

Ni znano, ali se avelumab izloča v materino mleko. Ker je znano, da se lahko protitelesa izločajo v materino mleko, tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Ženskam, ki dojijo, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku ne dojijo zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih.

Plodnost

Učinek avelumaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

Čeprav študij za oceno učinka avelumaba na plodnost niso izvedli, ni bilo opaznih učinkov na ženske spolne organe pri opicah na podlagi 1-mesečnih in 3-mesečnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Avelumab ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Po dajanju avelumaba so poročali o utrujenosti (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj bodo pri vožnji ali upravljanju strojev previdni, dokler niso prepričani, da avelumab pri njih nima neželenih učinkov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Avelumab je povezan z imunsko posredovanimi neželenimi učinki. Večina neželenih učinkov, vključno s hudimi, je po uvedbi ustreznega zdravljenja z zdravili ali prenehanju dajanja avelumaba izzvenela (glejte razdelek "Opis izbranih neželenih učinkov" v nadaljevanju).

Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatriemija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko posredovani neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Varnost avelumaba v monoterapiji so ocenili pri 2082 bolnikih s čvrstimi tumorji, vključno z metastatskim KMC ali lokalno napredovalim ali metastatskim UK, ki so v kliničnih študijah prejeli avelumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna, oziroma na podlagi poročil med uporabo po začetku trženja avelumaba (glejte preglednico 2).

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji

Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija
Pogosti	limfopenija, trombocitopenija
Občasni	eozinofilija ^s
Neznana pogostnost	nevtropenija*
Bolezni imunskega sistema	
Zelo pogosti	reakcije, povezane z infundiranjem [#]
Občasni	preobčutljivost, preobčutljivost na zdravilo
Redki	anafilaktična reakcija, preobčutljivost tipa I, sarkoidoza*

Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti	hipotiroidizem*, hipertiroidizem*
Občasni	insuficienca nadledvične žleze*, avtoimunski tiroiditis*, tiroiditis*, avtoimunski hipotiroidizem
Redki	akutna adrenokortikalna insuficienca*, hipopituitarizem*
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšan apetit
Pogosti	hiponatriemija
Občasni	hiperglikemija*
Redki	sladkorna bolezen*, sladkorna bolezen tipa 1*
Bolezni živčevja	
Pogosti	glavobol, omotičnost, periferna nevropatija
Občasni	miastenija gravis*,†,ϕ, miastenični sindrom*,†,ϕ
Redki	Guillain-Barréjev sindrom*, Miller Fisherjev sindrom*
Očesne bolezni	
Redki	uveitis*
Srčne bolezni	
Redki	miokarditis*,ϕ
Žilne bolezni	
Pogosti	hipertenzija
Občasni	hipotenzija, pordevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	kašelj, dispneja
Pogosti	pnevmonitis*
Redki	intersticijska pljučna bolezen*
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	navzea, diareja, zaprtje, bruhanje, bolečine v trebuhu
Pogosti	suha usta
Občasni	ileus, kolitis*
Redki	pankreatitis*, avtoimunski kolitis*, enterokolitis*, avtoimunski pankreatitis*, enteritis*, proktitis*
Neznana pogostnost	gastritis*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	avtoimunski hepatitis*
Redki	akutna odpoved jeter*, odpoved jeter*, hepatitis*, hepatotoksičnost*
Neznana pogostnost	sklerozirajoči holangitis*
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	pruritus*, izpuščaj*, suha koža, makulopapularni izpuščaj*
Občasni	ekcem, dermatitis, pruritični izpuščaj*, psoriaza*, eritem*, eritematozni izpuščaj*, generalizirani izpuščaj*, makularni izpuščaj*, papularni izpuščaj*
Redki	multiformni eritem*, purpura*, vitiligo*, generalizirani pruritus*, eksfoliativni dermatitis*, pemfigoid*, psoriaziformni dermatitis*, izpuščaj zaradi zdravila*, lichen planus*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	bolečine v hrbtu, artralgijska
Pogosti	mialgija
Občasni	miozitis*,ϕ, revmatoidni artritis*
Redki	artritis*, poliartritis*, oligoartritis*, Sjogrenov sindrom*
Neznana pogostnost	revmatična polimialgija*
Bolezni sečil	
Občasni	ledvična odpoved*, nefritis*
Redki	tubulo-intersticijski nefritis*, neinfektivni cistitis*

Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, pireksija, periferni edem
Pogosti	astenija, mrzlica, gripi podobna bolezen
Redki	sindrom sistemskega vnetnega odziva*
Preiskave	
Zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase
Pogosti	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti gama glutamiltransferaze, zvišanje vrednosti amilaze
Občasni	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)*, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST)*, zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi*
Redki	zvišanje vrednosti transaminaz*, znižanje vrednosti prostega tiroksina*, zvišanje vrednosti ščitnico stimulirajočega hormona v krvi*

* Imunsko posredovani neželeni učinek na osnovi zdravniškega pregleda

§ Reakcijo so opazili le v študiji EMR100070-003 (Del B) glede na presečne podatke iz združene analize, zato je pogostnost ocenjena

Vključno s sindromom sproščanja citokinov z občasno pogostnostjo

† Neželeni učinki so se pojavili pri približno 4000 bolnikih, izpostavljenih avelumabu v monoterapiji izven združene analize

‡ Pojavijo se lahko hkrati (glejte poglavje 4.4)

Karcinom ledvičnih celic

Povzetek varnostnega profila

Varnost avelumaba v kombinaciji z aksitinibom so ocenili pri 489 bolnikih z napredovalim KLC, ki so v dveh kliničnih študijah dobivali avelumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna in aksitinib v odmerku 5 mg peroralno dvakrat na dan.

V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki driska (62,8 %), hipertenzija (49,3 %), utrujenost (42,9 %), navzea (33,5 %), disfonija (32,7 %), zmanjšan apetit (26,0 %), hipotiroidizem (25,2 %), kašelj (23,7 %), glavobol (21,3 %), dispneja (20,9 %) in artralgijska (20,9 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri 489 bolnikih z napredovalim KLC, zdravljenih v dveh kliničnih študijah, oziroma med uporabo po začetku trženja avelumaba v kombinaciji z aksitinibom, so predstavljeni v preglednici 3.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom

Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	pustulozni izpuščaj*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	anemija, trombocitopenija
Občasni	limfopenija, eozinofilija
Neznana pogostnost	nevtropenija*

Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	
Zelo pogosti	reakcije, povezane z infundiranjem [#]
Pogosti	preobčutljivost
Neznana pogostnost	sarkoidoza*
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti	hipotiroidizem*
Pogosti	hipertiroidizem*, insuficienca nadledvične žleze*, tiroiditis*
Občasni	avtoimunski tiroiditis*, vnetje hipofize*
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšan apetit
Pogosti	hiperglikemija*
Občasni	sladkorna bolezen*, sladkorna bolezen tipa 1*
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol, omotičnost
Pogosti	periferna nevropatija
Občasni	miastenija gravis*, miastenični sindrom*
Srčne bolezni	
Občasni	miokarditis*
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipertenzija
Pogosti	hipotenzija, pordevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	disfonija, kašelj, dispneja
Pogosti	pnevmonitis*
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	diareja, navzea, zaprtje, bruhanje, bolečine v trebuhu
Pogosti	suha usta, kolitis*
Občasni	avtoimunski kolitis*, avtoimunski pankreatitis*, enterokolitis*, ileus, nekrotizirajoči pankreatitis*
Neznana pogostnost	gastritis*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	nenormalno delovanje jeter*
Občasni	hepatitis*, hepatotoksičnost*, imunsko posredovani hepatitis*, motnja delovanja jeter*
Neznana pogostnost	sklerozirajoči holangitis*
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj*, pruritus*
Pogosti	pruritični izpuščaj*, makulopapularni izpuščaj*, generalizirani pruritus*, akneiformni dermatitis, eritem*, makularni izpuščaj*, papularni izpuščaj*, eritematozni izpuščaj*, dermatitis*, ekcem, generalizirani izpuščaj*
Občasni	izpuščaj zaradi zdravlila*, multiformni eritem*, psoriaza*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	artralgija, bolečine v hrbtu, mialgija
Občasni	artritis*
Neznana pogostnost	revmatična polimialgija*, Sjogrenov sindrom*
Bolezni sečil	
Pogosti	akutna okvara ledvic*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, mrzlica, astenija, pireksija
Pogosti	periferni edem, gripi podobna bolezen

Pogostnost	Neželeni učinki
Preiskave	
Zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)*, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST)*
Pogosti	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti amilaze, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti gama-glutamilttransferaze, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi*, znižanje vrednosti hormona, ki spodbuja delovanje ščitnice (TSH) v krvi*, zvišanje transaminaz*
Občasni	zvišanje vrednosti jetrnih testov*

* Imunsko posredovani neželeni učinek na osnovi zdravniškega pregleda

Vključno s sindromom sproščanja citokinov z neznano pogostnostjo

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki o imunsko posredovanih neželenih učinkih za avelumab v monoterapiji temeljijo na 2082 bolnikih, vključno s 1650 bolniki v študiji faze I EMR100070-001 s čvrstimi tumorji, 88 bolniki v študiji EMR100070-003 s KMC in 344 bolniki v študiji B9991001 z UK, za avelumab v kombinaciji z aksitinibom pa temeljijo na 489 bolnikih v študijah B9991002 in B9991003 s KLC (glejte poglavje 5.1).

Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Imunsko posredovani pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko posredovani pnevmonitis razvil pri 1,3 % (28/2082) bolnikov. Od teh je 1 (manj kot 0,1 %) bolnik umrl, 1 (manj kot 0,1 %) bolnik je imel imunsko posredovani pnevmonitis 4. stopnje, 6 (0,3 %) bolnikov pa 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovanega pnevmonitisa je bila 2,5 meseca (razpon: 3 dni do 13,8 mesecev). Mediana trajanja je bila 8,1 tednov (razpon: 4 dni do več kot 4,9 mesece).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,4 % (9/2082) bolnikov zaradi imunsko posredovanega pnevmonitisa. Vseh 28 bolnikov z imunsko posredovanim pnevmonitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih jih je bilo 21 (75 %) zdravljenih z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 9 dni (razpon: 1 dan do 2,3 mesece). Imunsko posredovani pnevmonitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 18 (64,3 %) bolnikih od 28.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko posredovani pnevmonitis razvil pri 0,6 % (3/489) bolnikov. Od teh noben bolnik ni imel imunsko posredovanega pnevmonitisa $\geq$ 3. stopnji.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovanega pnevmonitisa je bila 3,7 meseca (razpon: 2,7 meseca do 8,6 mesecev). Mediana trajanja je bila 2,6 meseca (razpon: 3,3 tedne do več kot 7,9 mesecev).

Pri nobenem bolniku imunsko posredovani pnevmonitis ni povzročil prekinitve uporabe avelumaba. Vsi 3 bolniki z imunsko posredovanim pnevmonitisom so bili zdravljeni z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 3,3 meseca (razpon: 3 tedni do 22,3 meseca). Imunsko posredovani pnevmonitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 2 (66,7 %) bolnikih od 3.

Imunsko posredovani hepatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko posredovani hepatitis razvil pri 1,0 % (21/2082) bolnikov. Od teh sta 2 (0,1 %) bolnika umrla, 16 (0,8 %) bolnikov pa je imelo imunsko posredovani hepatitis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovanega hepatitisa je bila 3,3 mesece (razpon: 9 dni do 14,8 mesecev). Mediana trajanja je bila 2,5 meseca (razpon: 1 dan do več kot 7,4 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,6 % (13/2082) bolnikov zaradi imunske posredovanega hepatitisa. Vseh 21 bolnikov z imunske posredovanim hepatitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih jih je bilo 20 (95,2 %) zdravljenih z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 17 dni (razpon: 1 dan do 4,1 meseca). Imunske posredovani hepatitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 12 (57,1 %) bolnikih od 21.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunske posredovani hepatitis razvil pri 6,3 % (31/489) bolnikov. Od teh je imelo 18 (3,7 %) bolnikov imunske posredovani hepatitis 3. stopnje, 3 (0,6 %) bolniki pa 4. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunske posredovanega hepatitisa je bila 2,3 meseca (razpon: 2,1 tedna do 14,5 mesecev). Mediana trajanja je bila 2,1 tedna (razpon: 2 dni do 8,9 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 4,7 % (23/489) bolnikov zaradi imunske posredovanega hepatitisa. Vseh 31 bolnikov z imunske posredovanim hepatitisom je bilo zdravljenih za hepatitis, vključno s 30 (96,8 %) bolniki, zdravljenimi s kortikosteroidi, in 1 bolnikom, zdravljenim z nesteroidnimi imunosupresivi. Osemindvajset (90,3 %) od 31 bolnikov je dobivalo visoke odmerke kortikosteroidov za mediano 2,4 tedna (razpon: 1 dan do 10,2 meseca). Imunske posredovani hepatitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 27 (87,1 %) bolnikih od 31.

Imunske posredovani kolitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunske posredovani kolitis razvil pri 1,5 % (31/2082) bolnikov. Od teh je imelo 10 (0,5 %) bolnikov imunske posredovani kolitis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunske posredovanega kolitisa je bila 2,0 meseca (razpon: 2 dni do 11,5 mesecev). Mediana trajanja je bila 5,9 tednov (razpon: 1 dan do več kot 14 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,5 % (11/2082) bolnikov zaradi imunske posredovanega kolitisa. Vseh 31 bolnikov z imunske posredovanim kolitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih jih je bilo 19 (61,3 %) zdravljenih z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 19 dni (razpon: 1 dan do 2,3 meseca). Imunske posredovani kolitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 22 (71 %) bolnikih od 31.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunske posredovani kolitis razvil pri 2,7 % (13/489) bolnikov. Od teh je imelo 9 (1,8 %) bolnikov imunske posredovani kolitis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunske posredovanega kolitisa je bila 5,1 meseca (razpon: 2,3 tedna do 14 mesecev). Mediana trajanja je bila 1,6 tedna (razpon: 1 dan do več kot 9 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,4 % (2/489) bolnikov zaradi imunske posredovanega kolitisa. Vseh 13 bolnikov z imunske posredovanim kolitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi in 12 (92,3 %) od 13 bolnikov je dobivalo velike odmerke kortikosteroidov za mediano 2,3 tedna (razpon: 5 dni do 4,6 meseca). Imunske posredovani kolitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 10 (76,9 %) bolnikih od 13.

Imunske posredovani pankreatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunske posredovani pankreatitis razvil pri manj kot 1 % (1/4000) bolnikov v vseh kliničnih študijah pri različnih tipih tumorjev in pri 0,6 % (3/489) bolnikov, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, vključno z 2 (0,4 %) bolnikoma s smrtnim izidom.

Imunsko posredovani miokarditis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko posredovani miokarditis razvil pri manj kot 1 % (5/4000) bolnikov v vseh kliničnih študijah pri različnih tipih tumorjev in pri 0,6 % (3/489) bolnikov, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, vključno z 2 (0,4 %) bolnikoma s smrtnim izidom.

Imunsko posredovane endokrinopatije

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, so se pri 6,7 % (140/2082) bolnikov razvile imunsko posredovane motnje delovanja ščitnice, vključno s 127 (6,1 %) bolniki s hipotiroidizmom, 23 (1,1 %) s hipertiroidizmom in 7 (0,3 %) s tiroiditisom. Od teh so imeli 4 (0,2 %) bolniki imunsko posredovane motnje delovanja ščitnice 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovanih motenj delovanja ščitnice je bila 2,8 meseca (razpon: 2 tedna do 12,8 mesecev). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 3 dni do več kot 27,6 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (4/2082) bolnikov zaradi imunsko posredovanih motenj delovanja ščitnice. Motnje delovanja ščitnice so po presečnih podatkih izzvenele pri 14 (10 %) bolnikih od 140.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, so se pri 24,7 % (121/489) bolnikov razvile imunsko posredovane motnje delovanja ščitnice, vključno s 111 (22,7 %) bolniki s hipotiroidizmom, 17 (3,5 %) s hipertiroidizmom in 7 (1,4 %) s tiroiditisom. Od teh sta imela 2 (0,4 %) bolnika imunsko posredovane motnje delovanja ščitnice 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovanih motenj delovanja ščitnice je bila 2,8 meseca (razpon: 3,6 tedna do 19,3 meseca). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 8 dni do več kot 23,9 meseca).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (1/489) bolnikov zaradi imunsko posredovanih motenj delovanja ščitnice. Motnje delovanja ščitnice so po presečnih podatkih izzvenele pri 15 (12,4 %) bolnikih od 121.

Insuficienca nadledvične žleze

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko posredovana insuficienca nadledvične žleze razvila pri 0,5 % (11/2082) bolnikov. Od teh je imel 1 (manj kot 0,1 %) bolnik imunsko posredovano insuficienco nadledvične žleze 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovane insuficiencie nadledvične žleze je bila 3,3 mesece (razpon: 1 dan do 7,6 mesecev). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 2 dni do več kot 10,4 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,1 % (2/2082) bolnikov zaradi imunsko posredovane insuficiencie nadledvične žleze. Vseh 11 bolnikov z imunsko posredovano insuficienco nadledvične žleze je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih je bilo 5 (45,5 %) zdravljenih z velikimi odmerki sistemskih kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali enakovrednega zdravila) za mediano 2 dni (razpon: 1 dan do 24 dni). Insuficienca nadledvične žleze je po presečnih podatkih izzvenela pri 3 (27,3 %) bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko posredovana insuficienca nadledvične žleze razvila pri 1,8 % (9/489) bolnikov. Od teh sta imela 2 (0,4 %) bolnika imunsko posredovano insuficienco nadledvične žleze 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovane insuficiencie nadledvične žleze je bila 5,5 meseca (razpon: 3,6 tedna do 8,7 meseca). Mediana trajanja je bila 2,8 meseca (razpon: 3 dni do več kot 15,5 meseca).

Pri nobenem bolniku imunsko posredovana insuficienca nadledvične žleze ni povzročila prekinitve uporabe avelumaba. Osem (88,9 %) bolnikov z imunsko posredovano insuficienco nadledvične žleze je bilo zdravljenih s kortikosteroidi in 2 (25 %) od 8 bolnikov sta prejela velike odmerke kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali enakovrednega zdravila) za mediano 8 dni (razpon: 5 dni do 11 dni). Insuficienca nadledvične žleze je po presečnih podatkih izzvenela pri 4 (44,4 %) bolnikih od 9.

Sladkorna bolezen tipa 1:

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je sladkorna bolezen tipa 1 brez alternativne etiologije pojavila pri 0,2 % (5/2082) bolnikov. Pri vseh 5 bolnikih se je pojavila sladkorna bolezen tipa 1 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa sladkorne bolezni tipa 1 je bila 3,3 mesece (razpon: 1 dan do 18,7 mesecev). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 14 dni do več kot 4,8 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,1 % (2/2082) bolnikov zaradi sladkorne bolezni tipa 1. Sladkorna bolezen tipa I je po presečnih podatkih izzvenela pri 2 (40 %) bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je sladkorna bolezen tipa 1 brez alternativne etiologije pojavila pri 1,0 % (5/489) bolnikov. Od teh je imel 1 (0,2 %) bolnik sladkorno bolezen tipa 1 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa sladkorne bolezni tipa 1 je bila 1,9 meseca (razpon: 1,1 meseca do 7,3 meseca).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (1/489) bolnikov zaradi sladkorne bolezni tipa 1. Vseh 5 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 je bilo zdravljenih z inzulinom. Sladkorna bolezen tipa I po presečnih podatkih ni izzvenela pri nobenem od bolnikov.

Imunsko posredovani nefritis in motnje delovanja ledvic

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko posredovani nefritis pojavil pri 0,3 % (7/2082) bolnikov. Pri 1 (manj kot 0,1 %) bolniku se je pojavil imunsko posredovani nefritis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovanega nefritisa je bila 2,4 meseca (razpon: 7,1 tednov do 21,9 mesecev). Mediana trajanja je bila 6,1 mesecev (razpon: 9 dni do 6,1 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (4/2082) bolnikov zaradi imunsko posredovanega nefritisa. Vseh 7 bolnikov z imunsko posredovanim nefritisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi. 6 (85,7 %) od teh 7 bolnikov z imunsko posredovanim nefritisom je bilo zdravljenih z visokimi odmerki kortikosteroidov za mediano 2,5 tedna (razpon: 6 dni do 2,8 meseca). Imunsko posredovani nefritis je po presečnih podatkih izzvenel pri 4 (57,1 %) bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko posredovani nefritis pojavil pri 0,4 % (2/489) bolnikov. Od teh sta imela 2 (0,4 %) bolnika imunsko posredovani nefritis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko posredovanega nefritisa je bila 1,2 meseca (razpon: 2,9 tedna do 1,8 meseca). Mediana trajanja je bila 1,3 tedna (razpon: več kot 4 dni do 1,3 tedna).

Pri nobenem bolniku imunsko posredovani nefritis ni povzročil prekinitve uporabe avelumaba. Oba bolnika z imunsko posredovanim nefritisom sta bila zdravljeni z visokimi odmerki kortikosteroidov za mediano 1,1 tedna (razpon: 3 dni do 1,9 tedna). Imunsko posredovani nefritis je po presečnih podatkih izzvenel pri 1 (50 %) bolniku od 2.

Hepatotoksičnost (v kombinaciji z aksitinibom)

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, so poročali o zvišanju ALT 3. stopnje in 4. stopnje pri 9 % bolnikov in zvišanju AST 3. stopnje in 4. stopnje pri 7 % bolnikov.

Pri bolnikih z ALT $\geq$ 3-kratnik ULN (2.-4. stopnje, n = 82) se je ALT zmanjšal na 0.-1. stopnjo pri 92 %.

Med 73 bolniki, pri katerih so ponovno uvedli avelumab (59 %) ali aksitinib (85 %) v monoterapiji ali zdravljenje z obema (55 %), se pri 66 % ALT $\geq$ 3-kratniku ULN ni ponovno pojavil.

Učinki skupine zaviralcev imunskih kontrolnih točk

Med zdravljenjem z drugimi zaviralci imunskih kontrolnih točk so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem z avelumabom: eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju s 5 % do 10 % nad priporočenim odmerkom avelumaba so poročali pri treh bolnikih. Bolniki niso imeli simptomov in jih ni bilo treba zdraviti zaradi prevelikega odmerka. Zdravljenje z avelumabom so lahko nadaljevali.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov. Zdravljenje je usmerjeno k obravnavi simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, zaviralci PD-1/PDL-1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1), oznaka ATC: L01FF04.

Mehanizem delovanja

Avelumab je humano imunoglobulinsko monoklonsko protitelo G1 (IgG1), usmerjeno proti ligandu programirane celične smrti 1 (PD-L1). Avelumab veže PD-L1 in blokira medsebojno delovanje med PD-L1 in receptorji programirane smrti 1 (PD-1) in B7.1. To prekine supresivne učinke PD-L1 na citotoksične celice T CD8⁺, kar povzroči obnovo antitumorskega odziva celic T. Pokazalo se je, da avelumab inducira tudi z naravnimi celicami ubijalkami posredovano tumorsko citolizo z mehanizmom citotoksičnosti, posredovane s protitelesi (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Klinična učinkovitost in varnost

Karcinom Merkllovih celic (študija EMR100070-003)

Učinkovitost in varnost avelumaba je bila raziskana v multicentrični študiji z enim krakom v dveh delih EMR100070-003. Del A je bil izveden pri bolnikih s histološko potrjenim metastatskim KMC z napredovalo boleznijo ali po kemoterapiji zaradi bolezni z oddaljenimi zasevki s pričakovano življenjsko dobo več kot 3 mesece. Del B je vključeval bolnike s histološko potrjenim metastatskim KMC, ki predhodno niso bili zdravljeni s sistemskim zdravilom za metastatsko bolezen.

Izključeni so bili bolniki z anamnezo ali z aktivnimi zasevki v osrednjem živčnem sistemu (OŽS); aktivno ali preteklo avtoimunsko boleznijo; drugimi preteklimi malignimi boleznimi v zadnjih 5 letih; presaditvijo organa; stanji, zaradi katerih je potrebna terapevtska supresija imunskega odziva, ali aktivno okužbo z virusom HIV, hepatitisom B ali C.

Bolniki so avelumab prejeli v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Z zdravljenjem so lahko nadaljevali bolniki z radiološko potrjenim napredovanjem bolezni, ki ni bilo povezano s pomembnim kliničnim poslabšanjem, opredeljenim z odsotnostjo novih simptomov ali poslabšanjem simptomov, ohranitvijo statusa zmogljivosti dlje kot dva tedna in odsotnostjo potrebe po rešilnem zdravljenju.

Tumorski odziv je vsakih 6 tednov ocenil neodvisni odbor za pregled izidov učinkovitosti (IERC, *Independent Endpoint Review Committee*) po merilih za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), v1.1.

Študija 003 dela A – predhodno zdravljeni bolniki

Za glavno merilo izida učinkovitosti je bil potrjen najboljši celokupni odziv, medtem ko so bila sekundarna merila učinkovitosti trajanje odziva, preživetje brez napredovanja in celokupno preživetje (OS, overall survival).

Analizo učinkovitosti so izvedli pri vseh 88 bolnikih po najmanj 36-mesečnem spremljanju. Bolniki so prejeli mediano 7 odmerkov avelumaba (razpon: 1 odmerek do 95 odmerkov). Mediana trajanja zdravljenja je bila 17 tednov (razpon: 2 tedna do 208 tednov).

Od 88 bolnikov jih je bilo 65 (74 %) moških, mediana starosti je bila 73 let (razpon 33 let do 88 let), 81 (92 %) bolnikov je bilo belcev in 49 (56 %) bolnikov oz. 39 (44 %) bolnikov je imelo status zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 oz. 1.

Skupaj je 52 (59 %) bolnikov imelo 1 predhodno onkološko zdravljenje KMC, 26 (30 %) bolnikov 2 predhodni zdravljenji in 10 (11 %) bolnikov 3 ali več predhodnih zdravljenj. Sedemindeset (53 %) bolnikov je imelo visceralne zasevke.

V preglednici 4 so povzeti izidi učinkovitosti pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke avelumaba, za študijo EMR100070-003, del A, z najkrajšim spremljanjem 36 mesecev. Celokupno preživetje je bilo ocenjeno v analizi z najkrajšim spremljanjem 44 mesecev. Mediana celokupnega preživetja je bila 12,6 meseca (95 % IZ 7,5; 17,1).

Preglednica 4: Odziv na avelumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del A)*

Izidi učinkovitosti (del A) (po RECIST v1.1, IERC)	Rezultati (n = 88)
Stopnja objektivnega odziva (ORR) Stopnja odziva, popolni odziv + delni odziv** n (%) (95 % IZ)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Potrjen najboljši celokupni odziv (BOR) Popoln odziv** n (%) (CR) Delni odziv ** n (%) (PR)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Trajanje odgovora^a (DOR) Mediana, meseci (95 % IZ) Najmanj, največ (meseci) ≥ 6 mesecev po K-M (95 % IZ) ≥ 12 mesecev po K-M (95 % IZ) ≥ 24 mesecev po K-M (95 % IZ) ≥ 36 mesecev po K-M (95 % IZ)	40,5 (18, ni mogoče oceniti) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73)
Preživetje brez napredovanja (PFS) Mediana PFS, meseci (95 % IZ) 6-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ) 12-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ) 24-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ) 36-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32)

IZ: interval zaupanja; RECIST: merila za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: neodvisni odbor za pregled izidov učinkovitosti (Independent Endpoint Review Committee); ORR (Objective Response Rate); BOR (Best Overall Response); CR (Complete Response); PR (Partial Response); DOR (Duration of Response); PFS (Progression Free Survival); K-M: Kaplan-Meier; +označuje cenzorirano vrednost

* Podatki o učinkovitosti z najkrajšim spremljanjem 36 mesecev (datum zbiranja presečnih podatkov 14. september 2018)

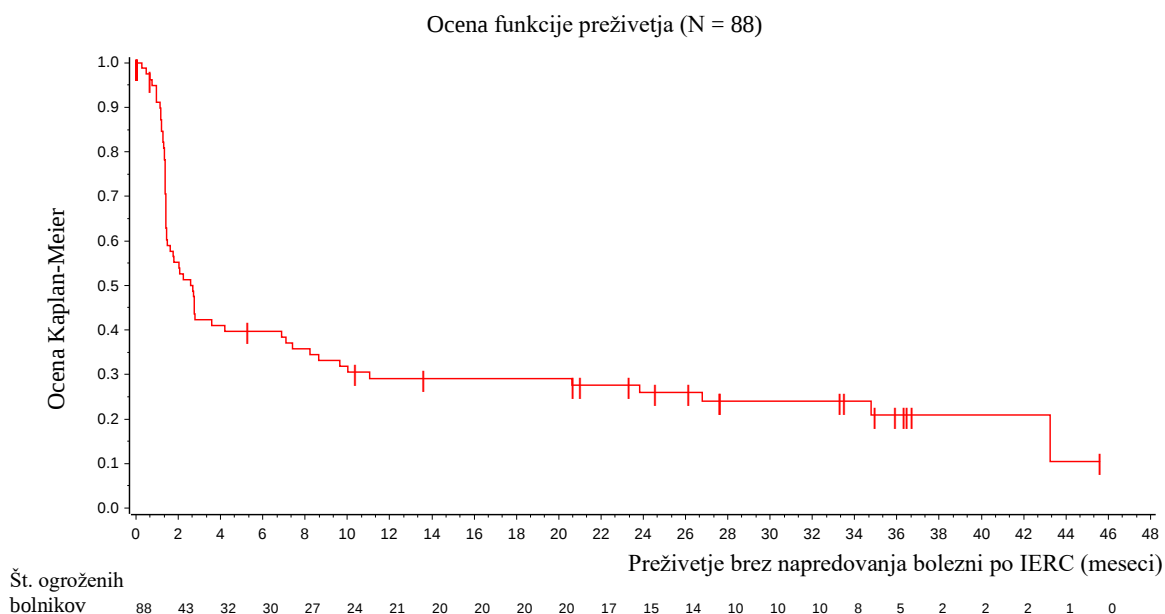
** Popoln odgovor ali delni odgovor so potrdili pri naslednjem ocenjevanju tumorja

^a Na podlagi števila bolnikov s potrjenim odgovorom (popolnim ali delnim)

Mediana časa do odziva je bila 6 tednov (razpon: 6 tednov do 36 tednov) po prvem odmerku avelumaba. Pri dvaindvajsetih od 29 (76 %) bolnikov z odzivom se je odziv pojavil v 7 tednih po prvem odmerku avelumaba.

Ocena preživetja brez napredovanja bolezni po metodi Kaplan-Meier je za 88 bolnikov (del A) z metastatskim KMC predstavljena na sliki 1.

Slika 1: Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier brez napredovanja bolezni po RECIST v1.1, IERC (del A, najkrajše spremljanje 36 mesecev)



V tumorskih vzorcih so izraženost PD-L1 v tumorskih celicah in prisotnost poliomavirusa Merklovih celic (MCV) ocenili z raziskovalnim imunohistokemičnim testom (IHC). Preglednica 5 povzema objektivne stopnje odziva po izraženosti PD-L1 in statusu prisotnosti MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del A).

Preglednica 5: Stopnje objektivnega odziva glede na izraženost PD-L1 in status prisotnosti tumorja MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del A)

	Avelumab ORR (95 % IZ)*
Izraženost PD-L1 ob prekinitvi ≥ 1 %	N = 74 ^a
Pozitivna (n = 58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negativna (n = 16)	18,8 % (4,0; 45,6)
Status prisotnosti MCV v tumorju po IHC	N = 77 ^b
Pozitiven (n = 46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negativen (n = 31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: imunohistokemija; MCV: poliomavirus Merklovih celic; ORR: stopnja objektivnega odziva

* ORR (datum zbiranja presečnih podatkov 14. september 2018)

^a Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za PD-L1

^b Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za MCV z imunohistokemijo (IHC)

Študija 003 del B – bolniki, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja pri metastatski bolezni
Glavno merilo izida učinkovitosti je bil trajen odziv, opredeljen kot objektivni odziv (popolni odziv (CR) ali delni odziv (PR)) s trajanjem najmanj 6 mesecev; sekundarna merila učinkovitosti pa so vključevala najboljši celokupni odziv, trajanje odziva, PFS in celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*).

Primarna analiza za del B je vključevala 116 bolnikov, ki so prejeli najmanj en odmerek avelumaba z najmanj 15-mesečnim spremljanjem v času zbiranja presečnih podatkov (datum zbiranja presečnih podatkov 02. maj 2019).

Od 116 bolnikov je bilo 81 (70 %) moških, mediana starosti je bila 74 let (razpon: od 41 do 93 let), 75 (65 %) je bilo belcev in 72 (62 %) je imelo status zmogljivosti po ECOG 0, 44 (38 %) pa je imelo status zmogljivosti po ECOG 1.

V preglednici 6 so povzete primarne analize izidov učinkovitosti, vključno z ocenjenimi 24-mesečnimi stopnjami trajanja odziva in PFS po Kaplan-Meierju pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke avelumaba, za študijo EMR100070-003, del B.

Preglednica 6: Primarna analiza odziva na avelumab 10 mg/kg vsaka 2 tedna pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del B)*

Izidi učinkovitosti (del B) (po RECIST v1.1, IERC)	Rezultati (N = 116)
Trajni odziv ≥ 6 mesecev (95 % IZ)	30,2 % (22,0; 39,4)
Stopnja objektivnega odziva (ORR) Stopnja odziva, CR + PR** n (%) (95 % IZ)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Potrjen najboljši celokupni odziv (BOR) Popolni odziv (CR)** n (%) Delni odziv (PR)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
Trajanje odziva (DOR)^a Mediana, meseci (95 % IZ) Najmanj, največ (meseči) ≥ 3 mesece po K-M, (95 % IZ) ≥ 6 mesecev po K-M, (95 % IZ) ≥ 12 mesecev po K-M, (95 % IZ) ≥ 18 mesecev po K-M, (95 % IZ) ≥ 24 mesecev po K-M, (95 % IZ)	18,2 (11,3; ni mogoče oceniti) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63)
Preživetje brez napredovanja (PFS) Mediana PFS, meseci (95 % IZ) 3-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ) 6-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ) 12-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ) 24-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ)	4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 31 % (23; 40) 20 % (12; 30)

IZ: interval zaupanja; RECIST: merila za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: neodvisni odbor za pregled izidov učinkovitosti (Independent Endpoint Review Committee); K-M: Kaplan-Meier

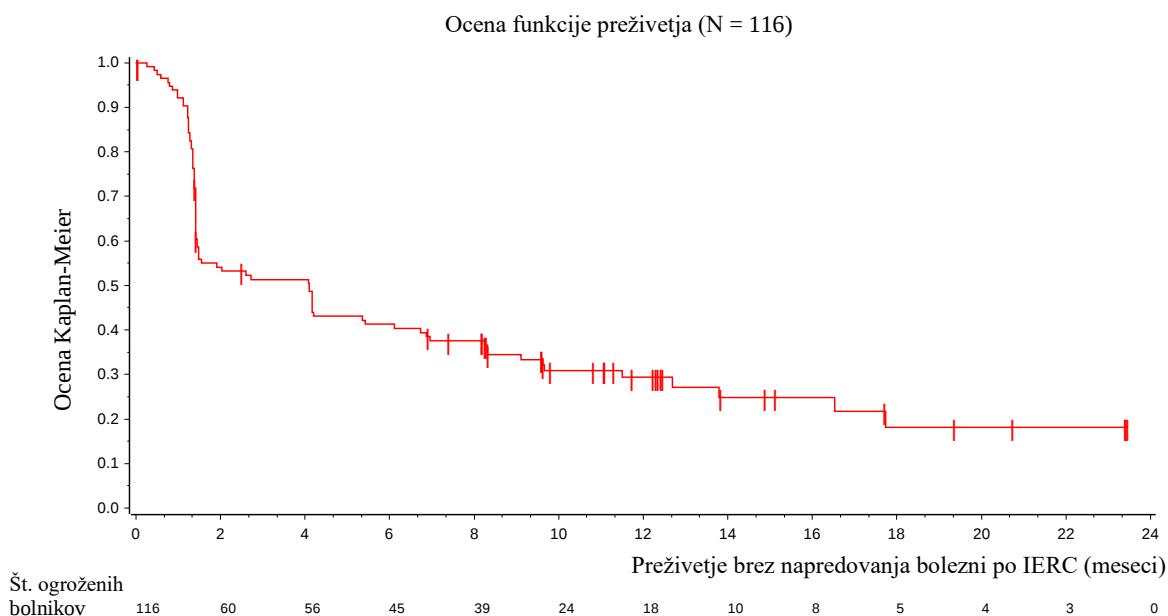
* Podatki o učinkovitosti z najkrajšim spremljanjem 15 mesecev (datum zbiranja presečnih podatkov 02. maj 2019).

** Popolni odziv ali delni odziv so potrdili pri naslednjem ocenjevanju tumorja

^a Na podlagi števila bolnikov s potrjenim odzivom (CR ali PR)

Slika 2 predstavlja Kaplan-Meierjevo oceno PFS primarne analize za 116 bolnikov, vključenih v del B, z najkrajšim spremljanjem 15 mesecev.

Slika 2: Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier brez napredovanja bolezni po RECIST v1.1, IERC (del B, N = 116)



V tumorskih vzorcih so izraženost PD-L1 v tumorskih celicah in prisotnost MCV ocenili z raziskovalnim IHC testom. Preglednica 7 povzema objektivne stopnje odziva po izraženosti PD-L1 in statusu prisotnosti MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del B).

Preglednica 7: Stopnje objektivnega odziva glede na izraženost PD-L1 in status prisotnosti tumorja MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del B)

	Avelumab ORR (95 % IZ)*
Izraženost PD-L1 ob prekinitvi ≥ 1 %	N = 108 ^a
Pozitivna (n = 21)	61,9 % (38,4; 81,9)
Negativna (n = 87)	33,3 % (23,6; 44,3)
Status prisotnosti MCV v tumorju po IHC	N = 107 ^b
Pozitiven (n = 70)	34,3 % (23,3; 46,6)
Negativen (n = 37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: imunohistokemija; MCV: poliomavirus Merklvih celic; ORR: stopnja objektivnega odziva

* ORR (datum zbiranja presečnih podatkov 02. maj 2019)

^a Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za PD-L1

^b Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za MCV z IHC

Lokalno napredovali ali metastatski urotelijski karcinom (študija B9991001)

Učinkovitost in varnost avelumaba sta bili prikazani v študiji B9991001, randomizirani, multicentrični, odprti študiji, ki so jo izvedli pri 700 bolnikih z neresektibilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, pri katerih bolezen ni napredovala po prejemu 4–6 ciklov induksijske kemoterapije na osnovi platine kot prve linije zdravljenja. Bolniki z avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, zaradi katerega je bila potrebna terapevtska supresija imunskega odziva, so bili izključeni.

Randomizacija je bila stratificirana glede na najboljši odziv na kemoterapijo (CR/PR v primerjavi s stabilno boleznijo [SD (*stable disease*)] in mesto metastaze (visceralne v primerjavi z nevisceralnimi) ob začetku induksijske kemoterapije prve linije zdravljenja. Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) za prejemanje bodisi avelumaba 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije vsaka 2 tedna v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (BSC, *best supportive care*) ali samo za prejemanje BSC.

Dajanje avelumaba se je lahko nadaljevalo tudi po napredovanju bolezni, opredeljenem v merilih za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), v1.1., in ocenjenem s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR, *Blinded Independent Central Review*), če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec ugotovil, da ima od zdravljenja klinično korist. Oceno tumorskega statusa so opravili na začetku, 8 tednov po randomizaciji, nato na vsakih 8 tednov do 12 mesecev po randomizaciji, pozneje pa na vsakih 12 tednov do potrjenega napredovanja bolezni, dokumentiranega z BICR z uporabo kriterijev RECIST v.1.1.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile na splošno dobro uravnotežene med krakom, ki je prejel avelumab v kombinaciji z BSC, in krakom, ki je prejel samo BSC. Izhodiščne značilnosti so bile mediana starost 69 let (razpon: 32 do 90), 66 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 77 % je bilo moških, 67 % je bilo belcev, status zmogljivosti po ECOG pa je bil za oba kraka 0 (61 %) ali 1 (39 %).

Za indukcijsko kemoterapijo prve linije je 56 % bolnikov prejelo cisplatin v kombinaciji z gemcitabinom, 38 % bolnikov je prejelo karboplatin v kombinaciji z gemcitabinom, 6 % bolnikov pa je prejelo cisplatin v kombinaciji z gemcitabinom in karboplatin v kombinaciji z gemcitabinom (to pomeni, da so ti bolniki prejeli enega ali več ciklov posamezne kombinacije). Najboljši odziv na indukcijsko kemoterapijo prve linije je bil CR ali PR (72 %) oz. SD (28 %). Mesta metastaz pred kemoterapijo so bila visceralna (55 %) ali nevisceralna (45 %). Enainpetdeset odstotkov bolnikov je imelo tumorje s pozitivnim PD-L1. Šest odstotkov bolnikov v kraku, ki je prejel avelumab v kombinaciji z BSC, in 44 % bolnikov v kraku, ki je prejel samo BSC, je po koncu zdravljenja prejelo dodaten zaviralec PD-1/PD-L1.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS) pri vseh randomiziranih bolnikih in pri bolnikih s tumorji s pozitivnim PD-L1. Dodatno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) na osnovi ocene BICR z uporabo meril RECIST v1.1. Izidi učinkovitosti so bili merjeni od časa randomizacije po 4 do 6 ciklov indukcijske kemoterapije na osnovi platine.

Status PD-L1 tumorja je bil ocenjen s pomočjo testa Ventana PD-L1 (SP263). Pozitivnost PD-L1 je bila opredeljena kot izpolnjevanje ≥ 25 % obarvanih tumorskih celic za PD-L1; ≥ 25 % obarvanih imunskih celic za PD-L1, če je > 1 % območja tumorja vseboval imunske celice; ali 100 % obarvanih imunskih celic za PD-L1, če je $= 1$ % območja tumorja vseboval imunske celice.

V vnaprej specificirani vmesni analizi (presečni datum 21. oktober 2019) je študija B9991001 izpolnila svoj primarni opazovani dogodek za OS v obeh soprimarnih populacijah: pri vseh randomiziranih bolnikih z medianim OS 21,4 meseca (95-% IZ: 18,9; 26,1; razmerje tveganja (HR) (0,69; 95-% IZ: 0,556; 0,863) v kraku z avelumabom plus BSC in z medianim OS 14,3 meseca (95-% IZ: 12,9; 17,8) v kraku s samo BSC. Za bolnike s tumorji s pozitivnim PD-L1 mediano OS ni bilo doseženo (95-% IZ: 20,3; ni bilo doseženo; HR 0,56; 95-%, IZ: 0,404; 0,787) v kraku avelumab plus BSC in mediano OS v kraku s samo BSC je bilo 17,1 meseca (95-% IZ: 13,5; 23,7). Posodobljeni rezultati OS s presečnim datumom 19. januarja 2020 in podatki za PFS s presečnim datumom 21. oktober 2019 so predstavljeni spodaj v preglednici 8 ter na sliki 3 in sliki 4.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti glede na izraženost PD-L1 v študiji B9991001

Izidi učinkovitosti	Avelumab v kombinaciji z BSC (N = 350)	BSC (N = 350)	Avelumab v kombinaciji z BSC (N = 189)	BSC (N = 169)	Avelumab v kombinaciji z BSC (N = 139)	BSC (N = 131)
	Vsi randomizirani bolniki		Tumorji s pozitivnim PD-L1		Tumorji z negativnim PD-L1 ^c	
Celokupno preživetje (OS) ^a						
Dogodki (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana v mesecih	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(95 % IZ)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Razmerje ogroženosti	0,70		0,60		0,83	
(95 % IZ)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
2-stranska vrednost p ^d	0,0008		0,0019		-	
Preživetje brez napredovanja (PFS) ^{b, e, f}						
Dogodki (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana v mesecih	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95 % IZ)	(3,5, 5,5)	(1,9, 2,7)	(3,7, 7,4)	(1,9, 3,5)	(2,0, 3,7)	(1,9, 2,1)
Razmerje ogroženosti	0,62		0,56		0,63	
(95 % IZ)	(0,519, 0,751)		(0,431, 0,728)		(0,474, 0,847)	
2-stranska vrednost p ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

IZ: interval zaupanja; K-M: Kaplan-Meier, NE: ni mogoče oceniti

Opomba: 72 bolnikov (22 bolnikov v kraku, zdravljenem z avelumabom v kombinaciji z BSC, in 50 bolnikov v kraku, zdravljenem samo z BSC) je imelo tumor z neznanim statusom PD-L1

^a Presečni datum za OS je bil 19. januarja 2020

^b Presečni datum za PFS je bil 21. oktober 2019

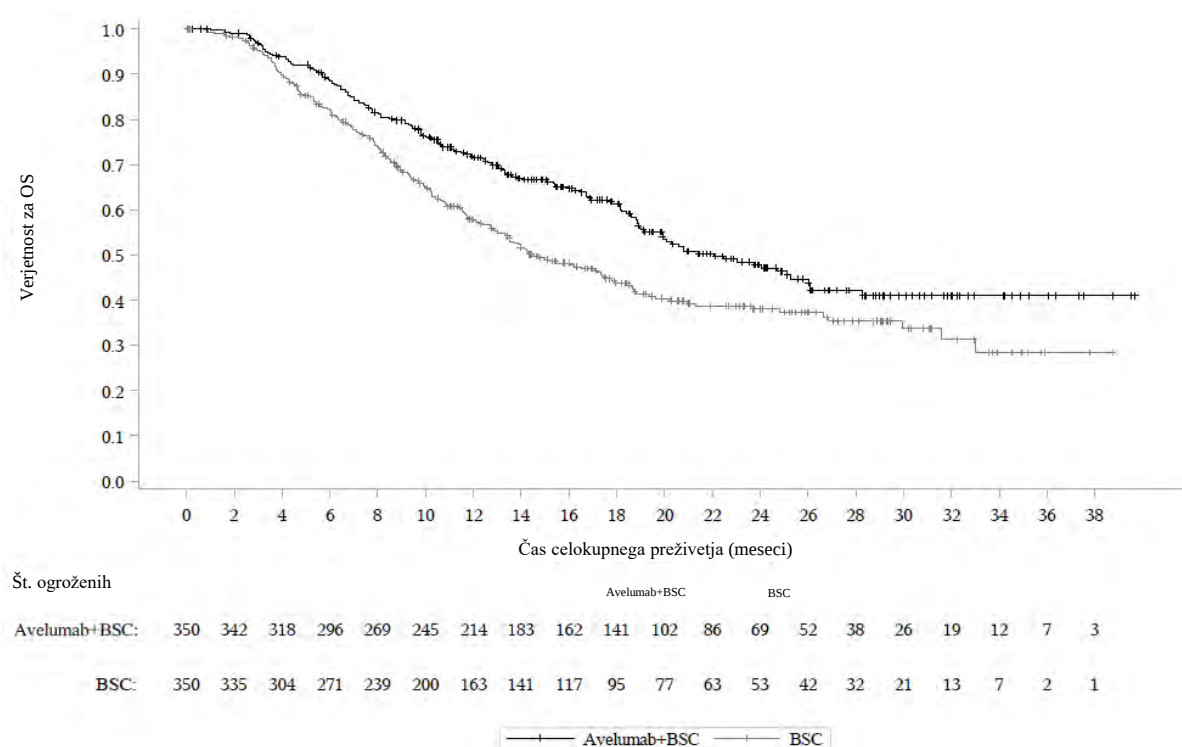
^c Analize populacije z negativnim PD-L1 so bile raziskovalne in ni bil izveden noben uradni preizkus

^d Vrednost p na osnovi log-rank stratifikacije

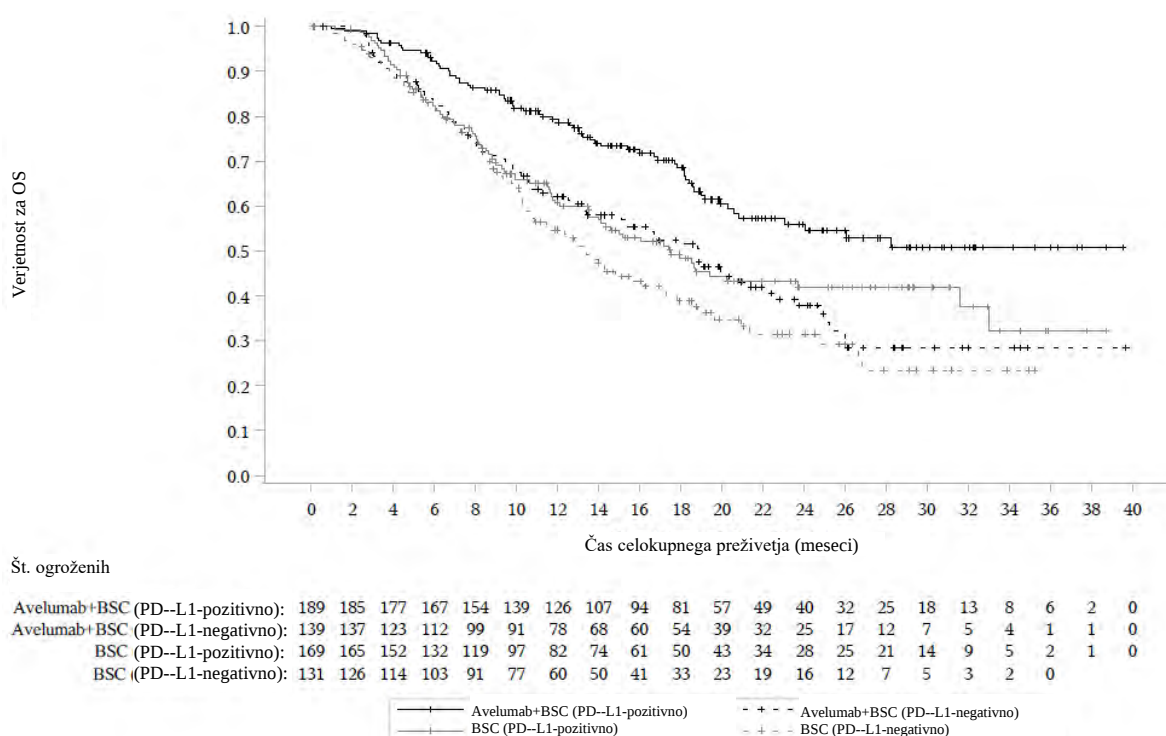
^e Na osnovi ocene BICR z uporabo meril RECIST v1.1

^f Razlogi za krnjenje podatkov za PFS si sledijo hierarhično v zaporednem vrstnem redu: brez ustrezne začetne ocene, začetek novega onkološkega zdravljenja, dogodek po 2 ali več manjkajočih ocenah, umik privolitve, izgubljeni za spremljanje, brez ustrezne ocene tumorja po začetku, nadaljevanje v študiji brez dogodka

Slika 3: Ocena po metodi Kaplan-Meier za celokupno preživetje (OS) glede na izraženost PD-L1 (presečni datum 19. januarja 2020) – celotni nabor za analizo

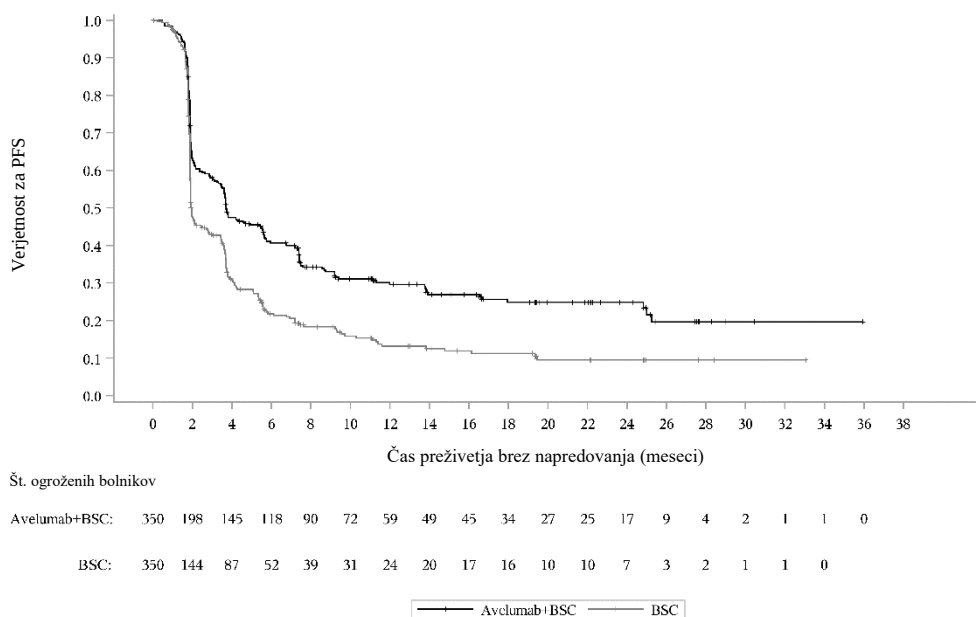


(A): Vsi randomizirani bolniki

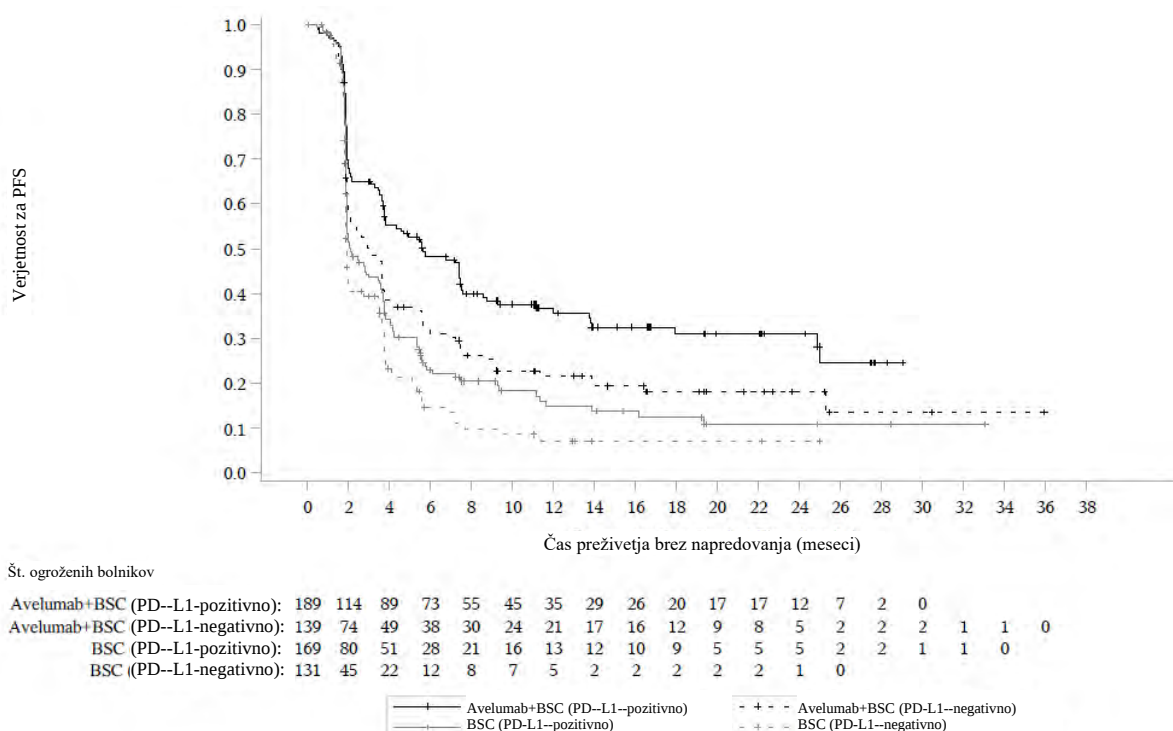


(B): Bolniki glede na izraženost PD-L1

Slika 4: Ocena po metodi Kaplan-Meier za preživetje brez napredovanja (PFS) glede na izraženos PD-L1 na osnovi ocene BICR (RECIST v1.1) (presečni datum 21. oktober 2019) – celoten nabor za analizo



(A): Vsi randomizirani bolniki



(B): Bolniki glede na izraženos PD-L1

Karcinom ledvičnih celic (študija B9991003)

Učinkovitost in varnost avelumaba v kombinaciji z aksitinibom sta bili prikazani v študij B9991003, randomizirani, multicentrični, odprti študiji avelumaba v kombinaciji z aksitinibom pri 886 bolnikih z nezdravljenim napredovalnim ali metastatskim KLC s svetlocelično komponento.

Bolniki so bili vključeni neodvisno od prognostičnih skupin tveganja ali izraženosti PD-L1 tumorja in so morali imeti najmanj eno merljivo lezijo po merilih za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), različica 1.1, ki predhodno ni bila obsevana. Bolniki s predhodnim sistemskim zdravljenjem napredovalega ali metastatskega KLC, predhodnim sistemskim imunskim zdravljenjem z IL-2, IFN- α , anti-PD-1, anti-PD-L1, ali anti-CTLA-4 protitelesi ali z aktivnimi možganskimi metastazami, aktivno avtoimunsko boleznijo, ki bi se pri zdravljenju z imunostimulatorji lahko poslabšala, drugimi malignimi obolenji v zadnjih 5 letih, transplantacijo organa niso bili primerni.

Randomizacija je bila stratificirana skladno s statusom zmogljivosti (PS, *Performance Status*) po Vzhodni kooperativni onkološki skupini (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 proti 1) in regiji (Združene države Amerike v primerjavi s Kanado/Zahodno Evropo v primerjavi z ostalim svetom). Bolniki so bili randomizirani (1:1) v enega od naslednjih krakov zdravljenja:

- Avelumab 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije vsaka 2 tedna v kombinaciji z aksitinibom v odmerku 5 mg dvakrat na dan peroralno (n = 442). Bolniki, ki so aksitinib v odmerku 5 mg dvakrat na dan prenašali 2 zaporedna tedna brez neželenih učinkov 2. stopnje ali višje stopnje, pogojenih z aksitinibom, so lahko odmerek povečali na 7 mg in nato postopoma na 10 mg dvakrat na dan. Za obvladovanje toksičnosti so jemanje aksitiniba lahko prekinili ali odmerek zmanjšali na 3 mg dvakrat na dan in kasneje na 2 mg dvakrat na dan.
- Sunitinib 50 mg enkrat na dan peroralno 4 tedne, katerim sledita 2 tedna brez zdravlila (n = 444) do radiološkega ali kliničnega napredovanja ali nesprejemljive toksičnosti.

Zdravljenje z avelumabom in aksitinibom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, opredeljenega v RECIST v1.1 in ocenjenega s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR, *Blinded Independent Central Review*), ali nesprejemljive toksičnosti. Dajanje avelumaba in aksitiniba je bilo dovoljeno po napredovanju bolezni, opredeljenem v RECIST, na podlagi preiskovalčeve ocene koristi in tveganja za bolnika in njegovega kliničnega stanja, vključno s statusom zmogljivosti, kliničnimi simptomi, neželenimi dogodki in laboratorijskimi podatki. Večina (n = 160, 71,4 %) bolnikov z napredovalo boleznijo je po napredovanju nadaljevala zdravljenje z obema zdraviloma. Oceno tumorskega statusa so opravili na začetku, po randomizaciji v 6. tednu, nato na vsakih 6 tednov še do 18 mesecev po randomizaciji, pozneje pa na vsakih 12 tednov do potrjenega napredovanja bolezni, dokumentiranega z BICR.

Primarni izidi učinkovitosti so bili stopnja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), kot je bilo ocenjeno z BICR z uporabo RECIST v1.1 in celokupnega preživetja (OS, *overall survival*) v zdravljenju prve linije pri bolnikih z napredovalim KLC, ki imajo tumorje s pozitivnim PD-L1 (raven izraženosti PD-L1 ≥ 1 %). Ključni sekundarni izidi PFS so temeljili na oceni BICR z uporabo kriterijev RECIST v1.1 in OS neodvisno od izraženosti PD-L1. Status PD-L1 so ocenili z imunohistokemičnim testom. Dodatni sekundarni izidi so vključevali objektivni odziv (OR, *objective response*), čas do odziva (TTR, *time to response*) in trajanje odziva (DOR, *duration of response*).

Značilnosti študijske populacije: mediana starost 61 let (razpon: 27,0 do 88,0), 38 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 75 % je bilo moških, 75 % je bilo belcev in ocena zmogljivosti ECOG je bila 0 (63 %) ali 1 (37 %).

Porazdelitev bolnikov glede na skupine tveganja po napovednem modelu Mednarodne baze podatkov o metastatskem karcinomu ledvičnih celic (IMDC, *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) je bila 21 % ugodna, 62 % srednje ugodna in 16 % slaba. Porazdelitev bolnikov glede na skupine tveganja po napovednem modelu Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) je bila 22 % ugodna, 65 % srednje ugodna in 11 % slaba.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 9 in sliki 5 na osnovi presečnih podatkov z dne 28. januarja 2019. Mediana spremljanja OS je bila 19 mesecev, podatki OS s 27 % smrtnih primerov so bili še nezreli. Opazovano razmerje ogroženosti (HR, *hazard ratio*) za OS je bilo 0,80 (95 % IZ: 0,616; 1,027) za avelumab v kombinaciji z aksitinibom v primerjavi s sunitinibom.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije B9991003 pri bolnikih, neodvisno od izraženosti PD-L1

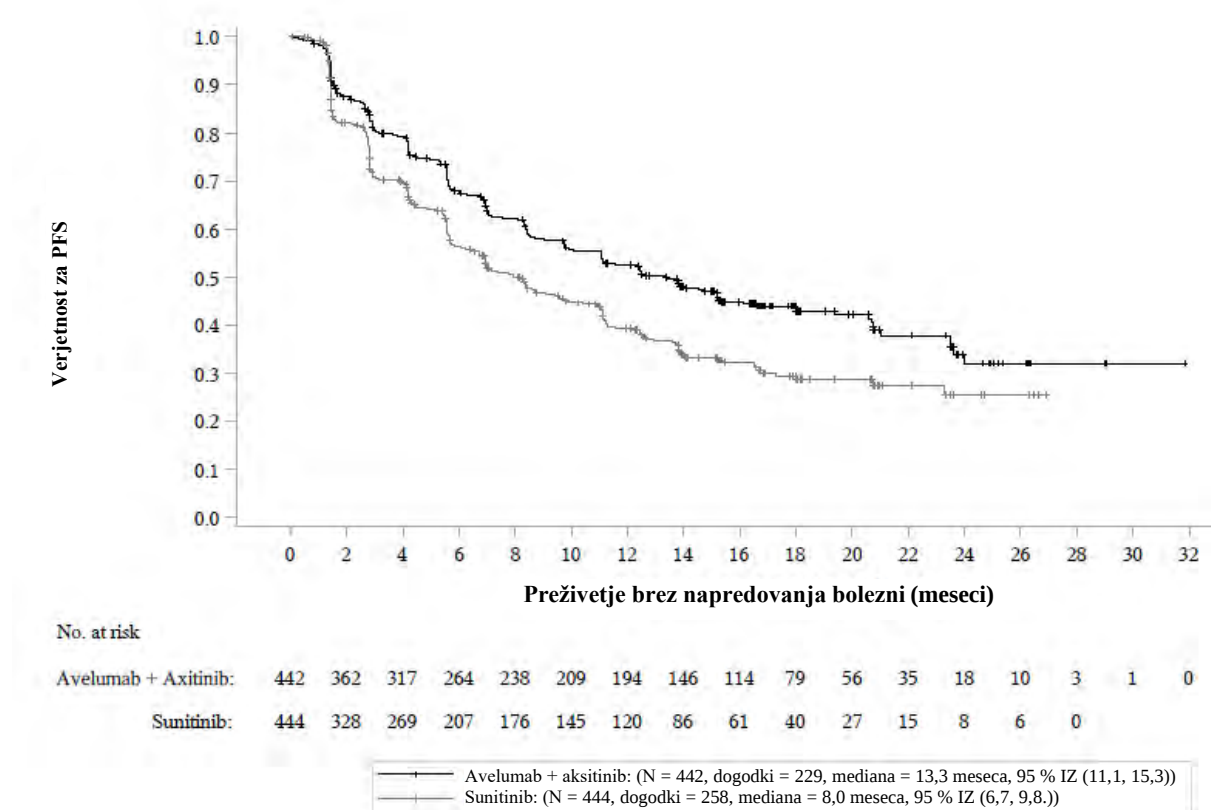
Izidi učinkovitosti (na osnovi ocene BICR)	Avelumab plus aksitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
Dogodki (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana, meseci (95 % IZ)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,69 (0,574; 0,825)	
Vrednost p*	< 0,0001	
12-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
18-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
Potrjena stopnja objektivnega odziva (ORR)		
Stopnja objektivnega odziva (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(95 % IZ)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Popolni odziv (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Delni odziv (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Čas do odziva (TTR)		
Mediana, meseci (razpon)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Trajanje odziva (DOR)		
Mediana, meseci (95 % IZ)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: slepi neodvisni centralni pregled; IZ: interval zaupanja; K-M: Kaplan-Meier; NE: ni mogoče oceniti; TTR (Time To Response)

* 1-stranska vrednost p na osnovi log-rank stratifikacije

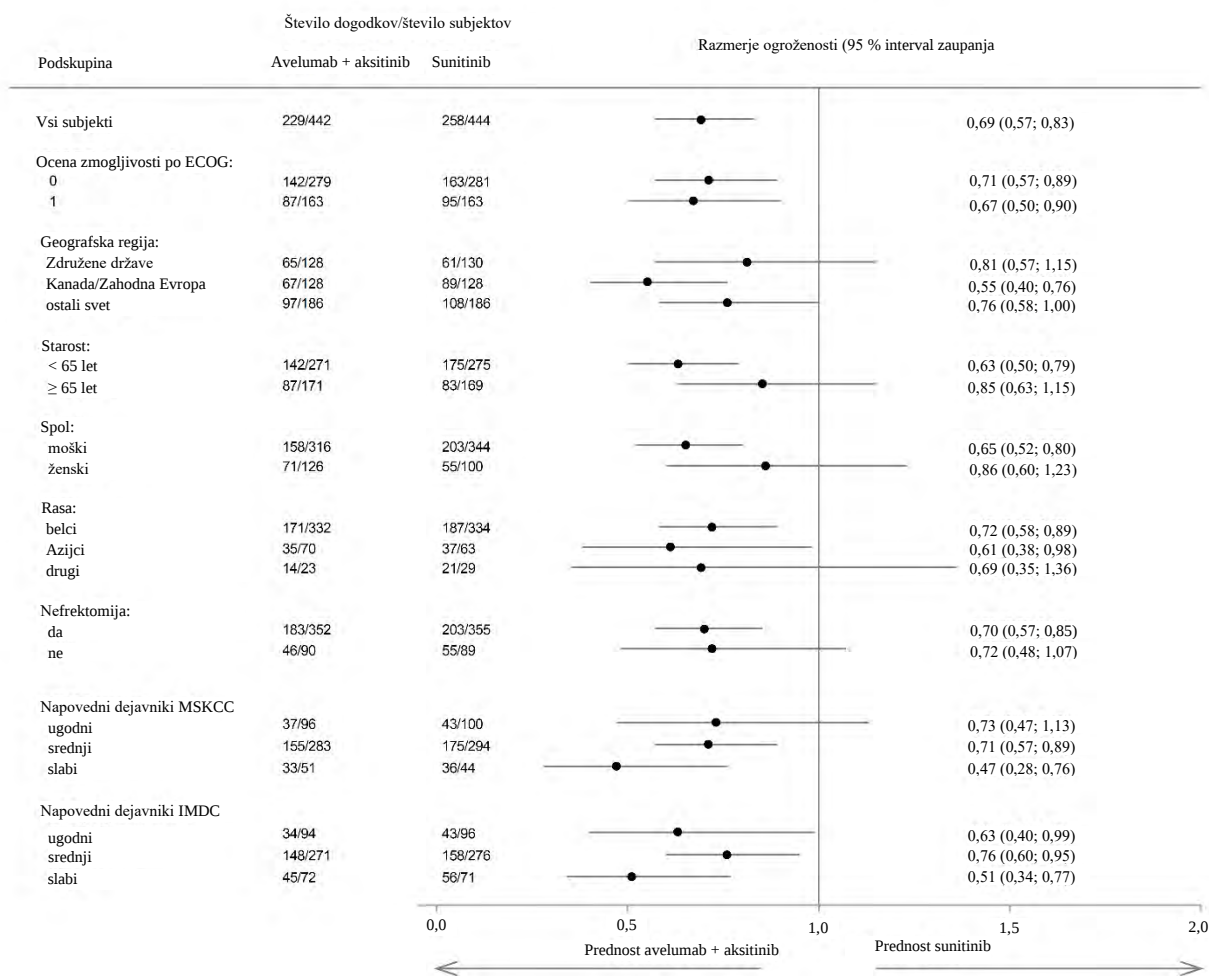
** IZ so izpeljani z uporabo log-log transformacije s povratno transformacijo v netransformirano lestvico

Slika 5: Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier brez napredovanja bolezni na podlagi ocene BICR pri bolnikih, neodvisno od izraženosti PD-L1



Izboljšanje PFS so opazili v vseh predhodno določenih podskupinah.

Slika 6: Drevesni diagram preživetja brez napredovanja bolezni na podlagi ocene BICR pri bolnikih, neodvisno od izraženosti PD-L1



Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu, ki so nastala med zdravljenjem, so odkrili pri 8,5 % bolnikov s KMC (študija EMR107000-003; 8,9 % iz dela A in 8,2 % iz dela B), 19 % bolnikov z UK (študija B9991001) in 16 % bolnikov s KLC (študija B9991003). Večina protiteles proti zdravilu je bila nevtralizirajočih. Dokazov o vplivu protiteles proti zdravilu ali nevtralizirajočih protiteles (nAb) na farmakokinetiko, učinkovitost in varnost niso opazili.

Pediatrična populacija

Študija MS100070-0306 je bila multicentrična, odprta študija faze I/II za oceno odmerka, varnosti in prenašanja, protitumorske aktivnosti, farmakokinetike in farmakodinamike avelumaba pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti z refraktornimi ali recidivnimi solidnimi tumorji, vključno s tumorji centralnega živčnega sistema in limfomi, za katere ni na voljo standardnega zdravljenja ali za katere bolnik ni bil primeren za obstoječe zdravljenje.

V študijo je bilo vključenih 21 pediatričnih bolnikov, starih od 3 do 17 let (11 bolnikov ≤ 12 let in 10 bolnikov > 12 let), ki so prejeli 10 mg/kg (N = 6) ali 20 mg/kg (N = 15) avelumaba intravensko vsaka 2 tedna do potrjenega napredovanja, smrti ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarne kategorije tumorjev so bili sarkom mehkega tkiva/kosti (N = 12), maligni tumorji centralnega živčnega sistema (N = 8) in gastrointestinalni (GI) karcinom (N = 1).

V skladu z merili RECIST 1.1 v tej študiji ni bilo popolnega odziva (CR) ali delnega odziva (PR).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Bavencio za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje karcinoma Merklvih celic, urotelijskega karcinoma in karcinoma ledvičnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko (FK) avelumaba so ocenili z uporabo populacijskega FK pristopa za avelumab v monoterapiji in v kombinaciji z aksitinibom.

Na osnovi populacijske FK analize za avelumab v monoterapiji in v kombinaciji z aksitinibom ni pričakovati večjih klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti avelumabu med dajanjem na vsaka 2 tedna v odmerku 800 mg ali 10 mg/kg.

Porazdelitev

Pričakuje se, da se avelumab porazdeli v sistemski cirkulaciji, v manjši meri pa v zunajceličnem prostoru. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 4,72 l.

Skladno z omejeno ekstravaskularno porazdelitvijo je volumen porazdelitve avelumaba v stanju dinamičnega ravnovesja majhen. Kot se za protitelesa pričakuje, se avelumab ne veže na plazemske proteine na specifičen način.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri 1629 bolnikih je vrednost skupnega sistemskega očistka 0,59 l/dan. V dopolnilni analizi so ugotovili zmanjšanje skupnega sistemskega očistka avelumaba v odvisnosti od časa: največje povprečno maksimalno zmanjšanje (% koeficient variacije [KV%]) od izhodiščne vrednosti pri različnih vrstah tumorjev je bilo približno 32,1 % (KV 36,2 %).

Koncentracije avelumaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po približno 4 do 6 tednih (2 do 3 ciklih) ponavljajočega odmerjanja z 10 mg/kg vsaka 2 tedna, sistemsko kopičenje pa je bilo približno 1,25-kratno.

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) pri priporočenem odmerku je 6,1 dni na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost avelumabu se je povečevala v odvisnosti od odmerka v razponu odmerkov od 10 mg/kg do 20 mg/kg vsaka 2 tedna.

Kadar je bil avelumab 10 mg/kg dan v kombinaciji z aksitinibom 5 mg, so bile vsakokratne izpostavljenosti avelumabu in aksitinibu nespremenjene v primerjavi s posameznim zdravilom. Ni bilo dokazov, ki bi pri bolnikih z napredovalim KLC kazali na klinično pomembno spremembo očistka avelumaba v odvisnosti od časa.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza ne kaže na razlike v celokupnem sistemskega očistku avelumaba na podlagi starosti, spola, rase, statusa PD-L1, tumorskega bremena, okvare ledvic in blage do zmerne okvare jeter.

Celokupni sistemski očistek se s telesno maso povečuje. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno enakomerna ne glede na telesno maso (30 do 204 kg) pri odmerjanju, normaliziranem glede na telesno maso.

Okvara ledvic

Klinično pomembnih razlik v očistku avelumaba med bolniki z blago okvaro delovanja ledvic (stopnjo glomerularne filtracije (GFR, *glomerular filtration rate*) 60 do 89 ml/min, očistkom kreatinina po Cockcroft-Gaultovi oceni (CrCL); n = 623), zmerno okvaro delovanja ledvic (GFR 30 do 59 ml/min, n = 320) in bolniki z normalnim (GFR $\geq$ 90 ml/min, n = 671) delovanjem ledvic niso ugotovili.

Avelumaba niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do 29 ml/min).

Okvara jeter

Klinično pomembnih razlik v očistku avelumaba med bolniki z blago okvaro jeter (bilirubin $\leq$ ULN in AST $>$ ULN ali bilirubin med 1- in 1,5-kratnikom ULN, n = 217) in normalnim delovanjem jeter (bilirubin in AST $\leq$ ULN, n = 1388) v populacijski farmakokinetični analizi niso ugotovili. Okvaro jeter so opredelili po kriterijih Nacionalnega inštituta za raka (NCI, *National Cancer Institute*) za motnje delovanja jeter.

Avelumaba niso preučili pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (bilirubin med 1,5- in 3-kratnikom ULN) ali hudo okvaro jeter (bilirubin $>$ 3-kratnik ULN).

Pediatrična populacija

V študiji MS100070-0306 so ovrednotili farmakokinetiko avelumaba pri 21 otrocih in mladostnikih od 3 let do 17 let, ki so prejeli 10 mg/kg (N = 6) ali 20 mg/kg (N = 15) avelumaba intravensko vsaka 2 tedna do potrjenega napredovanja, smrti ali nesprejemljive toksičnosti.

Pediatrični FK-parametri in ustrezni FK-profilni za vse bolnike so bili ovrednoteni glede na odmerjanje in glede na telesno maso.

Izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 20 mg/kg avelumaba, je bila podobna ali višja kot pri odraslih, ki so prejeli 10 mg/kg ali 800 mg avelumaba. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 10 mg/kg avelumaba, je bila izpostavljenost manjša kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah vrste *Cynomolgus*, ki so intravensko dobivale odmerke 20, 60 ali 140 mg/kg enkrat na teden 1 mesec oz. 3 mesece, ki jim je sledilo 2-mesečno obdobje okrevanja po 3-mesečnem obdobju odmerjanja. V možganih in hrbtenjači opic, ki so bile 3 mesece zdravljene z avelumabom v odmerkih $\geq$ 20 mg/kg, so opazili perivaskularni mononuklearni celični infiltrat. Čeprav ni bilo očitnega razmerja med odzivom in odmerkom, ni mogoče izključiti dejstva, da je to odkritje povezano z zdravljenjem z avelumabom.

Študij o delovanju avelumaba na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Pot PD-1/PD-L1 naj bi ves čas nosečnosti sodelovala pri vzdrževanju tolerance za plod. Pokazalo se je, da blokada signaliziranja PD-L1 na modelih brejih miši prekine toleranco za plod in poveča pogostnost izgube ploda. Ti izsledki kažejo na možno tveganje za poškodbe ploda, vključno s povečanjem stopnje splava ali mrtvorojnosti, pri dajanju avelumaba med nosečnostjo.

Študij za oceno kancerogenega in genotoksičnega potenciala avelumaba niso izvedli.

Študij vpliva avelumaba na plodnost niso izvedli. V 1-mesečnih in 3-mesečnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah ni bilo opaznih učinkov na ženske spolne organe. Več opičjih samcev, uporabljenih v tej študiji, je bilo spolno nezrelih, kar ne dopušča eksplicitnega sklepanja glede učinkov na moške spolne organe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
koncentrirana očetna kislina
polisorbat 20 (E432)
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po odprtju

Z mikrobiološkega vidika je treba odprto zdravilo takoj razredčiti in infundirati.

Po pripravi infuzije

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine med uporabo je dokazana, kot je navedeno spodaj:

Priprava infuzije	Shranjevanje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo	Shranjevanje pri temperaturi od 20 °C do 25 °C pri sobni svetlobi
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje	96 ur	72 ur
Natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina za infundiranje	24 ur	24 ur

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino takoj infundirati, razen če metoda redčenja zmanjša tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrat v viali (steklo vrste I) s halobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom z odstranljivo plastično zaporko.

Velikost pakiranja 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Bavencio je združljivo z infuzijskimi vrečami iz polietilena, polipropilena in etilenvinilacetata, steklenicami, infuzijskimi seti iz polivinilklorida in linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona z velikostjo por 0,2 mikrometra.

Navodila za ravnanje

Za pripravo raztopine za infundiranje uporabljajte aseptično tehniko.

- S prostim očesom preglejte, da v viali ni delcev in da vsebina ni spremenila barve. Zdravilo Bavencio je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje delce, morate vialo zavreči.
- Uporabiti morate infuzijsko vrečo ustrezne velikosti (najbolje 250 ml), ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za infundiranje. Potrebno količino zdravila Bavencio izvlecite iz vial(e) in prenesite v vrečo za infundiranje. Delno uporabljene ali prazne viale morate zavreči.
- Razredčeno raztopino premešajte tako, da vrečo nežno obrnete. S tem preprečite penjenje ali pretirane strižne obremenitve na raztopino.
- Raztopino preglejte, da se prepričate, da je bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev. Razredčeno raztopino morate uporabiti takoj po pripravi.
- Po isti intravenski liniji sočasno ne dajajte drugih zdravil. Za dajanje raztopine za infundiranje uporabite sterilni, apirogen, 0,2-mikrometrski linijski ali dodatni filter z zmanjšano vezavo beljakovin, kot je opisano v poglavju 4.2.

Po dajanju zdravila Bavencio morate linijo izprati z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali natrijevim kloridom 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za infundiranje.

Razredčene raztopine ne zamrzujte in ne stresajte. Pri shranjevanju v hladilniku pred uporabo razredčene raztopine počakajte, da doseže sobno temperaturo (od 20 °C do 25 °C).

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1214/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 12. marec 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Bavencio na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je povečati ozaveščenost bolnikov o znakih in simptomih, pomembnih za zgodnje prepoznavanje/ugotavljanje imunsko posredovanih neželenih učinkov in reakcij, povezanih z infundiranjem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo Bavencio na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Bavencio predpisovali in uporabljali, imeli dostop do/prejeli kartico za bolnika.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Kratka predstavitev zdravila Bavencio (avelumaba) (indikacija in namen kartice).
- Opis glavnih znakov in simptomov imunsko posredovanih neželenih učinkov in reakcij, povezanih z infundiranjem, in pomena takojšnjega obveščanja zdravnika, če se simptomi pojavijo, vztrajajo ali se poslabšajo.
- Opozorilo za bolnike glede pomena takojšnjega posvetovanja z zdravnikom, če se razvije kateri koli od navedenih znakov in simptomov, in da je pomembno, da jih ne poskušajo zdraviti sami.
- Opomnik, da naj imajo kartico za bolnika vedno s seboj in jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem, ki jih bodo morda zdravili.
- Na kartici je tudi prostor za vnos kontaktnih podatkov zdravnika, ki je predpisal zdravilo Bavencio, in opozorilo, da bolnik uporablja zdravilo Bavencio, namenjeno zdravstvenim delavcem, ki bodo bolnika kadar koli zdravili, vključno z nujnimi primeri.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
avelumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

En ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba.
Ena viala z 10 ml vsebuje 200 mg avelumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
200 mg/10 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/17/1214/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA –DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA –V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Bavencio 20 mg/ml sterilni koncentrat
avelumab
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje avelumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate med zdravljenjem ves čas pri sebi kartico za bolnika.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bavencio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bavencio
3. Kako uporabljati zdravilo Bavencio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bavencio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bavencio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bavencio vsebuje učinkovino avelumab, ki je monoklonsko protitelo (vrsta beljakovine), ki se veže na določene tarče v telesu, imenovane PD-L1.

PD-L1 najdemo na površini določenih tumorskih celic in jih ščiti pred imunskim sistemom (naravno obrambo telesa). Zdravilo Bavencio se veže na PD-L1 in blokira ta zaščitni učinek, s čimer imunskemu sistemu omogoči, da napade tumorske celice.

Zdravilo Bavencio se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- karcinoma Merklovih celic (KMC), **kar je redka vrsta kožnega raka**, kadar gre za metastatsko obliko (razširjeno tudi na druge dele telesa).
- urotelijskega karcinoma (UK), **kar je rak, ki izvira v sečnem mehurju**, kadar gre za napredujočo ali metastatsko obliko (razširjeno tudi izven sečnega mehurja ali na druge dele telesa), se zdravilo Bavencio uporablja za vzdrževalno zdravljenje, če tumor ni zrasel po prejemu tako imenovane indukcijske kemoterapije na osnovi platine, kot vaše prvo zdravljenje.
- karcinoma ledvičnih celic (KLC), **kar je vrsta ledvičnega raka**, kadar gre za napredujočo obliko (razširjeno izven ledvice ali tudi na druge dele telesa).

Za raka ledvičnih celic se zdravilo Bavencio uporablja v kombinaciji z aksitinibom.

Pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo zdravila, ki vsebuje aksitinib. Če imate vprašanja glede aksitiniba, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bavencio

Ne uporabljajte zdravila Bavencio

če ste alergični na avelumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Bavencio lahko povzroči resne neželene učinke, ki lahko včasih postanejo življenje ogrožajoči in lahko privedejo do smrti. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem ali celo po koncu zdravljenja.

Krvne preiskave in preverjanje telesne mase

Vaš zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Bavencio in med njim preveril vaše splošno zdravstveno stanje.

Med zdravljenjem boste opravljali krvne preiskave in vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem preverjal vašo telesno maso.

Pred začetkom uporabe zdravila Bavencio se posvetujte z zdravnikom

Zdravilo Bavencio lahko povzroči neželene učinke (glejte poglavje 4). Če pri sebi opazite kar koli od naslednjega, **poiščite nujno zdravniško pomoč**:

- neželeni učinki, povezani z infuzijo,
- težave zaradi vnetja pljuč (pnevmonitisa),
- vnetje jeter (hepatitis) ali druge težave z jetri,
- vnetje črevesja (kolitis), driska (vodeno, rahlo ali mehko blato) ali pogostejše odvajanje blata, kot je običajno,
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- vnetje srca (miokarditis),
- težave z žlezami, v katerih nastajajo hormoni (ščitnica, nadledvična žleza in hipofiza), kar lahko vpliva na delovanje teh žlez,
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z resnimi, včasih življenje ogrožajočimi težavami zaradi kisline v krvi, ki jo povzroči sladkorna bolezen (diabetična ketoacidoza),
- težave z ledvicami,
- vnetje mišic (miozitis in revmatična polimialgija),
- težave zaradi vnetja pljuč, kože, oči in/ali bezgavk (sarkoidoza),
- vnetje in brazgotinjenje žolčnih vodov (sklerozirajoči holangitis),
- vnetje sklepov (artritis),
- vnetje žlez, ki proizvajajo vlago v telesu (Sjogrenov sindrom),
- vnetje želodca (gastritis),
- bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic (miastenija gravis, miastenični sindrom).

Pojavi se lahko več kot en neželeni učinek hkrati, na primer vnetje mišic (miozitis), vnetje srca (miokarditis) in bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic (miastenija gravis).

Če med uporabo zdravila Bavencio doživite katerega koli od teh simptomov, jih **ne** poskušajte sami zdraviti z drugimi zdravili. Vaš zdravnik vam lahko

- da druga zdravila, da prepreči zaplete in zmanjša simptome,
- odloži naslednji odmerek zdravila Bavencio,
- ali ustavi vaše zdravljenje z zdravilom Bavencio.

Preden prejmete zdravilo Bavencio, morate z vašim zdravnikom ali medicinsko sestro preveriti, ali

- imate avtoimunske bolezni (bolezen, pri kateri telo napada lastne celice);
- imate okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS);
- ste kadar koli imeli kronično virusno okužbo jeter, vključno s hepatitisom B (HBV) ali hepatitisom C (HCV);
- prejimate zdravila za zaviranje imunskega sistema;
- ste imeli presaditev organa.

Zdravilo Bavencio deluje na vaš imunski sistem. Lahko povzroči vnetje v nekaterih delih vašega telesa. Tveganje za te neželene učinke je lahko večje, če že imate avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telo napada lastne celice). Pri vas se lahko pojavijo tudi pogosti zagoni avtoimunske bolezni, ki so v večini primerov blagi.

Otroci in mladostniki

Zdravila Bavencio niso preučili pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let. Zdravila Bavencio se zato pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Bavencio

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost

Zdravilo Bavencio lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Bavencio ne smete uporabljati, če ste noseči, razen če tako izrecno priporoča zdravnik.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate med zdravljenjem z zdravilom Bavencio in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite.

Med prejetjem zdravila Bavencio in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku **ne** dojite.

Ni znano, ali zdravilo Bavencio prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po tem, ko dobite zdravilo Bavencio, **ne** vozite in **ne** upravljajte strojev, če se ne počutite dovolj dobro. Utrujenost je zelo pogost neželeni učinek zdravila Bavencio in lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Bavencio ima majhno vsebnost natrija

Zdravilo Bavencio vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek 200 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Bavencio vsebuje polisorbit

Zdravilo Bavencio vsebuje 5 mg polisorbata 20 na vialo. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Kartica za bolnika

Pomembne informacije iz tega navodila za uporabo so na kartici za bolnika, ki vam jo je izročil zdravnik. Pomembno je, da imate to kartico za bolnika pri sebi in jo pokažete svojemu partnerju ali skrbnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo Bavencio

Zdravilo Bavencio boste prejeli v bolnišnici ali kliniki pod nadzorom izkušenega zdravnika.

Koliko zdravila Bavencio boste prejeli

Priporočeni odmerek avelumaba je 800 mg vsaka 2 tedna. Vaš zdravnik se bo odločil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete.

Kako boste prejeli zdravilo Bavencio

Zdravilo Bavencio boste prejeli v obliki enourne infuzije v veno (intravensko). Zdravilo Bavencio bo pred uporabo dodano v infuzijsko vrečo, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida.

Preden dobite zdravilo Bavencio

Preden boste prejeli zdravilo Bavencio, boste vsaj prve 4 cikle zdravljenja prejeli paracetamol in antihistaminik, ki bosta pomagala preprečiti možne neželene učinke, povezane z infuzijo. Odvisno od odziva vašega telesa na zdravljenje se vaš zdravnik lahko odloči, da vam bo ta zdravila dajal še naprej pred vsakim ciklom vašega zdravljenja z zdravilom Bavencio.

Če ste izpustili odmere zdravila Bavencio

Zelo pomembno je, da pridete na vse dogovorjene termine, kjer boste prejeli zdravilo Bavencio. Če termin zamudite, se posvetujte z zdravnikom za načrtovanje naslednjega odmerka.

Če ste prenehali prejemati zdravilo Bavencio

Ne prenehajte se zdraviti z zdravilom Bavencio, če se niste tako dogovorili z zdravnikom. Prekinitev zdravljenja lahko ustavi učinek zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri neželeni učinki se lahko pojavijo več tednov ali mesecev po vašem zadnjem odmerku.

Zdravilo Bavencio učinkuje na vaš imunski sistem in lahko povzroči vnetje v posameznih delih vašega telesa (glejte poglavje 2). Vnetje lahko resno poškoduje vaše telo, nekatera vnetna stanja pa lahko privedejo do smrti, zato jih je treba zdraviti ali prekiniti uporabo zdravila Bavencio.

Če se vam pojavi vnetje v katerem koli delu vašega telesa ali če imate katerega od naslednjih znakov ali simptomov ali se le-ti poslabšajo, **poiščite nujno zdravniško pomoč**.

- Znaki neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, kot so **kratka sapa ali piskajoče dihanje, mrzlica ali tresenje, dvignjen izpuščaj ali kožni mehurčki, rdečina, nizek krvni tlak** (omotica, utrujenost, navzea), **zvišana telesna temperatura, bolečine v hrbtu in bolečine v trebuhu**. Pojavljajo se zelo pogosto.
- Znaki vnetja žlez, ki proizvajajo hormone (ki lahko vplivajo na način delovanja žlez), lahko vključujejo **hudo utrujenost, hitro bitje srca, povečano znojenje, spremembe razpoloženja ali vedenja**, na primer razdražljivost ali pozabljenost, **občutek mraza, zelo nizek krvni tlak** (omedlevica, omotica, utrujenost, navzea), **spremembe v telesni masi ali glavobol**. To je zelo pogosto za ščitnico, pogosto za nadledvični žlezi in občasno za hipofizo.
- Znaki vnetja pljuč (pnevmonitis) lahko vključujejo **oteženo dihanje ali kašelj**. Pojavljajo se pogosto.
- Znaki vnetja črevesja (kolitis) lahko vključujejo **drisko** (tekoče blato) ali **pogostejše odvajanje blata kot običajno, kri v blatu ali temno, katranasto, lepljivo blato ali hude bolečine v trebuhu (abdomnu) ali občutljivost**. Pojavljajo se pogosto.
- Znaki težav z jetri, vključno z vnetjem jeter (hepatitisom), lahko vključujejo **porumenelost kože** (zlatenica) ali **beločnic, močno siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečine na desni strani trebuha** (abdomna), **dremavost, temen urin** (barve čaja), **krvavitev ali pogostejše nastajanje modric kot običajno, zmanjšan občutek lakote kot običajno, utrujenost ali nenormalni testi delovanja jeter**. Pojavljajo se pogosto.

- Znaki vnetja trebušne slinavke (pankreatitis) lahko vključujejo **bolečine v trebuhu, navzeo in bruhanje**. Pojavljajo se občasno.
- Znaki vnetja srca (miokarditis) lahko vključujejo **oteženo dihanje, omotico ali omedlevico, povišano telesno temperaturo, bolečine v prsih in stiskanje v prsih ali gripi podobne simptome**. Pojavljajo se občasno.
- Znaki sladkorne bolezni tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo, lahko vključujejo **večji občutek lakote ali žeje kot običajno, pogostejšo potrebo po uriniranju, izgubo telesne mase in občutek utrujenosti ali težave z jasnim razmišljanjem, sladek ali sadni zadah, občutek bolanosti ali bolanost, bolečine v želodcu in globoko ali hitro dihanje**. To je občasno.
- Znaki vnetja ledvic lahko vključujejo **nenormalne teste delovanja ledvic, manj pogostejše uriniranje kot običajno, kri v urinu ali otekline v gležnjih**. To je občasno.
- Znaki vnetja mišic, kot je miozitis, ki lahko vključuje **mišično bolečino ali šibkost**, in revmatična polimialgija, ki lahko vključuje **mišično bolečino ali togost**. Miozitis se pojavlja občasno, revmatična polimialgija pa z neznano pogostnostjo.
- Znaki vnetja, povezani s **kopičenjem vnetnih celic** v različnih organih in tkivih, najpogosteje v pljučih (sarkoidoza). To je redko.
- Znaki vnetja sklepov (artritis), ki lahko vključujejo **bolečine v sklepih, togost in otekanje**. To je redko.
- Znaki vnetja žlez, ki proizvajajo **vlago v telesu**, na primer solze in slino, ki lahko vključujejo **suhe oči in suha usta** (Sjogrenov sindrom). To je redko.
- Znaki vnetja in brazgotinjenja žolčnih vodov, ki lahko vključujejo **bolečine v zgornjem desnem delu trebuha, otekanje jeter ali vranice, utrujenost, srbenje ali porumenelost kože ali očesnih beločnic** (sklerozirajoči holangitis). Pogostnost je neznana.
- Nizko število nevtrofilcev, vrste levkocitov, ki pomagajo pri boju proti okužbam. Pogostnost je neznana.
- Znaki vnetja želodca (gastritis), ki lahko vključujejo **bolečine v želodcu/trebuhu ali občutljivost, siljenje na bruhanje ali bruhanje**. Pogostnost je neznana.

Ne poskušajte se sami zdraviti z drugimi zdravili.

Drugi neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki morda nimajo simptomov in jih je možno odkriti le s krvnimi preiskavami.

Iz kliničnih študij samo z avelumabom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic
- siljenje na bruhanje, mehko blato, zaprtost, bruhanje
- bolečine v trebuhu, bolečine v hrbtu, bolečine v sklepih
- kašelj, kratka sapa
- občutek utrujenosti ali šibkost
- zvišana telesna temperatura
- oteklina rok, stopal ali nog
- izguba telesne mase, zmanjšan občutek lakote

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število vrste levkocitov (limfocitov)
- zmanjšano število trombocitov v krvi
- zvišan krvni tlak
- nizka raven natrija
- glavobol, omotica
- občutek hladu
- suha usta
- zvišana vrednost jetrnih encimov v krvi
- zvišana vrednost encimov trebušne slinavke v krvi
- kožni izpuščaj, srbenje
- bolečine v mišicah
- gripi podobna bolezen (vključno z občutkom povišane telesne temperature, bolečinami v mišicah)
- odrevenelost, mravljinca, oslabelost, pekoč občutek v rokah in nogah

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- rdečina kože
- zapora črevesa
- rdeče, srbeče, luskaste zaplate na koži, suha koža
- znižanje krvnega tlaka
- zvišana vrednost mišičnega encima v krvi
- povečano število vrste levkocitov (eozinofilcev)
- vnetje sklepov (revmatoidni artritis)
- miastenija gravis, miastenični sindrom, bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- Vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha

Iz kliničnih študij z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- mehko blato, navzea, zaprtost, bruhanje
- zvišan krvni tlak
- občutek utrujenosti ali šibkost
- hripavost, kašelj, kratka sapa
- zmanjšan občutek lakote, izguba telesne mase
- glavobol, omotica
- bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, bolečine v trebuhu, bolečine v mišicah
- zvišana vrednost jetrnih encimov v krvi
- občutek mraza
- kožni izpuščaj, srbenje
- povišana telesna temperatura

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- rdeče, srbeče, luskaste zaplate na koži, izpuščaj, podoben aknam
- oteklina rok, stopal ali nog
- suha usta
- zvišana vrednost encimov trebušne slinavke v krvi
- zmanjšano delovanje ledvic
- zmanjšano število rdečih krvnih celic
- znižanje krvnega tlaka

- zvišana vrednost glukoze v krvi
- gripi podobna bolezen (vključno z občutkom povišane telesne temperature, bolečinami v mišicah)
- zvišana vrednost mišičnega encima v krvi
- zmanjšano število trombocitov v krvi
- odrevenelost, mravljinči, oslabelost, pekoč občutek v rokah in nogah
- rdečina kože

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšano število vrste levkocitov (limfocitov)
- povečano število vrste levkocitov (eozinofilcev)
- zapora črevesa
- miastenija gravis, miastenični sindrom, bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri drugih podobnih zdravilih:

- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bavencio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neporabljenega dela koncentrata ali razredčene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bavencio

Učinkovina je avelumab.

Ena viala z 10 ml vsebuje 200 mg avelumaba. En ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba.

Druge sestavine so manitol (E421), koncentrirana očetna kislina, polisorbit 20 (E432) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Bavencio vsebuje polisorbit"), natrijev hidroksid, voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Bavencio ima majhno vsebnost natrija").

Izgled zdravila Bavencio in vsebina pakiranja

Zdravilo Bavencio je bister in brezbarven do rahlo rumenkast koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Velikost pakiranja je 1 steklena viala v škatli.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A.

Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 - Modugno (BA)

Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za ravnanje

Priprava in dajanje

Za pripravo raztopine za infundiranje uporabljajte aseptično tehniko.

- S prostim očesom preglejte, da v viali ni delcev in da vsebina ni spremenila barve. Zdravilo Bavencio je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje delce, morate vialo zavreči.
- Uporabiti morate infuzijsko vrečo ustrezne velikosti (najbolje 250 ml), ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za infundiranje. Potrebno količino zdravila Bavencio izvlecite iz vial(e) in prenesite v vrečo za infundiranje. Delno uporabljene ali prazne viala morate zavreči.
- Razredčeno raztopino premešajte tako, da vrečo nežno obrnete. S tem preprečite penjenje ali pretirane strižne obremenitve na raztopino.
- Raztopino preglejte, da se prepričate, da je bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev. Razredčeno raztopino morate uporabiti takoj po pripravi.
- Po isti intravenski liniji sočasno ne dajajte drugih zdravil. Za dajanje infuzije uporabite sterilni, apirogen, 0,2-mikrometrski linijski ali dodatni filter z zmanjšano vezavo beljakovin.

Po dajanju zdravila Bavencio morate linijo izprati z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali natrijevim kloridom 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za infundiranje.

Razredčene raztopine ne zamrzujte in ne stresajte. Pri shranjevanju v hladilniku pred uporabo razredčene raztopine počakajte, da doseže sobno temperaturo (od 20 °C do 25 °C).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.