

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg.

Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg.

Avelumab este un anticorp monoclonal IgG1 uman care țintește proteina ligand PD-L1 de pe suprafața celulei imunomodulatoare și este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. pH-ul soluției se situează în intervalul 5,0-5,6, iar osmolalitatea este cuprinsă între 285 și 350 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM).

Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic care nu manifestă progresie după chimioterapia pe bază de platină.

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea cancerului.

Doze

Doza recomandată de Bavencio în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Bavencio trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Doza recomandată de Bavencio în asociere cu axitinib este de 800 mg, administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte de administrarea primelor 4 perfuzii cu Bavencio. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nicio reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și de tolerabilitatea la nivel individual; vezi Tabelul 1.

La pct. 4.4 sunt prezentate recomandări detaliate privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse mediate imun.

Tabelul 1: Recomandări pentru amânarea sau întreruperea administrării Bavencio

Reacția adversă asociată tratamentului	Severitate*	Modificarea tratamentului
Reacții asociate perfuziei	Reacție de gradul 1 asociată perfuziei	Se reduce viteza perfuziei cu 50%
	Reacție de gradul 2 asociată perfuziei	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1; se reia perfuzia cu o viteză redusă cu 50%
	Reacție de gradul 3 sau gradul 4 asociată perfuziei	Se întrerupe definitiv administrarea
Pneumonită	Pneumonită de gradul 2	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Pneumonită de gradul 3 sau gradul 4 sau pneumonită de gradul 2 recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea
Hepatită Pentru Bavencio în asociere cu axitinib, a se vedea mai jos	Valori serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) sau ale alanin-aminotransferazei (ALT) care depășesc de 3 ori până la 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoare a bilirubinei totale care depășește de 1,5 ori până la 3 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Valori serice ale AST sau ALT care depășesc de 5 ori LSVN sau valori ale bilirubinei totale care depășesc de 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv administrarea
Colită	Colită sau diaree de gradul 2 sau gradul 3	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Colită sau diaree de gradul 4 sau colită de gradul 3 recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea
Pancreatită	Pancreatită suspectată	Se amână administrarea
	Pancreatită confirmată	Se întrerupe definitiv administrarea
Miocardită	Miocardită suspectată	Se amână administrarea
	Miocardită confirmată	Se întrerupe definitiv administrarea

Reacția adversă asociată tratamentului	Severitate*	Modificarea tratamentului
Patologii endocrine (hipotiroidie, hipertiroidie, insuficiență suprarenaliană, hiperglicemie)	Patologii endocrine de gradul 3 sau gradul 4	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
Nefrită și disfuncție renală	Valoare a creatininei serice care depășește de 1,5 ori până la 6 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Valoare a creatininei serice care depășește de 6 ori LSVN	Se întrerupe definitiv administrarea
Reacții cutanate	Erupție cutanată tranzitorie de gradul 3	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Erupție cutanată tranzitorie de gradul 4 sau de gradul 3 recurentă sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)	Se întrerupe definitiv administrarea
Alte reacții adverse mediate imun (care includ miozită, insuficiență hipofizară, uveită, miastenia gravis, sindrom miastenic, sindrom Guillain--Barré)	Pentru oricare dintre următoarele: Semne sau simptome clinice de gradul 2 sau gradul 3 ale unei reacții adverse asociate mediate imun nemenționate mai sus.	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Pentru oricare dintre următoarele: - Reacție adversă cu risc letal sau de gradul 4 (excluzând patologiile endocrine controlate prin terapie de substituție hormonală) - Reacție adversă mediată imun, de gradul 3, recurentă - Necesitatea administrării a 10 mg pe zi sau a unei doze mai mari de prednison sau echivalent, timp de mai mult de 12 săptămâni - Reacții adverse mediate imun, de gradul 2 sau de gradul 3, persistente, care durează timp de 12 săptămâni sau mai mult	Se întrerupe definitiv administrarea

* Toxicitatea a fost clasificată pe grade conform Criteriilor comune de terminologie pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru Cancer din Statele Unite ale Americii, versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI-CTCAE v4.03)

Modificări ale tratamentului când Bavencio se utilizează în asociere cu axitinib

Dacă valoarea ALT sau AST este ≥ 3 ori față de LSVN, însă < 5 ori față de LSVN sau valoarea bilirubinemiei totale $\geq 1,5$ ori față de LSVN, însă < 3 ori față de LSVN, administrarea atât a Bavencio, cât și a axitinibului trebuie amânată, până când aceste reacții adverse revin la gradul 0--1. Dacă sunt persistente (mai mult de 5 zile), trebuie avut în vedere tratamentul cu corticosteroizi, cu prednison sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei. Trebuie avută în vedere reluarea administrării Bavencio sau a axitinibului sau reluarea administrării atât a Bavencio, cât și a axitinibului după recuperare. Trebuie avută în vedere reducerea dozei, în conformitate cu informațiile referitoare la medicament pentru axitinib, în cazul reluării administrării axitinibului.

Dacă valoarea ALT sau AST este ≥ 5 ori față de LSVN sau > 3 ori față de LSVN și concomitent valoarea bilirubinemiei totale este ≥ 2 ori față de LSVN sau valoarea bilirubinemiei totale este ≥ 3 ori față de LSVN, administrarea atât a Bavencio, cât și a axitinibului se întrerupe definitiv și trebuie avut în vedere tratamentul cu corticosteroizi.

Recomandări privind modificarea dozei pentru axitinib la utilizarea în asociere cu Bavencio
Atunci când Bavencio se administrează în asociere cu axitinib, vă rugăm să consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib, pentru modificările dozei recomandate pentru axitinib.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Bavencio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent cu privire la Bavencio sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Bavencio este destinat numai administrării sub formă de perfuzie intravenoasă. Acesta nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau injecție în bolus.

Bavencio trebuie diluat fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Se administrează în decurs de 60 de minute sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat.

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate perfuziei

La pacienții cărora li s-a administrat avelumab s-au raportat reacții asociate perfuziei, care pot fi severe (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de reacții asociate perfuziei, care includ febră cu valori mari, frisoane, eritem tegumentar, hipotensiune arterială, dispnee, stridor, dorsalgie, durere abdominală și urticarie.

În cazul reacțiilor de gradul 3 sau de gradul 4 asociate perfuziei, perfuzia trebuie oprită, iar administrarea avelumabului trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Pentru reacțiile de gradul 1 asociate perfuziei, viteza perfuziei trebuie redusă cu 50% pentru perfuzia curentă. Pentru pacienții cu reacții de gradul 2 asociate perfuziei, perfuzia trebuie întreruptă temporar, până ce reacția ajunge la gradul 1 sau se remite, iar apoi perfuzia va fi reluată cu o viteză a perfuziei cu 50% mai redusă (vezi pct. 4.2).

În cazul recurenței unei reacții de gradul 1 sau de gradul 2 asociate perfuziei, pacientului i se poate administra în continuare avelumab, în timp ce este atent monitorizat, după modificarea adecvată a vitezei perfuziei și administrarea de premedicație cu paracetamol și un antihistaminic (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, 24,6% (513/2 082) dintre pacienți au manifestat reacții asociate perfuziei. Dintre aceștia, 97,7% (501/513) au prezentat o primă reacție asociată perfuziei în timpul primelor 4 perfuzii, din care 2,7% (14/513) au fost de grad ≥ 3 . La ceilalți 2,3% (12/513) pacienți, reacțiile asociate perfuziei au apărut după primele 4 perfuzii și 91,7% (11/12) au fost de gradul 1 sau de gradul 2.

Reacții adverse mediate imun

Cele mai multe dintre reacțiile adverse mediate imun apărute la avelumab au fost reversibile și au putut fi abordate prin întreruperea temporară sau definitivă a administrării avelumabului, administrare de corticosteroizi și/sau tratament de susținere.

Pentru reacțiile adverse mediate imun suspectate trebuie efectuată o evaluare adecvată, pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de severitatea reacției adverse, trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrați corticosteroizi. Dacă se utilizează corticosteroizi pentru tratarea unei reacții adverse, trebuie inițiată o reducere treptată a dozei, pe o perioadă de cel puțin 1 lună, după ameliorare.

La pacienții la care reacțiile adverse mediate imun nu pot fi ținute sub control prin utilizarea de corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

La pacienții cu boală autoimună (BAI) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează că riscul de reacții adverse mediate imun în urma tratamentului cu inhibitori ai moleculelor de oprire a semnalelor imunitare poate fi crescut, în comparație cu riscul la pacienții fără BAI preexistentă. În plus, exacerbările BAI preexistente au fost frecvente, dar majoritatea au fost de intensitate ușoară și au putut fi abordate terapeutic.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab a apărut pneumonită mediată imun. S-a raportat un caz letal la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât pneumonita mediată imun. Pneumonita suspectată trebuie confirmată imagistic.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției pneumonitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul pneumonitei mediate imun de gradul 3, gradul 4 sau al pneumonitei recurente mediate imun de gradul 2 (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab a apărut hepatită mediată imun. S-au raportat două cazuri letale la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât hepatita mediată imun.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției hepatitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul hepatitei mediate imun de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

S-a raportat colită mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât colita mediată imun. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției colitei mediate imun de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul colitei mediate imun de gradul 4 sau al colitei recurente mediate imun de gradul 3 (vezi pct. 4.2).

Pancreatită mediată imun

S-a raportat pancreatită mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat avelumab. S-au raportat două cazuri letale la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pancreatită mediată imun. La pacienții simptomatici trebuie efectuate consulturi de gastroenterologie și investigații de laborator (incluzând imagistică), pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Trebuie administrați corticosteroizi pentru pancreatita mediată imun (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie amânată în cazul în care se suspectează pancreatita mediată imun. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul confirmării pancreatitei mediate imun (vezi pct. 4.2).

Miocardită mediată imun

S-a raportat miocardită mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat avelumab. S-au raportat două cazuri letale la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de miocardită mediată imun. La pacienții simptomatici trebuie efectuate consulturi de cardiologie și investigații de laborator, pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Trebuie administrați corticosteroizi pentru miocardita mediată imun (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid). Dacă nu apare o ameliorare în decurs de 24 ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, trebuie avută în vedere imunosupresia suplimentară (de exemplu cu micofenolat, infliximab, globulină antitimocitară).

Administrarea avelumabului trebuie amânată în cazul în care se suspectează miocardita mediată imun. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul confirmării miocarditei mediate imun (vezi pct. 4.2).

Patologii endocrine mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat avelumab s-au raportat tulburări tiroidiene mediate imun, insuficiență suprarenaliană mediată imun și diabet zaharat de tip 1 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor clinice și a simptomelor de patologii endocrine. Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției patologiilor endocrine de gradul 3 sau de gradul 4, până la remisiune (vezi pct. 4.2).

Tulburări tiroidiene (hipotiroidism/hipertiroidism)

Pot apărea tulburări tiroidiene în orice moment în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic în timpul tratamentului și după cum este indicat, în funcție de evaluarea clinică), precum și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul trebuie tratat cu terapie de substituție, iar hipertiroidismul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar.

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției tulburărilor tiroidiene de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenală

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală în timpul tratamentului și după acesta. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi (1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison intravenos sau un echivalent oral) pentru insuficiența suprarenală de grad ≥ 3 , scăzând treptat doza până la atingerea unei doze ≤ 10 mg/zi.

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției insuficienței suprarenale simptomatice de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat de tip 1

Avelumabul poate provoca diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru diabetul zaharat de tip 1 trebuie inițiat tratamentul cu insulină. La pacienții cu hiperglicemie de grad ≥ 3 trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrate medicamente antidiabetice. Tratamentul cu avelumab trebuie reluat atunci când se obține controlul metabolic prin intermediul terapiei cu insulină de sinteză.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

Avelumabul poate provoca nefrită mediată imun (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea unor valori serice crescute ale creatininei înaintea tratamentului și periodic în timpul acestuia. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid) pentru nefrită de grad ≥ 2 . Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției nefritei de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiunea la un grad ≤ 1 și trebuie oprită definitiv în cazul nefritei de gradul 4.

Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienți s-au raportat alte reacții adverse mediate imun importante din punct de vedere clinic: miozită, insuficiență hipofizară, uveită, miastenia gravis, sindrom miastenic, cistită non-infecțioasă, sarcoidoză și sindrom Guillain--Barré (vezi pct. 4.8).

Pentru reacțiile adverse mediate imun trebuie efectuată evaluarea adecvată pentru a se confirma etiologia sau a se exclude alte cauze. În funcție de severitatea reacției adverse, trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrat tratament cu corticosteroizi. Administrarea avelumabului trebuie reluată atunci când reacția adversă mediată imun revine la gradul 1 sau mai mic în urma reducerii treptate a dozei de corticosteroid. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 3 care reapare și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate (în asociere cu axitinib)

A apărut hepatotoxicitate la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, cu creșteri ale valorilor ALT și AST de grad 3 și grad 4, cu frecvență mai mare decât s-a anticipat, în comparație cu administrarea de avelumab în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent pentru depistarea modificărilor la nivelul funcției hepatice și a simptomelor, în comparație cu cazul în care se utilizează avelumab în monoterapie.

Administrarea avelumabului trebuie amânată în caz de hepatotoxicitate de gradul 2 până la remisiune și trebuie oprită definitiv în caz de hepatotoxicitate de gradul 3 sau de gradul 4. Trebuie avută în vedere administrarea de corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC); boală autoimună activă sau în antecedente; antecedente de alte patologii maligne în intervalul anterior de 5 ani; transplant de organ; afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică sau infecție activă cu HIV sau cu hepatită B sau C.

Avelumabul trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc, de la caz la caz.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”. Bavencio trebuie diluat fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de sodiu (vezi pct. 6.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu avelumab.

Avelumabul este metabolizat în principal pe căi catabolice, prin urmare nu se preconizează ca avelumabul să prezinte interacțiuni medicamentoase farmacocinetice cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea avelumabului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale. Cu toate acestea, s-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 la modelele murine de gestație perturbă toleranța pentru fetus și duce la o creștere a pierderii fetale (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului său de acțiune, ca administrarea avelumabului în timpul sarcinii să aibă efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând prezența unor rate crescute de avort sau copil născut mort.

Se cunoaște faptul că imunoglobulinele umane IgG1 traversează bariera placentară. Prin urmare, avelumabul are potențialul de a fi transmis de la mamă la fetusul în curs de dezvoltare. Utilizarea avelumabului în timpul sarcinii nu este recomandată, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu avelumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se excretă în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Cu toate că nu s-au efectuat studii de evaluare a efectului avelumabului asupra fertilității, în cadrul studiilor de toxicitate după administrarea de doze repetate, cu durata de 1 lună și de 3 luni, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere ale femelelor de maimuță (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Avelumabul are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-a raportat fatigabilitate în urma administrării de avelumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să manifeste prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, până când sunt siguri că avelumabul nu are efecte adverse în cazul acestor activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Avelumabul este asociat cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile severe, s-au remis în urma inițierii de tratament medical adecvat sau a opririi administrării avelumabului (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos). Cele mai frecvente reacții adverse la avelumab au fost fatigabilitatea (30,0%), greața (23,6%), diareea (18,5%), constipația (18,1%), scăderea apetitului alimentar (17,6%), reacțiile asociate perfuziei (15,9%), vărsăturile (15,6%) și scăderea ponderală (14,5%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad ≥ 3 au fost anemia (5,6%), hipertensiunea arterială (3,9%), hiponatremia (3,6%), dispneea (3,5%) și durerea abdominală (2,6%). Reacțiile adverse grave au fost reprezentate de reacții adverse mediate imun și reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Siguranța avelumabului administrat în monoterapie a fost evaluată la 2 082 pacienți cu tumori solide, incluzând CCM metastatic sau CU avansat local sau metastatic cărora li s-au administrat 10 mg/kg de avelumab o dată la 2 săptămâni în studii clinice (vezi Tabelul 2).

Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacțiile adverse la pacienții tratați cu avelumab în monoterapie

Frecvența	Reacțiile adverse
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Anemie
Frecvente	Limfopenie, trombocitopenie
Mai puțin frecvente	Eozinofilie ^s
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament, sarcoidoză**
Rare	Reacție anafilactică, hipersensibilitate de tip I
Tulburări endocrine	
Frecvente	Hipotiroidie*, hipertiroidie*
Mai puțin frecvente	Insuficiență suprarenală*, tiroidită autoimună*, tiroidită*, hipotiroidie autoimună*
Rare	Insuficiență corticosuprarenală acută*, insuficiență hipofizară*
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Frecvente	Hiponatremie
Mai puțin frecvente	Hiperglicemie*
Rare	Diabet zaharat*, diabet zaharat de tip 1*
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, amețeală, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	Miastenia gravis* [†] , sindrom miastenic* [†]
Rare	Sindrom Guillain--Barré*, sindrom Miller Fisher*
Tulburări oculare	
Rare	Uveită*
Tulburări cardiace	
Rare	Miocardită*
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, eritem tegumentar
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Tuse, dispnee
Frecvente	Pneumonită*
Rare	Boală pulmonară interstițială*
Tulburări gastro--intestinale	
Foarte frecvente	Greață, diaree, constipație, vărsături, durere abdominală
Frecvente	Xerostomie
Mai puțin frecvente	Ileus, colită*
Rare	Pancreatită*, colită autoimună*, enterocolită*, pancreatită autoimună*, enterită*, proctită*
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Hepatită autoimună*
Rare	Insuficiență hepatică acută*, insuficiență hepatică*, hepatită*, hepatotoxicitate*

Frecvența	Reacțiile adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Prurit*, erupție cutanată tranzitorie*, xerodermie, erupție maculo-papuloasă*
Mai puțin frecvente	Eczemă, dermatită, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă*, psoriazis*, eritem*, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă*, erupție cutanată tranzitorie generalizată*, erupție cutanată tranzitorie maculară*, erupție cutanată tranzitorie papuloasă*
Rare	Eritem polimorf*, purpură*, vitiligo*, prurit generalizat*, dermatită exfoliativă*, pemfigoid*, dermatită psoriaziformă*, erupție la medicament*, lichen plan*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Dorsalgie, artralgie
Frecvente	Mialgie
Mai puțin frecvente	Miozită*, poliartrită reumatoidă*
Rare	Artrită*, poliartrită*, oligoartrită*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală*, nefrită*
Rare	Nefrită tubulo-interstițială*, cistită non-infecțioasă*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră cu valori mari, edem periferic
Frecvente	Astenie, frisoane, boală pseudogripală
Rare	Sindrom de răspuns inflamator sistemic*
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Creștere ponderală
Frecvente	Creștere a valorii serice a creatininei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii gama-glutamyltransferazei, creștere a valorii amilazei
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei (ALT)*, creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei (AST)*, creștere a valorii serice a creatin-fosfokinazei*
Rare	Creștere a valorii serice a transaminazelor*, scădere a valorii tiroxinei libere*, creștere a valorii serice a hormonului de stimulare tiroidiană*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Foarte frecvente	Reacții asociate perfuziei

* Reacție adversă mediată imun pe baza evaluării medicale

** S-a observat sarcoidoză în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină

† Reacții adverse apărute la un număr estimat de 4 000 de pacienți expuși la monoterapia cu avelumab în urma analizei cumulative

§ Reacție observată numai în studiul EMR100070-003 (Partea B) după data limită de colectare a datelor pentru analiza cumulată, prin urmare frecvența este estimată

Carcinom renal

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța avelumabului în asociere cu axitinib a fost evaluată la 489 pacienți cu CR avansat, cărora li s-a administrat doza de avelumab de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni și axitinib în doză de 5 mg, pe cale orală, de două ori pe zi, în cadrul a două studii clinice.

La această grupă de pacienți, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost diareea (62,8%), hipertensiunea arterială (49,3%), fatigabilitatea (42,9%), greața (33,5%), disfonia (32,7%), scăderea apetitului alimentar (26,0%), hipotiroidia (25,2%), tusea (23,7%), cefaleea (21,3%), dispneea (20,9%) și artralgia (20,9%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate pentru 489 pacienți cu CR avansat tratați în două studii clinice cu avelumab în asociere cu axitinib sunt prezentate în Tabelul 3.

Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacțiile adverse la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib în studiile clinice B9991002 și B9991003

Frecvența	Reacțiile adverse
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată pustuloasă*
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Anemie, trombocitopenie
Mai puțin frecvente	Limfopenie, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	Hipotiroidie*
Frecvente	Hipertiroidie*, insuficiență corticosuprarenală acută*, tiroidită*
Mai puțin frecvente	Tiroidită autoimună*, hipofizită*
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Frecvente	Hiperglicemie*
Mai puțin frecvente	Diabet zaharat*, diabet zaharat de tip 1*
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee, amețală
Frecvente	Neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	Miastenia gravis*, sindrom miastenic*
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Miocardită*
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
Frecvente	Hipotensiune arterială, eritem tegumentar
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Disfonie, tuse, dispnee
Frecvente	Pneumonită*
Tulburări gastro--intestinale	
Foarte frecvente	Diaree, greață, constipație, vărsături, durere abdominală
Frecvente	Xerostomie, colită*
Mai puțin frecvente	Colită autoimună*, pancreatită autoimună*, enterocolită*, ileus, pancreatită necrozantă*
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Funcție hepatică anormală*
Mai puțin frecvente	Hepatită*, hepatotoxicitate*, hepatită mediată imun*, tulburare hepatică*

Frecvența	Reacțiile adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*, prurit*
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă*, erupție cutanată tranzitorie maculo-papuloasă*, prurit generalizat*, dermatită acneiformă, eritem*, erupție cutanată tranzitorie maculară*, erupție cutanată tranzitorie papuloasă*, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă*, dermatită*, eczemă, erupție cutanată tranzitorie generalizată*
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată indusă de medicament*, eritem polimorf*, psoriazis*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie, dorsalgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Leziune renală acută*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, frisoane, astenie, febră cu valori mari
Frecvente	Edem periferic, boală pseudogripală
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scădere ponderală, creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei (ALT)*, creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei (AST)*
Frecvente	Creștere a valorii serice a creatininei, creștere a valorii amilazei, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii gama-glutamyltransferazei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorii serice a creatin-fosfokinazei*, scădere a valorii serice a hormonului de stimulare tiroidiană*, creștere a valorii serice a transaminazelor*
Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor testelor funcționale hepatice*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Foarte frecvente	Reacții asociate perfuziei

* Reacție adversă mediată imun pe baza evaluării medicale

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru reacțiile adverse mediate imun pentru avelumab în monoterapie provin de la 2 082 pacienți, incluzând 1 650 pacienți din studiul de fază I EMR100070-001 conceput pentru indicația de tumori solide, 88 pacienți din studiul EMR100070-003 în indicația CCM și 344 pacienți din studiul B9991001 în CU, iar pentru avelumab în asociere cu axitinib provin de la 489 pacienți din studiile B9991002 și B9991003 în indicația CR (vezi pct. 5.1).

Recomandările de abordare terapeutică a acestor reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 1,3% (28/2 082) dintre pacienți a apărut pneumonită mediată imun. Între acești pacienți a existat 1 pacient (mai puțin de 0,1%) cu rezultat letal, 1 pacient (mai puțin de 0,1%) cu pneumonită mediată imun de gradul 4 și 6 pacienți (0,3%) cu pneumonită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul pneumonitei mediate imun a fost de 2,5 luni (interval: 3 zile până la 13,8 luni). Durata mediană a fost de 8,1 săptămâni (interval: 4 zile până la mai mult de 4,9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,4% (9/2 082) dintre pacienți din cauza pneumonitei mediate imun. Toți cei 28 pacienți cu pneumonită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 21 pacienți (75%) din cei 28 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 9 zile (interval: 1 zi până la 2,3 luni). Pneumonita mediată imun s-a remis la 18 pacienți (64,3%) din cei 28 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 0,6% (3/489) dintre pacienți a apărut pneumonită mediată imun. Dintre acești pacienți, la niciunul nu a apărut pneumonită mediată imun de grad ≥ 3 .

Timpul median până la debutul pneumonitei mediate imun a fost de 3,7 luni (interval: 2,7 luni până la 8,6 luni). Durata mediană a fost de 2,6 luni (interval: 3,3 săptămâni până la mai mult de 7,9 luni).

Pneumonita mediată imun nu a dus la oprirea administrării avelumabului la niciun pacient. Toți cei 3 pacienți cu pneumonită mediată imun au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 3,3 luni (interval: 3 săptămâni până la 22,3 luni). Pneumonita mediată imun s-a remis la 2 (66,7%) dintre cei 3 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 1,0% (21/2 082) dintre pacienți a apărut hepatită mediată imun. Între acești pacienți au existat 2 pacienți (0,1%) cu rezultat letal și 16 pacienți (0,8%) cu hepatită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul hepatitei mediate imun a fost de 3,3 luni (interval: 9 zile până la 14,8 luni). Durata mediană a fost de 2,5 luni (interval: 1 zi până la mai mult de 7,4 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,6% (13/2 082) dintre pacienți din cauza hepatitei mediate imun. Toți cei 21 pacienți cu hepatită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 20 pacienți (95,2%) din cei 21 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 17 zile (interval: 1 zi până la 4,1 luni). Hepatita mediată imun s-a remis la 12 pacienți (57,1%) din cei 21 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 6,3% (31/489) dintre pacienți a apărut hepatită mediată imun. Dintre acești pacienți, la 18 pacienți (3,7%) s-a raportat hepatită mediată imun de gradul 3 și la 3 pacienți (0,6%) s-a raportat hepatită mediată imun de gradul 4.

Timpul median până la debutul hepatitei mediate imun a fost de 2,3 luni (interval: 2,1 săptămâni până la 14,5 luni). Durata mediană a fost de 2,1 săptămâni (interval: 2 zile până la 8,9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 4,7% (23/489) dintre pacienți din cauza hepatitei mediate imun. Toți cei 31 pacienți cu hepatită mediată imun au fost tratați pentru hepatită, incluzând 30 pacienți (96,8%) tratați cu corticosteroizi și 1 pacient tratat cu un medicament imunosupresor nesteroidian. Douăzeci și opt (90,3%) dintre cei 31 pacienți au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 2,4 săptămâni (interval: 1 zi până la 10,2 luni). Hepatita mediată imun s-a remis la 27 (87,1%) dintre cei 31 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Colită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 1,5% (31/2 082) dintre pacienți a apărut colită mediată imun. Între acești pacienți au existat 10 pacienți (0,5%) cu colită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul colitei mediate imun a fost de 2,0 luni (interval: 2 zile până la 11,5 luni). Durata mediană a fost de 5,9 săptămâni (interval: 1 zi până la mai mult de 14 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,5% (11/2 082) dintre pacienți din cauza colitei mediate imun. Toți cei 31 pacienți cu colită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 19 pacienți (61,3%) din cei 31 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 19 zile (interval: 1 zi până la 2,3 luni). Colita mediată imun s-a remis la 22 pacienți (71%) din cei 31 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 2,7% (13/489) dintre pacienți a apărut colită mediată imun. Dintre acești pacienți, la 9 pacienți (1,8%) s-a raportat colită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul colitei mediate imun a fost de 5,1 luni (interval: 2,3 săptămâni până la 14 luni). Durata mediană a fost de 1,6 săptămâni (interval: 1 zi până la mai mult de 9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,4% (2/489) dintre pacienți din cauza colitei mediate imun. Toți cei 13 pacienți cu colită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi și 12 (92,3%) dintre cei 13 pacienți au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 2,3 săptămâni (interval: 5 zile până la 4,6 luni). Colita mediată imun s-a remis la 10 (76,9%) dintre cei 13 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Pancreatită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie a apărut pancreatită mediată imun la mai puțin de 1% (1/4 000) dintre pacienți în cadrul studiilor clinice efectuate pentru mai multe tipuri de tumori și la 0,6% (3/489) dintre pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib, incluzând 2 pacienți (0,4%) cu rezultat letal.

Miocardită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie a apărut miocardită mediată imun la mai puțin de 1% (5/4 000) dintre pacienți în cadrul studiilor clinice efectuate pentru mai multe tipuri de tumori și la 0,6% (3/489) dintre pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib, incluzând 2 pacienți (0,4%) cu rezultat letal.

Patologii endocrine mediate imun

Tulburări tiroidiene

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 6,7% (140/2 082) dintre pacienți au apărut tulburări tiroidiene mediate imun, incluzând 127 de pacienți (6,1%) cu hipotiroidie, 23 pacienți (1,1%) cu hipertiroidie și 7 pacienți (0,3%) cu tiroidită. Între acești pacienți au existat 4 pacienți (0,2%) cu tulburări tiroidiene mediate imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul tulburărilor tiroidiene a fost de 2,8 luni (interval: 2 săptămâni până la 12,8 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 3 zile până la mai mult de 27,6 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (4/2 082) dintre pacienți din cauza tulburărilor tiroidiene mediate imun. Tulburările tiroidiene s-au remis la 14 pacienți (10%) din cei 140 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 24,7% (121/489) dintre pacienți au apărut tulburări tiroidiene mediate imun, incluzând 111 pacienți (22,7%) cu hipotiroidie, 17 pacienți (3,5%) cu hipertiroidie și 7 pacienți (1,4%) cu tiroidită. Dintre acești pacienți, la 2 pacienți (0,4%) s-au raportat tulburări tiroidiene mediate imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul tulburărilor tiroidiene a fost de 2,8 luni (interval: 3,6 săptămâni până la 19,3 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 8 zile până la mai mult de 23,9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (1/489) dintre pacienți din cauza tulburărilor tiroidiene mediate imun. Tulburările tiroidiene s-au remis la 15 (12,4%) dintre cei 121 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Insuficiență suprarenaliană

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 0,5% (11/2 082) dintre pacienți a apărut insuficiență suprarenală mediată imun. Dintre acești pacienți la 1 pacient (mai puțin de 0,1%) s-a raportat insuficiență suprarenală mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul insuficienței suprarenale mediate imun a fost de 3,3 luni (interval: 1 zi până la 7,6 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 2 zile până la mai mult de 10,4 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,1% (2/2 082) dintre pacienți din cauza insuficienței suprarenale mediate imun. Toți cei 11 pacienți cu insuficiență suprarenală mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, la 5 pacienți (45,5%) din cei 11 s-a administrat o doză mare de corticosteroizi sistemici (≥ 40 mg prednison sau echivalent), pe o perioadă mediană de 2 zile (interval: 1 zi până la 24 zile). Insuficiența suprarenală s-a remis la 3 (27,3%) dintre pacienți, la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 1,8% (9/489) dintre pacienți a apărut insuficiență suprarenală mediată imun. Dintre acești pacienți, la 2 pacienți (0,4%) s-a raportat insuficiență suprarenală mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul insuficienței suprarenale mediate imun a fost de 5,5 luni (interval: 3,6 săptămâni până la 8,7 luni). Durata mediană a fost de 2,8 luni (interval: 3 zile până la mai mult de 15,5 luni).

Administrarea avelumabului nu a fost întreruptă la niciun pacient din cauza insuficienței suprarenaliene mediate imun. 8 pacienți (88,9%) cu insuficiență suprarenaliană mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 2 pacienți (25%) din cei 8 au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi (≥ 40 mg prednison sau echivalent), pe o perioadă mediană de 8 zile (interval: 5 zile până la 11 zile). Insuficiența suprarenaliană s-a remis la 4 (44,4%) dintre cei 9 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Diabet zaharat de tip 1

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 0,2% (5/2 082) dintre pacienți a apărut diabet zaharat de tip 1 fără altă etiologie. Toți cei 5 pacienți au manifestat diabet zaharat de tip 1 de gradul 3.

Timpul median până la debutul diabetului zaharat de tip 1 a fost de 3,3 luni (interval: 1 zi până la 18,7 luni). Durata mediană nu putut fi estimată (interval: 14 zile până la mai mult de 4,8 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,1% (2/2 082) dintre pacienți din cauza diabetului zaharat de tip 1. Diabetul zaharat de tip 1 s-a remis la 2 (40%) dintre pacienți la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 1,0% (5/489) dintre pacienți a apărut diabet zaharat de tip 1 fără altă etiologie. Dintre acești pacienți la 1 pacient (0,2%) s-a raportat diabet zaharat de tip 1 de gradul 3.

Timpul median până la debutul diabetului zaharat de tip 1 a fost de 1,9 luni (interval: 1,1 luni până la 7,3 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (1/489) dintre pacienți din cauza diabetului zaharat de tip 1. Toți cei 5 pacienți cu diabet zaharat de tip 1 au fost tratați cu insulină. Diabetul zaharat de tip 1 nu s-a remis la niciunul dintre pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 0,3% (7/2 082) dintre pacienți a apărut nefrită mediată imun. A existat 1 pacient (mai puțin de 0,1%) cu nefrită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul nefritei mediate imun a fost de 2,4 luni (interval: 7,1 săptămâni până la 21,9 luni). Durata mediană a fost de 6,1 luni (interval: 9 zile până la 6,1 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (4/2 082) dintre pacienți din cauza nefritei mediate imun. Toți cei 7 pacienți cu nefrită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi. 6 (85,7%) dintre cei 7 pacienți cu nefrită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi cu doză crescută pe o durată mediană de 2,5 săptămâni (interval: 6 zile până la 2,8 luni). Nefrita mediată imun s-a remis la 4 (57,1%) dintre pacienți la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 0,4% (2/489) dintre pacienți a apărut nefrită mediată imun. Dintre acești pacienți la 2 pacienți (0,4%) s-a raportat nefrită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul nefritei mediate imun a fost de 1,2 luni (interval: 2,9 săptămâni până la 1,8 luni). Durata mediană a fost de 1,3 săptămâni (interval: mai mult de 4 zile până la 1,3 săptămâni).

Administrarea avelumabului nu a fost întreruptă la niciun pacient din cauza nefritei mediate imun. Ambii pacienți cu nefrită mediată imun au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 1,1 săptămâni (interval: 3 zile până la 1,9 săptămâni). Nefrita mediată imun s-a remis la 1 (50%) dintre cei 2 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Hepatotoxicitate (în asociere cu axitinib)

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib s-au raportat creșteri de gradul 3 și de gradul 4 ale valorilor serice ale ALT și AST, la 9%, și respectiv 7% dintre pacienți.

La pacienții cu valoarea ALT ≥ 3 ori față de LSVN (gradele 2-4, n=82), valoarea ALT a revenit la gradele 0-1 la 92% dintre aceștia.

Dintre cei 73 pacienți la care s-a reluat fie administrarea de avelumab în monoterapie (59%), fie administrarea de axitinib în monoterapie (85%) sau administrarea ambelor (55%), la 66% nu a reapărut o creștere a valorii ALT ≥ 3 ori față de LSVN.

Efecte asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care ar putea apărea și în cursul tratamentului cu avelumab: insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă.

Imunogenitate

Pentru studiul EMR107000-003 efectuat la grupele de pacienți cu CCM, din 204 pacienți (88 din Partea A și 116 din Partea B) cu cel puțin un rezultat valabil la testul pentru anticorpi antimedicament (anti-drug antibodies – ADA) la orice moment specific, tratați cu avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni, 189 (79 din Partea A și 110 din Partea B) au fost evaluabili pentru ADA care apar în urma tratamentului, și la 16 pacienți (8,5%) (7 din Partea A și 9 din Partea B) rezultatul la test a fost pozitiv.

Pentru studiul B9991001 efectuat la grupele de pacienți cu CU, din 344 pacienți cu cel puțin un rezultat valabil la testul pentru ADA la orice moment specific, tratați cu avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni plus cea mai bună asistență medicală de susținere (BSC), 325 au fost evaluabili pentru ADA care apar în urma tratamentului și la 62 pacienți (19,1%) rezultatul la test a fost pozitiv.

Pentru studiul B9991002 și studiul B9991003 efectuat la grupele de pacienți cu CR, din 480 pacienți cu cel puțin un rezultat valabil la testul pentru ADA la orice moment specific, tratați cu avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni, în asociere cu axitinib 5 mg de două ori pe zi, 453 au fost evaluabili pentru ADA care apar în urma tratamentului și la 66 pacienți (14,6%) rezultatul la test a fost pozitiv.

În general, nu a existat nicio dovadă a unui profil farmacocinetic modificat, a unei incidențe crescute a reacțiilor la perfuzie sau a unor efecte asupra eficacității în cazul apariției anticorpilor antiavelumab. Nu se cunoaște impactul anticorpilor neutralizanți (nAb).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La trei pacienți s-a raportat supradozaj cu 5% până la 10% peste doza de avelumab recomandată. Pacienții nu au prezentat simptome, nu au necesitat tratament pentru supradozaj și au continuat tratamentul cu avelumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse. Tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, inhibitori ai PD-1/PDL-1 (Proteina apoptozei /ligandul 1 al apoptozei), codul ATC: L01FF04.

Mecanism de acțiune

Avelumabul este un anticorp monoclonal anti-imunoglobulină umană G1 (IgG1) care țintește ligandul 1 al apoptozei (PD-L1). Avelumabul se leagă de PD-L1 și blochează interacțiunea dintre PD-L1 și receptorii 1 pentru apoptoză (PD-1) și B7.1. Acest lucru elimină efectele supresoare ale PD-L1 asupra celulelor T citotoxice CD8⁺, ducând la restaurarea răspunsurilor antitumorale ale celulelor T. De asemenea, s-a demonstrat că avelumabul induce liza directă a celulelor tumorale mediată de celulele tip *natural killer* (NK) prin intermediul citotoxicității mediate celular, dependentă de anticorp (ADCC).

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinomul cu celule Merkel (studiul EMR100070-003)

Eficacitatea și siguranța avelumabului au fost investigate în studiul cu braț unic, multicentric, EMR100070-003 care a inclus două părți. Partea A a fost efectuată la pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, a căror boală a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei administrate pentru boala cu metastaze la distanță, cu o speranță de viață de mai mult de 3 luni. Partea B a inclus pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, netratați anterior cu terapie sistemică în context metastatic.

Au fost excluși pacienții cu metastază activă sau în antecedente la nivelul sistemului nervos central (SNC); cu boală autoimună activă sau în antecedente; cu antecedente de alte patologii maligne în intervalul anterior de 5 ani; cu transplant de organ; cu afecțiuni care necesitau supresie imunitară terapeutică sau cu infecție activă cu HIV sau cu hepatită B sau C.

Pacienților li s-a administrat avelumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul putea fi continuat la pacienții cu progresie a bolii constatată radiologic, care nu era asociată cu o deteriorare clinică semnificativă, definită ca absența unor simptome noi sau agravate, absența unei modificări a statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni și absența necesității terapiei de urgență.

S-au efectuat evaluări ale răspunsului tumoral o dată la 6 săptămâni, conform evaluării efectuate de către o Comisie Independentă de Evaluare a Obiectivelor (CIEO) pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

Studiul 003 Partea A – pacienți tratați anterior

Stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de cel mai bun răspuns global (best overall response - BOR) confirmat; stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresie (SFP) și supraviețuirea globală (SG).

O analiză de eficacitate a fost efectuată la toți cei 88 pacienți, după o urmărire minimă de 36 luni. Pacienților li s-a administrat un număr median de 7 doze de avelumab (interval: între 1 doză și 95 doze), iar durata mediană a tratamentului a fost de 17 săptămâni (interval: între 2 săptămâni și 208 săptămâni).

Dintre cei 88 pacienți, 65 pacienți (74%) erau bărbați, vârsta mediană era de 73 ani (interval cuprins între 33 ani și 88 ani), 81 pacienți (92%) erau de rasă caucaziană, iar 49 pacienți (56%), respectiv 39 pacienți (44%) aveau un status de performanță conform clasificării Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) de 0 și respectiv 1.

În mod cumulativ, s-a raportat că la 52 pacienți (59%) se administrase o terapie anticancer anterioară pentru CCM, la 26 pacienți (30%) se administraseră 2 terapii anterioare, iar la 10 pacienți (11%) se administraseră trei sau mai multe terapii anterioare. Patruzeci și șapte de pacienți (53%) prezentau metastaze viscerale.

Tabelul 4 rezumă criteriile de evaluare a eficacității la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea A, cu o urmărire minimă de 36 luni. Supraviețuirea globală a fost evaluată în cadrul unei analize cu o urmărire minimă de 44 luni. Valoarea mediană a SG a fost de 12,6 luni (Î 95% 7,5; 17,1).

Tabelul 4: Răspunsul la avelumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A)*

Criteriile de evaluare a eficacității (Partea A) (conform RECIST v1.1, CIEO)	Rezultate (N=88)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (Î 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Cel mai bun răspuns global (BOR) confirmat Răspuns complet (RC)** n (%) Răspuns parțial (RP)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Durata răspunsului (DR)^a Mediana, luni (Î 95%) Minimul, maximul (luni) ≥ 6 luni, pe baza K-M, (Î 95%) ≥ 12 luni, pe baza K-M, (Î 95%) ≥ 24 luni, pe baza K-M, (Î 95%) ≥ 36 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	40,5 (18, neestimabil) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
Supraviețuirea fără progresie (SFP) SFP mediană, luni (Î 95%) Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (Î 95%) Rata SFP la 12 luni, pe baza K-M, (Î 95%) Rata SFP la 24 luni, pe baza K-M, (Î 95%) Rata SFP la 36 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

Î: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide; CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier; + denotă o valoare cenzurată

* Date privind eficacitatea, cu o urmărire minimă de 36 luni (data limită a colectării 14 septembrie 2018)

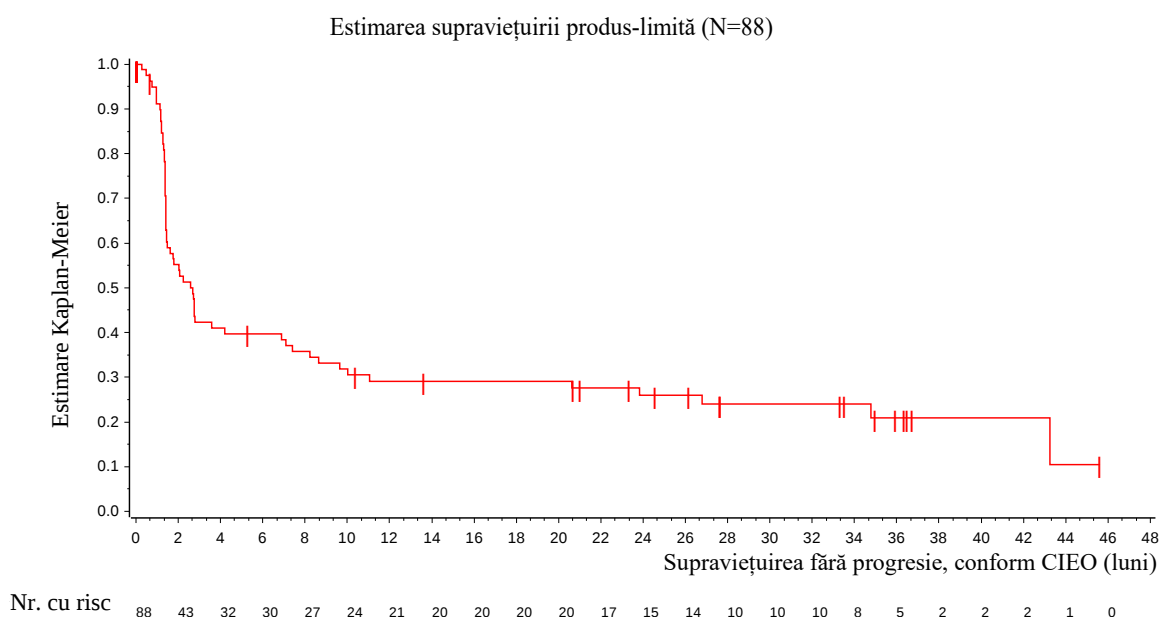
** RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

^a Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)

Timpul median până la răspuns a fost de 6 săptămâni (interval: între 6 săptămâni și 36 săptămâni) după administrarea primei doze de avelumab. La 22 pacienți din 29 (76%) care au prezentat răspuns, răspunsul a fost obținut în decurs de 7 săptămâni după administrarea primei doze de avelumab.

Estimările Kaplan-Meier ale SFP la 88 pacienți (Partea A) cu CCM metastatic este prezentată în Figura 1.

Figura 1: Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea A, urmărire minimă de 36 luni)



Probele tumorale au fost evaluate din punct de vedere al expresiei celulare tumorale a PD-L1 și al prezenței poliomavirusului celulelor Merkel (VCM) utilizându-se un test de imunohistochimie (IHC) investigațională. Tabelul 5 rezumă ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul din punct de vedere al VCM al pacienților cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A).

Tabelul 5: Ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul tumoral VCM la pacienții cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A)

	Avelumab RRO (Î 95%)*
Expresia PD-L1 la data limită a colectării $\geq 1\%$	N=74 ^a
Pozitiv (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negativ (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
Statusul IHC-VCM al tumorii	N=77 ^b
Pozitiv (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negativ (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: imunohistochimie; VCM: poliomavirusul celulelor Merkel; RRO: rata de răspuns obiectiv

* RRO (data limită a colectării 14 septembrie 2018)

^a Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru PD-L1

^b Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru VCM prin imunohistochimie (IHC)

Studiul 003 Partea B – pacienți cărora nu li s-a administrat terapie sistemică în context metastatic
Stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de răspunsul durabil, definit ca răspuns obiectiv (răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP)), cu o durată de cel puțin 6 luni; determinările secundare ale răspunsului au inclus BOR, DR, SFP și SG.

Analiza primară pentru Partea B a inclus 116 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab cu o urmărire minimă de 15 luni la momentul datei limită a colectării datelor (data limită a colectării 02 mai 2019).

Dintre cei 116 pacienți, 81 (70%) erau de sex masculin, vârsta mediană era de 74 ani (interval: 41 până la 93 ani), 75 (65%) erau de rasă albă, iar 72 (62%) și 44 (38%) prezentau un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1.

Tabelul 6 rezumă analiza primară a criteriilor de evaluare a eficacității, incluzând o estimare a ratelor la 24 luni, prin metoda Kaplan-Meier pentru DR și SFP, la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea B.

Tabelul 6: Analiza primară a răspunsului la avelumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B)*

Criteriile de evaluare a eficacității (Partea B) (conform RECIST v1.1, CIEO)	Rezultate (N=116)
Răspuns durabil ≥ 6 luni (ÎÎ 95%)	30,2% (22,0; 39,4)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (ÎÎ 95%)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Cel mai bun răspuns global (BOR) confirmat Răspuns complet (RC)** n (%) Răspuns parțial (RP)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Durata răspunsului (DR)^a Mediana, luni (ÎÎ 95%) Minimul, maximul (luni) ≥ 3 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%) ≥ 6 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%) ≥ 12 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%) ≥ 18 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%) ≥ 24 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%)	18,2 (11,3, neestimabil) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
Supraviețuirea fără progresie (SFP) SFP mediană, luni (ÎÎ 95%) Rata SFP la 3 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%) Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%) Rata SFP la 12 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%) Rata SFP la 24 luni, pe baza K-M, (ÎÎ 95%)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

ÎÎ: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide;
CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier

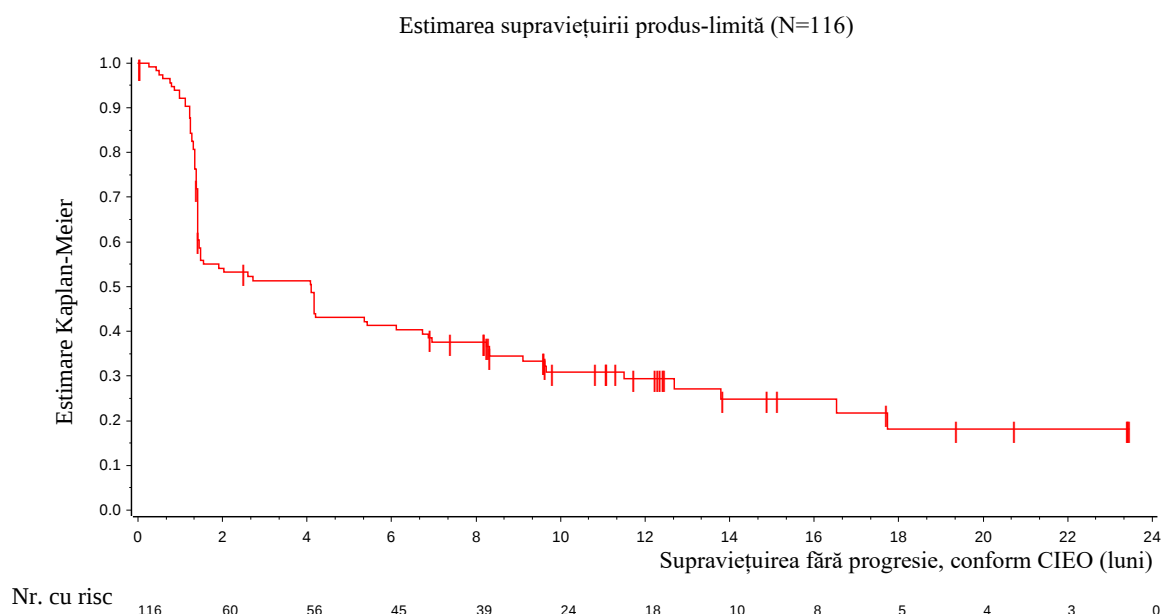
* Datele privind eficacitatea cu o urmărire minimă de 15 luni (data limită a colectării 02 mai 2019)

** RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

^a Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)

În Figura 2 sunt prezentate estimările Kaplan-Meier ale SFP din analiza primară la 116 pacienți înrolați în Partea B cu o urmărire minimă de 15 luni.

Figura 2: Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea B, N=116)



Probele tumorale au fost evaluate din punctul de vedere al expresiei celulare tumorale a PD-L1 și al prezenței VCM utilizându-se un test de IHC investigațională. Tabelul 7 rezumă ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul din punctul de vedere al VCM al pacienților cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B).

Tabelul 7: Ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul tumoral VCM la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B)

	Avelumab RRO (ÎÎ 95%)*
Expresia PD-L1 la data limită a colectării $\geq 1\%$	N=108 ^a
Pozitivă (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Negativă (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
Statusul tumoral IHC-VCM	N=107 ^b
Pozitiv (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Negativ (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: imunohistochimie; VCM: poliomavirusul celulelor Merkel; RRO: rata de răspuns obiectiv

* RRO (data limită a colectării 02 mai 2019)

^a Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru PD-L1

^b Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru VCM prin IHC

Carcinom urotelial avansat local sau metastatic (studiul B9991001)

Eficacitatea și siguranța avelumabului au fost demonstrate în studiul B9991001, un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, efectuat la 700 pacienți cu carcinom urotelial avansat local sau metastatic, nerezecabil, a căror boală nu a progresat după administrarea a 4-6 cicluri de chimioterapie de inducere de primă linie pe bază de platină. Pacienții cu boală autoimună sau o afecțiune medicală care necesită imunosupresie au fost excluși.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de cel mai bun răspuns la chimioterapie (RC/RP față de boală stabilă [BS] și locul metastazei (viscerală față de neviscerală) la momentul inițierii chimioterapiei de inducție de primă linie. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie avelumab 10 mg/kg perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni plus cea mai bună asistență medicală de susținere (BSC), fie BSC exclusiv.

Administrarea avelumabului a fost permisă după progresia bolii definită conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1 stabilită prin Analiză centrală independentă în regim orb (BICR) dacă pacientul era stabil din punct de vedere clinic și investigatorul considera că are beneficii clinice.

Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la momentul inițial, la 8 săptămâni după randomizare, apoi o dată la 8 săptămâni până la 12 luni după randomizare și o dată la 12 săptămâni ulterior până la progresia bolii confirmată, documentată, pe baza evaluării BICR conform RECIST v1.1.

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost în general bine echilibrate între grupul de tratament cu avelumab plus BSC și grupul de tratament cu BSC exclusiv. Caracteristicile de la momentul inițial au fost în general vârsta mediană de 69 ani (interval: 32 până la 90), 66% dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani sau peste, 77% erau bărbați, 67% erau de rasă albă, iar indicele de performanță ECOG era de 0 (61%) sau 1 (39%) pentru ambele grupuri de tratament.

Pentru chimioterapia de inducție de primă linie, la 56% dintre pacienți s-a administrat cisplatină plus gemcitabină, la 38% dintre pacienți s-a administrat carboplatină plus gemcitabină și la 6% dintre pacienți s-a administrat cisplatină plus gemcitabină și carboplatină plus gemcitabină (adică acestor pacienți li s-au administrat unul sau mai multe cicluri din fiecare asocieră). Cel mai bun răspuns la chimioterapia de inducție de primă linie a fost RC sau RP (72%) sau BS (28%). Locurile de metastază înainte de chimioterapie au fost visceral (55%) sau nevisceral (45%). 51% dintre pacienți aveau tumori pozitive pentru PD-L1. La 6% dintre pacienții din grupul de tratament cu avelumab plus BSC și 44% dintre pacienții cu BSC exclusiv s-a administrat alt inhibitor al semnalizării PD-1/PD-L1 după oprirea tratamentului.

Determinarea rezultatului principal privind eficacitatea a fost reprezentată de supraviețuirea globală (SG) la toți pacienții randomizați și la pacienții cu tumori pozitive pentru PD-L1. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării BICR conform criteriilor RECIST v1.1 a reprezentat o determinare suplimentară a rezultatului privind eficacitatea. Rezultatele privind eficacitatea au fost măsurate de la momentul randomizării după 4 până la 6 cicluri de chimioterapie de inducție pe bază de platină.

Statusul PD-L1 al tumorii a fost evaluat utilizând testarea PD-L1 Ventana (SP263). Pozitivitatea PD-L1 a fost definită prin colorație pentru PD-L1 a $\geq 25\%$ dintre celulele tumorale; sau colorație pentru PD-L1 a $\geq 25\%$ dintre celulele imunitare dacă $> 1\%$ din aria tumorală conținea celule imunitare; sau colorație pentru PD-L1 pentru 100% dintre celulele imunitare dacă $= 1\%$ din aria tumorală conținea celule imunitare.

La analiza interimară prespecificată (data de închidere a bazei de date 21 octombrie 2019), studiul B9991001 și-a îndeplinit criteriul final principal de evaluare pentru SG la ambele populații co-principale: la toți pacienții randomizați cu o SG mediană de 21,4 luni (ÎÎ 95%: 18,9; 26,1; RR 0,69, ÎÎ 95%: 0,556; 0,863) în grupul de tratament cu avelumab plus BSC și cu o SG mediană de 14,3 luni (ÎÎ 95%: 12,9; 17,8) în grupul de tratament cu BSC în monoterapie. La pacienții cu tumori cu status PD-L1 pozitiv, SG mediană nu a fost atinsă (ÎÎ 95%: 20,3; neatinsă; RR 0,56, ÎÎ 95% 0,404; 0,787) în grupul de tratament cu avelumab plus BSC, iar SG mediană în grupul de tratament cu BSC în monoterapie a fost 17,1 luni (ÎÎ 95%: 13,5; 23,7). Rezultatele SG actualizate cu o dată de închidere a bazei de date 19 ianuarie 2020 și datele SFP cu o dată de închidere a bazei de date 21 octombrie 2019 sunt prezentate în Tabelul 8 și în Figura 3 și Figura 4 de mai jos.

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia PD-L1 în studiul B9991001

Criterii finale de eficacitate	Avelumab plus BSC	BSC	Avelumab plus BSC	BSC	Avelumab plus BSC	BSC
	(N=350)	(N=350)	(N=189)	(N=169)	(N=139)	(N=131)
	Toți pacienții randomizați		Tumori pozitive pentru PD-L1		Tumori negative pentru PD-L1 ^c	
Supraviețuire globală (SG) ^a						
Evenimente (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana în luni	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(ÎÎ 95%)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Risc relativ	0,70		0,60		0,83	
(ÎÎ 95%)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
Valoarea p bilaterală ^d	0,0008		0,0019		--	
Supraviețuire fără progresie (SFP) ^{b, e, f}						
Evenimente (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana în luni	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(ÎÎ 95%)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7; 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Risc relativ	0,62		0,56		0,63	
(ÎÎ 95%)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
Valoarea p bilaterală ^d	< 0,0001		< 0,0001		--	

ÎÎ: Interval de încredere; K-M: Kaplan-Meier, NE: neestimabil

Notă: 72 pacienți (22 pacienți în grupul de tratament cu avelumab plus BSC și 50 pacienți în grupul cu BSC exclusiv) prezentau o tumoră cu status PD-L1 necunoscut

^a Data de închidere a bazei de date pentru SG 19 ianuarie 2020

^b Data de închidere a bazei de date pentru SFP 21 octombrie 2019

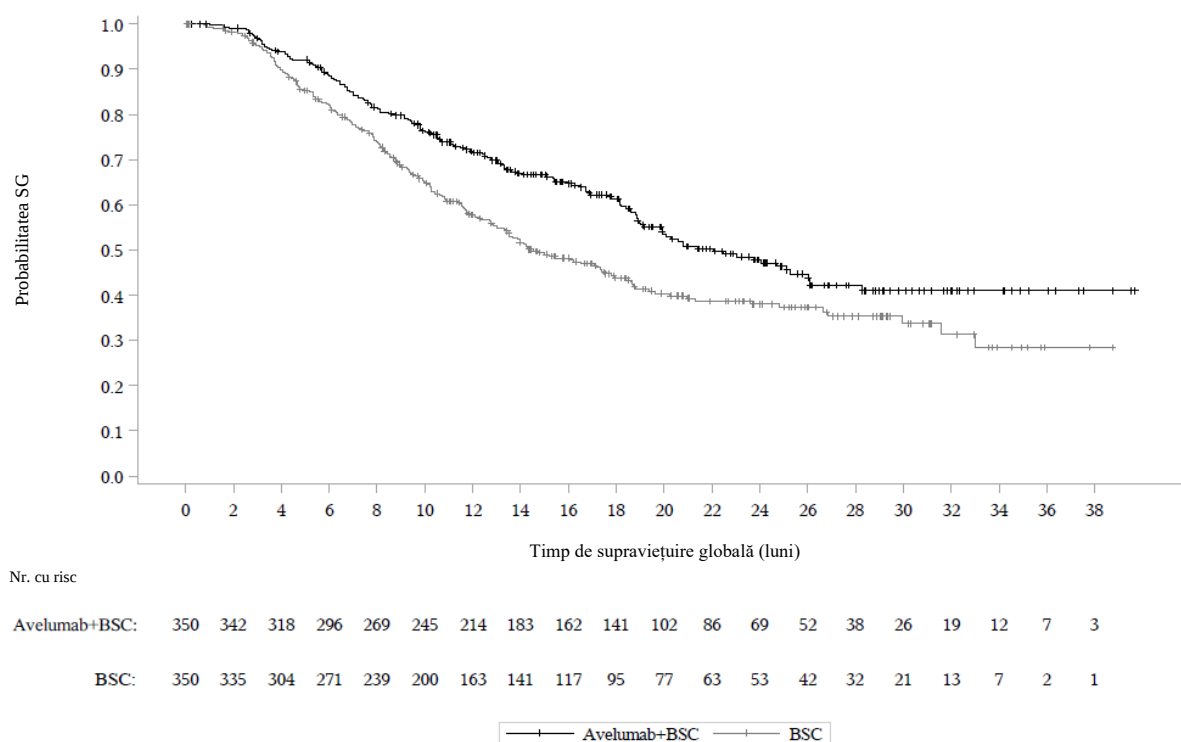
^c Analizele privind grupele de pacienți cu rezultat negativ pentru PD-L1 au fost exploratorii și nu s-a efectuat niciun test formal

^d Valoarea p pe baza rangului logaritmic stratificat

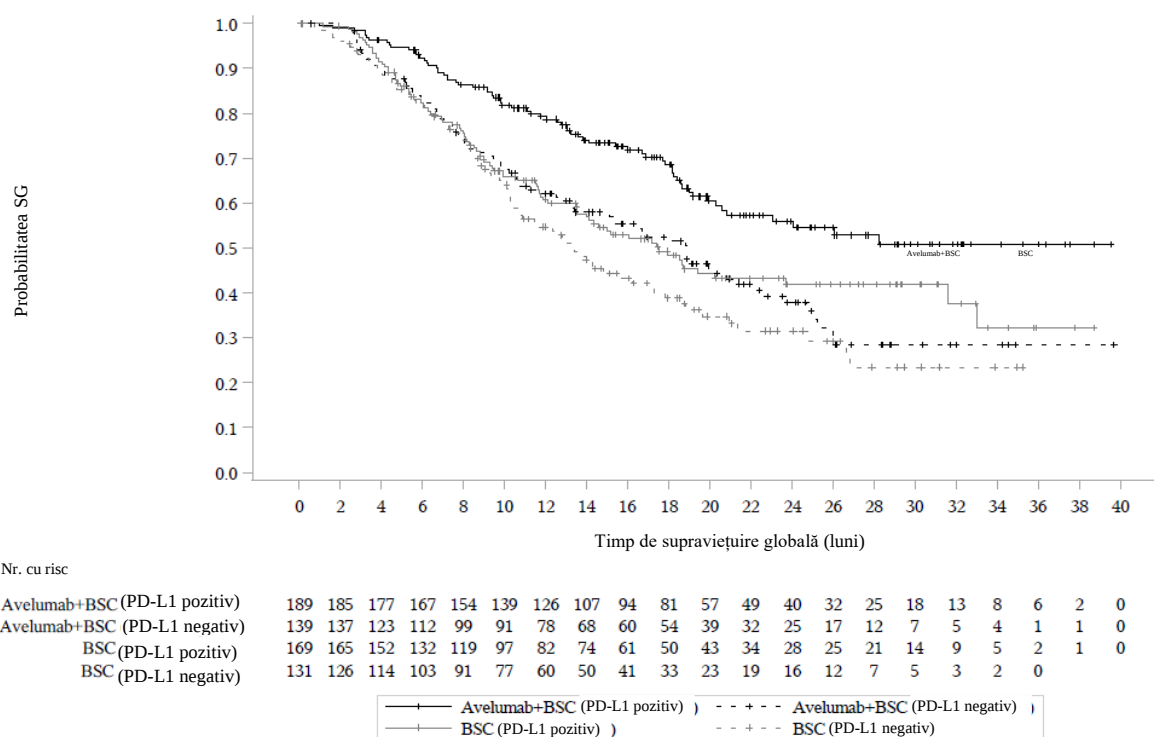
^e Pe baza evaluării BICR conform RECIST v1.1

^f Motivele de cenzurare a SFP urmează o ierarhie în ordine secvențială: nicio evaluare adecvată la momentul inițial, începerea unei noi terapii anticancer, eveniment după 2 sau mai multe evaluări lipsă, retragerea consimțământului, pierderea din urmărire, nicio evaluare tumorală adecvată ulterioară momentului inițial, în curs, fără un eveniment

Figura 3: Estimările Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (SG) în funcție de expresia PD-L1 (data de închidere a bazei de date 19 ianuarie 2020) – Set complet de analiză

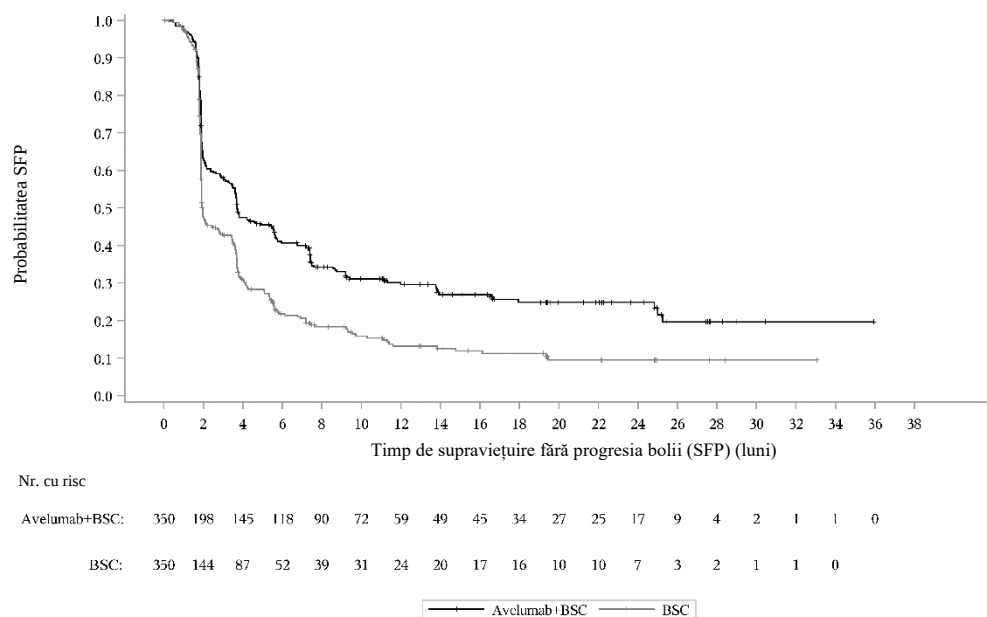


(A): Toți pacienții randomizați

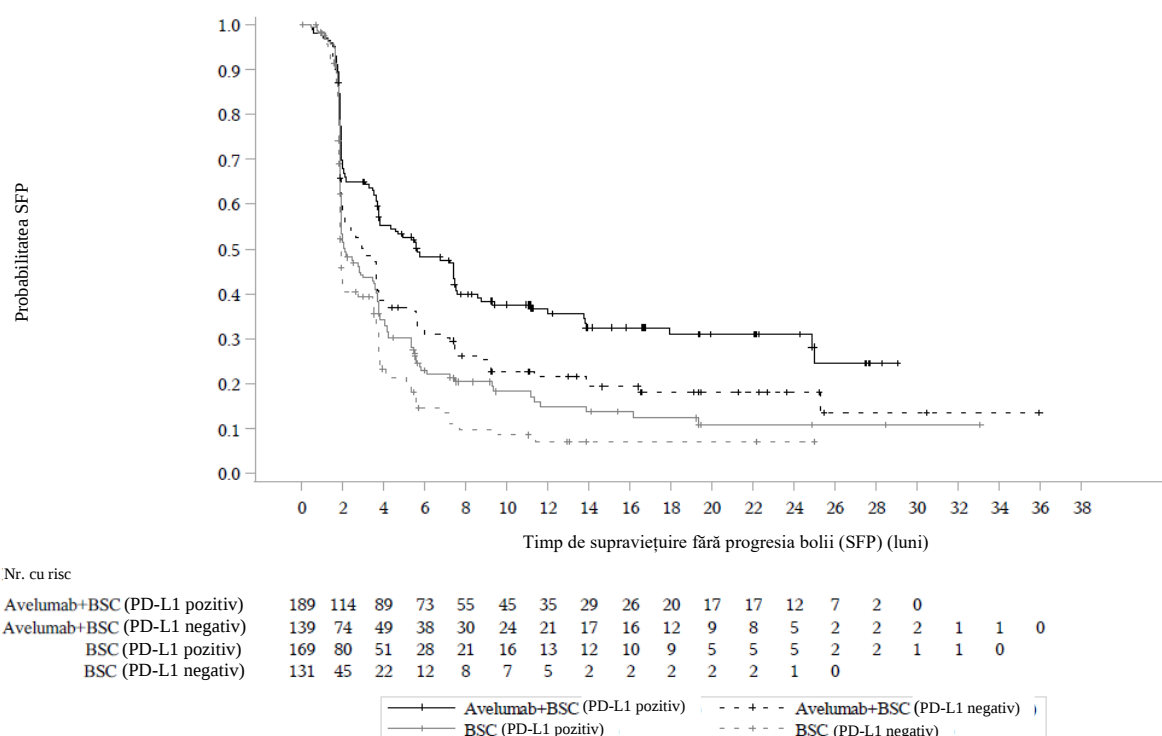


(B): Pacienți în funcție de expresia PD-L1

Figura 4: Estimările Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în funcție de expresia PD-L1 pe baza evaluării BICR (RECIST v1.1) (data de închidere a bazei de date 21 octombrie 2019) – Set complet de analiză



(A): Toți pacienții randomizați



(B): Pacienți în funcție de expresia PD-L1

Carcinom renal (studiul B9991003)

Eficacitatea și siguranța avelumabului în asociere cu axitinib au fost demonstrate în studiul B9991003, un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, efectuat cu avelumab în asociere cu axitinib la 886 pacienți cu CR netratat avansat sau metastazat, cu o componentă cu celule clare.

Pacienții au fost incluși indiferent de categoriile de risc de prognostic sau de expresia PD-L1 la nivelul tumorii, iar pentru aceștia trebuia să existe cel puțin o leziune măsurabilă definită conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1, care să nu fi fost iradiată anterior. Pacienții cu terapie sistemică anterioară ținută către CR avansat sau metastazat; tratament anterior sistemic prin imunoterapie cu IL-2, IFN- α , anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1 sau anti-CTLA-4 sau cu metastază cerebrală activă; boală autoimună activă, care se putea agrava la administrarea de medicamente imunostimulatoare; prezența altor patologii maligne în antecedente, în ultimii 5 ani; transplant de organ, nu au fost eligibili.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de Statusul de performanță (SP) al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) (0 față de 1) și de regiune (Statele Unite față de Canada/Europa de Vest față de restul lumii). Pacienții au fost randomizați (1:1) în unul dintre următoarele grupuri de tratament:

- Avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă la interval de 2 săptămâni în asociere cu axitinib 5 mg, de două ori pe zi, administrat pe cale orală (N=442). La pacienții care au tolerat doza de axitinib de 5 mg de două ori pe zi fără evenimente adverse asociate axitinibului, de gradul 2 sau mai mare, timp de 2 săptămâni consecutiv s-a permis creșterea dozei la 7 mg și apoi la 10 mg de două ori pe zi. Administrarea axitinibului putea fi întreruptă sau redusă la 3 mg de două ori pe zi și apoi la 2 mg de două ori pe zi pentru abordarea toxicității.
- Sunitinib 50 mg o dată pe zi, administrat pe cale orală timp de 4 săptămâni, urmat de 2 săptămâni fără administrare (N=444) până la progresia dovedită radiografic sau clinic sau toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu avelumab și axitinib a continuat până la progresia bolii, definită conform criteriilor RECIST v1.1, conform evaluării de către Comisia Centrală Independentă de Analiză în Regim Orb (Blinded Independent Central Review - BICR) sau toxicitate inacceptabilă. Administrarea avelumabului și axitinibului a fost permisă după progresia bolii, definită conform criteriilor RECIST pe baza evaluării de către investigator a raportului beneficiu--risc și a stării clinice a pacientului, incluzând statusul de performanță, simptomele clinice, evenimentele adverse și datele de laborator. Majoritatea pacienților (n=160, 71,4%) la care a apărut progresia bolii a continuat tratamentul cu ambele medicamente după progresie. S-a efectuat evaluarea statusului tumoral la momentul inițial, după randomizare la 6 săptămâni, ulterior o dată la 6 săptămâni până la 18 luni după randomizare și apoi o dată la 12 săptămâni până la progresia bolii confirmată, documentată, conform evaluării BICR.

Criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluată de BICR utilizând RECIST v1.1 și supraviețuirea globală (SG) în tratamentul de primă linie al pacienților cu CR avansat, cu tumori cu rezultat pozitiv pentru PD-L1 (nivelul de expresie al PD-L1 $\geq 1\%$). Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de SFP pe baza evaluării de către BICR conform criteriilor RECIST v.1.1 și de SG indiferent de expresia PD-L1. Statusul PD-L1 a fost determinat pe baza imunohistochemiei. Alte criterii finale secundare de evaluare au inclus răspunsul obiectiv (RO), timpul până la răspuns (TPR) și durata răspunsului (DR).

Caracteristicile populației de studiu: vârsta mediană de 61 ani (interval: 27,0 până la 88,0), 38% dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani sau peste, 75% erau de sex masculin, 75% erau de rasă albă, iar scorul de performanță ECOG era 0 (63%) sau 1 (37%).

Distribuția pacienților în funcție de grupurile de risc conform Consorțiului bazei de date internaționale a cancerului renal metastatic (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium - IMDC) a fost următoarea: 21% favorabil, 62% intermediar și 16% nefavorabil. Distribuția pacienților în funcție de grupurile de risc conform Centrului Memorial Sloan--Kettering pentru Cancer (Memorial Sloan--Kettering Cancer Center - MSKCC) a fost următoarea: 22% favorabil, 65% intermediar și 11% nefavorabil.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 9 și Figura 5 pe baza datelor la închiderea bazei de date din 28 ianuarie 2019. La o urmărire timp de 19 luni a SG mediană, datele privind SG erau imature, cu 27% decese. Riscul relativ (RR) observat pentru SG a fost de 0,80 (ÎÎ 95%: 0,616; 1,027) pentru avelumab în asociere cu axitinib, în comparație cu sunitinib.

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea din studiul B9991003 la pacienți indiferent de expresia PD-L1

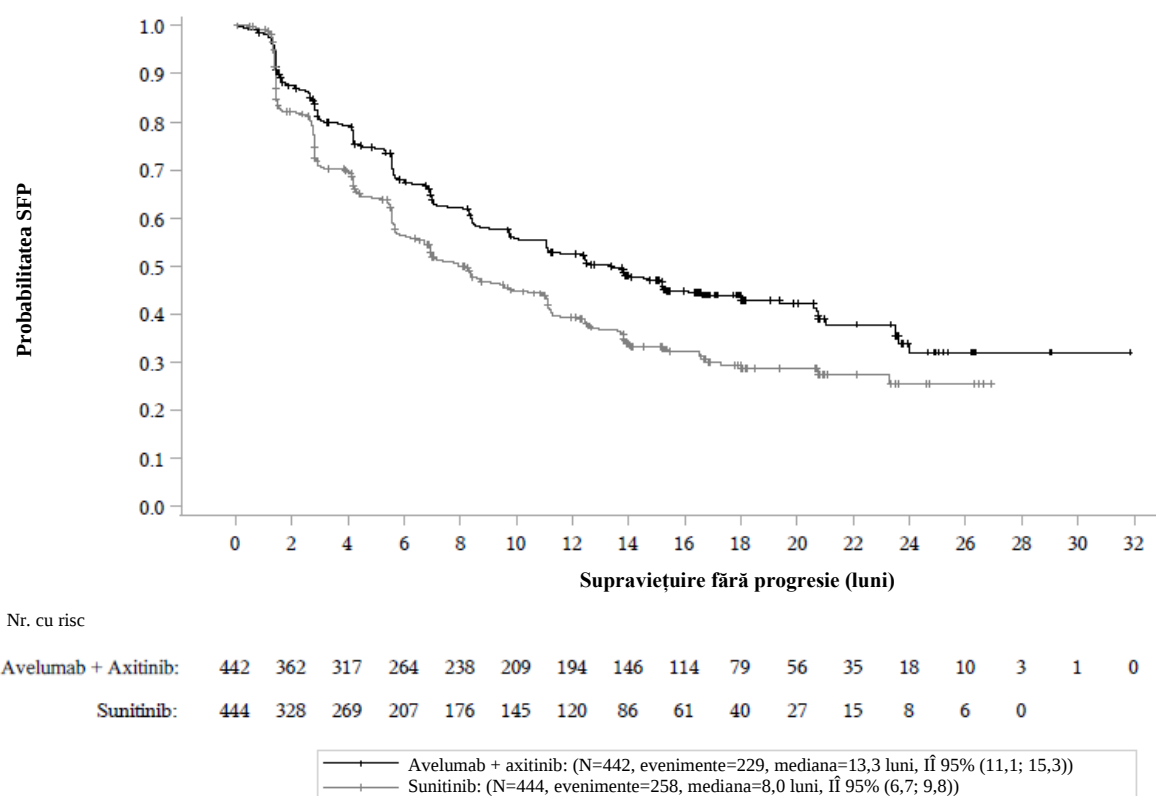
Criterii finale de evaluare a eficacității (Pe baza evaluării BICR)	Avelumab plus axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Supraviețuire fără progresie (SFP)		
Evenimente (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,69 (0,574; 0,825)	
Valoarea p*	< 0,0001	
Rata SFP la 12 luni, pe baza K--M, (ÎÎ 95%)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Rata SFP la 18 luni, pe baza K--M, (ÎÎ 95%)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată		
Rata de răspuns obiectiv (RRO) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(ÎÎ 95%)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Răspuns complet (RC) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Răspuns parțial (RP) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Timpul până la răspuns (TPR)		
Mediana, luni (interval)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Durata răspunsului (DR)		
Mediana, luni (ÎÎ 95%)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: Comisia Centrală Independentă de Analiză în Regim Orb; ÎÎ: Interval de încredere; K--M: Kaplan--Meier; NE: neestimabil

* valoarea p unilaterală pe baza rangului logaritmic stratificat.

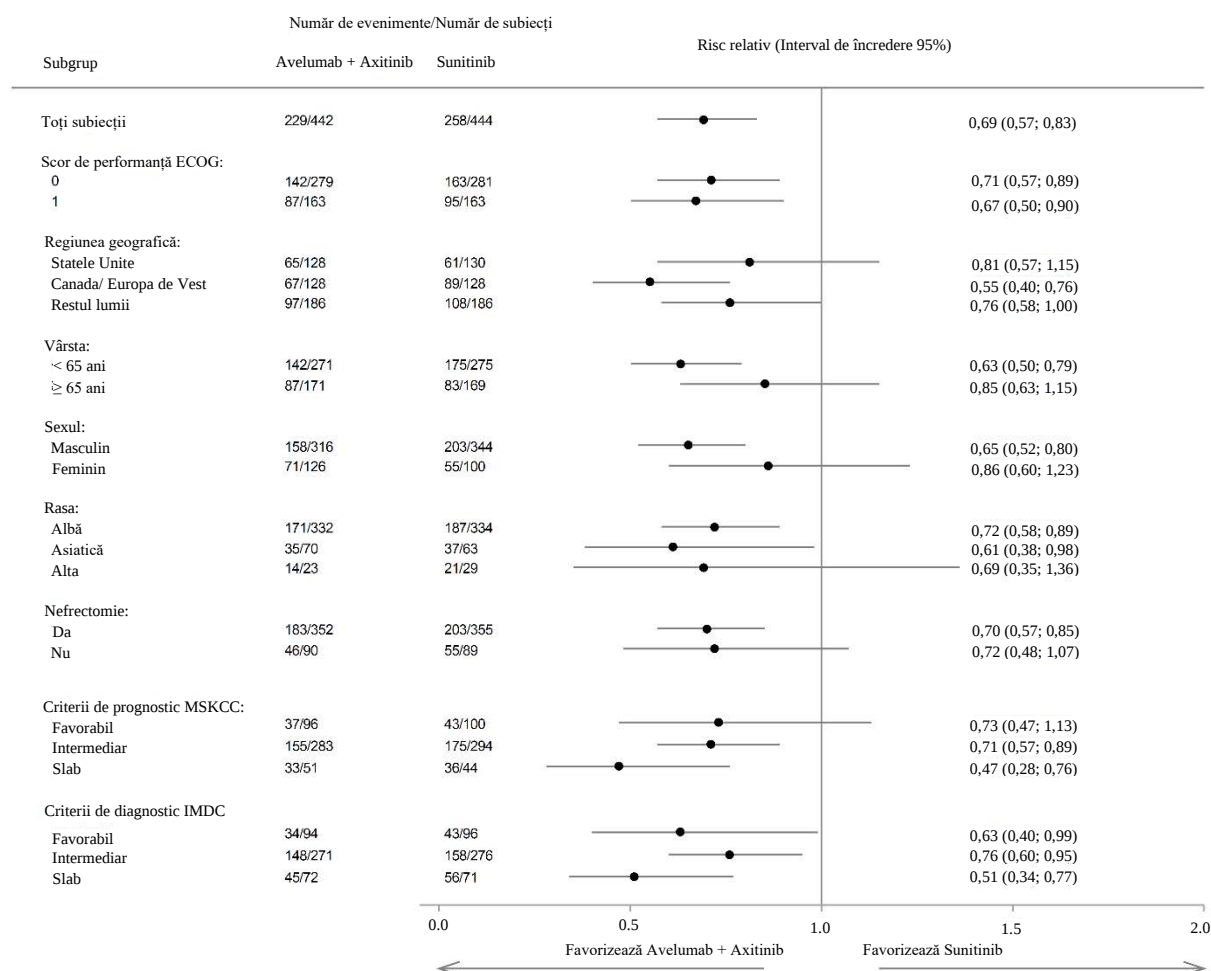
** ÎÎ sunt derivate utilizând transformarea din bază logaritmică în bază logaritmică cu transformare inversă până la scala netransformată.

Figura 5: Estimările Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii pe baza evaluării BICR – la pacienți indiferent de expresia PD-L1



S-a observat îmbunătățirea SFP la subgrupurile prespecificate.

Figura 6: Blobograma supraviețuirii fără progresie pe baza evaluării de către BICR la pacienți indiferent de expresia PD-L1



Copii și adolescenți

Studiul MS100070-0306 a fost un studiu multicentric, deschis, de fază I/II, pentru evaluarea dozei, siguranței și tolerabilității, activității antitumorale, farmacocineticii și farmacodinamicii avelumabului la copii și adolescenți, de la naștere până la vârsta de maxim 18 ani, cu tumori solide refractare sau recidivante, inclusiv tumori ale sistemului nervos central (SNC) și limfom pentru care nu este disponibilă nicio terapie standard sau atunci când pacientul nu a fost eligibil pentru terapia existentă.

În studiu au fost înrolați 21 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani (11 pacienți ≤ 12 ani și 10 pacienți > 12 ani) cărora li s-a administrat fie avelumab 10 mg/kg (N=6), fie avelumab 20 mg/kg (N=15) intravenos, o dată la 2 săptămâni, până la progresia confirmată a bolii, deces sau toxicitate inacceptabilă.

Categoriile de tumori primare au fost sarcomul țesuturilor moi/sarcomul osos (N=12), patologiiile maligne ale SNC (N=8) și carcinomul gastrointestinal (GI) (N=1).

În acest studiu, nu a existat niciun răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) pe baza evaluării conform RECIST 1.1.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bavencio la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul carcinomului cu celule Merkel, al carcinomului urotelial și al carcinomului renal (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) avelumabului a fost evaluată utilizând o abordare de FC populațională pentru avelumab în monoterapie și avelumab în asociere cu axitinib.

Pe baza unei analize de FC populațională pentru avelumab în monoterapie și în asociere cu axitinib, nu sunt de așteptat diferențe semnificative clinic din punctul de vedere al expunerii la avelumab între doza de 800 mg și doza de 10 mg/kg cu administrare la interval de 2 săptămâni.

Distribuție

Se preconizează că avelumabul este distribuit în circulația sistemică și într-o mai mică măsură în spațiul extracelular. Volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 4,72 l.

În concordanță cu distribuția extravasculară limitată, volumul de distribuție al avelumabului la starea de echilibru este redus. După cum este de așteptat pentru un anticorp, avelumabul nu se leagă de proteinele plasmatice într-o manieră specifică.

Eliminare

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională efectuată la 1 629 pacienți, valoarea clearance-ului sistemic total (Cl) este de 0,59 l/zi. În cadrul analizei suplimentare, s-a constatat că Cl avelumabului scade în timp: cea mai mare reducere maximă medie (coeficient procentual de variație [CV%]) față de valoarea inițială, pentru diferite tipuri de tumori, a fost de aproximativ 32,1% (CV 36,2%).

Concentrațiile de avelumab la starea de echilibru au fost atinse după aproximativ 4 săptămâni până la 6 săptămâni (2 până la 3 cicluri) de administrare de doze repetate de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, iar acumularea sistemică a fost de aproximativ 1,25 ori.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) la doza recomandată este de 6,1 zile pe baza analizei de FC populațională.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la avelumab a crescut proporțional cu doza în intervalul de doze cuprinse între 10 mg/kg și 20 mg/kg cu administrare la interval de 2 săptămâni.

Atunci când s-a administrat avelumab în doză de 10 mg/kg în asociere cu axitinib 5 mg, expunerile respective la avelumab și axitinib au fost nemodificate, în comparație cu administrare medicamentelor în monoterapie. Nu a existat nicio dovadă care să sugereze o modificare relevantă clinic în timp a clearance-ului avelumabului la pacienții cu CR avansat.

Grupe speciale de pacienți

O analiză de farmacocinetică populațională nu a sugerat nicio diferență privind clearance-ul sistemic total al avelumabului pe baza vârstei, sexului, rasei, statusului PD-L1, încărcării tumorale, insuficienței renale și insuficienței hepatice ușoare sau moderate.

Clearance-ul sistemic total crește proporțional cu greutatea corporală. Expunerea la starea de echilibru a fost aproximativ uniformă pe parcursul unui interval larg de greutate corporală (30 kg până la 204 kg) pentru doze normalizate cu greutatea corporală.

Insuficiență renală

Nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere clinic privind clearance-ul avelumabului între pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata filtrării glomerulare (RFG) cuprinsă între 60 ml/min și 80 ml/min, clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) pe baza formulei Cockcroft-Gault; n=623), insuficiență renală moderată (RFG cuprinsă între 30 ml/min și 59 ml/min, n=320) și pacienții cu funcție renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/min, n=671).

Avelumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG cuprinsă între 15 ml/min și 29 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere clinic privind clearance-ul avelumabului între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valoarea bilirubinei $\leq$ LSVN și valoarea AST $>$ LSVN, sau valoarea bilirubinei cuprinsă între LSVN și 1,5 ori LSVN, n=217) și pacienții cu funcție hepatică normală (valoarea bilirubinei și valoarea AST $\leq$ LSVN, n=1 388) la o analiză de FC populațională. Insuficiența hepatică a fost definită pe baza criteriilor Institutului Național pentru Cancer din Statele Unite ale Americii (National Cancer Institute - NCI) privind disfuncția hepatică.

Avelumabul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (valoarea bilirubinei cuprinsă între 1,5 ori LSVN și 3 ori LSVN) sau insuficiență hepatică severă (valoarea bilirubinei $>$ 3 ori LSVN).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica avelumabului a fost evaluată la 21 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 ani și 17 ani în studiul MS100070--0306, cărora li s-a administrat fie avelumab 10 mg/kg (N=6), fie avelumab 20 mg/kg (N=15) intravenos, o dată la 2 săptămâni, până la progresia confirmată a bolii, deces sau toxicitate inacceptabilă.

Parametrii FC la copii și adolescenți și profilurile FC corespunzătoare pentru toți pacienții au fost evaluate în funcție de schemele terapeutice și stratificate în funcție de greutatea corporală.

Expunerea la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat avelumab 20 mg/kg a fost similară sau mai mare comparativ cu cea a adulților cărora li s-a administrat avelumab 10 mg/kg sau 800 mg. La copiii și adolescenții cărora li s-a administrat avelumab 10 mg/kg, expunerea a fost mai mică comparativ cu cea a adulților.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după administrarea de doze repetate la maimuțe *Cynomolgus* cărora li s-a administrat intravenos doze de 20, 60 sau 140 mg/kg, o dată pe săptămână, timp de 1 lună și 3 luni, urmate de o perioadă de recuperare cu durată de 2 luni, după perioada de administrare a dozelor cu durată de 3 luni. S-a observat acumularea perivasculară de celule mononucleare la nivelul creierului și al măduvei spinării la maimuțele tratate cu avelumab în doză $\geq$ 20 mg/kg timp de 3 luni. Cu toate că nu a existat o relație doză--răspuns clară, nu se poate exclude asocierea acestei observații cu tratamentul cu avelumab.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale. Se consideră că în menținerea toleranței pentru fetus pe parcursul sarcinii este implicată calea PD-1/PD-L1. S-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 la modelele murine de gestație perturbă toleranța pentru fetus și duce la o creștere a pierderii fetale. Aceste rezultate indică riscul potențial ca administrarea avelumabului în timpul sarcinii să aibă efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând prezența unor rate crescute de avort sau copil născut mort.

Nu s-au efectuat studii de evaluare a potențialului de carcinogenitate sau genotoxicitate al avelumabului.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra fertilității. În cadrul studiilor de toxicologie după administrarea de doze repetate, cu durată de 1 lună și de 3 luni, efectuate la maimuțe, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere ale femelelor. Multe dintre exemplarele masculine de maimuțe incluse în acest studiu erau imature din punct de vedere sexual și, prin urmare, nu se pot trage concluzii explicite cu privire la efectele asupra organelor reproductive ale masculilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Acid acetic glacial
Polisorbat 20 (E 432)
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere medicamentul trebuie diluat și administrat imediat prin perfuzie.

După prepararea perfuziei

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a soluției diluate a fost demonstrată după cum urmează:

Prepararea perfuziei	Păstrare la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C protejat de lumină	Păstrare la temperaturi cuprinse între 20°C și 25°C și la lumina camerei
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	96 ore	72 ore
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%)	24 ore	24 ore

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie administrată imediat prin perfuzie, cu excepția cazului în care metoda de diluare previne riscul contaminării microbiene. Dacă nu este utilizată imediat, timpul de păstrare în condiții de utilizare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc halobutlic și sigiliu din aluminiu montat pe un capac fără filet, din plastic, detașabil.

Mărime de ambalaj de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Bavencio este compatibil cu pungi de perfuzie din polietilenă, polipropilenă și acetat de etilen vinil, flacoane din sticlă, seturi de perfuzie din policlorură de vinil și filtre în linie cu membrane din polietersulfonă, cu dimensiuni ale porilor de 0,2 micrometri.

Instrucțiuni privind manipularea

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizată o tehnică aseptică.

- Flaconul trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Bavencio este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, flaconul trebuie aruncat.
- Trebuie utilizată o pungă de perfuzie de dimensiune adecvată (de preferat 250 ml), conținând fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Volumul necesar de Bavencio trebuie extras din flacon (flacoane) și transferat în punga de perfuzie. Orice flacoane parțial utilizate sau goale trebuie aruncate.
- Soluția diluată trebuie amestecată răsturnând ușor punga pentru a evita formarea de spumă sau agitarea excesivă a soluției.
- Soluția trebuie examinată pentru a exista siguranța că este limpede, incoloră și nu conține particule vizibile. Soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.
- Nu trebuie administrate concomitent alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase. Soluția perfuzabilă trebuie administrată utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat, după cum se descrie la pct. 4.2.

După administrarea Bavencio, linia trebuie spălată fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%).

Soluția diluată nu trebuie congelată sau agitată. În cazul păstrării la frigider, soluția diluată din pungile pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (între 20°C și 25°C) înainte de utilizare.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1214/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Bavencio în fiecare stat membru, DAPP trebuie să agreeze conținutul și formatul programului educațional, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional are scopul de a crește conștientizarea pacienților cu privire la semnele și simptomele relevante pentru recunoașterea/identificarea timpurie a reacțiilor adverse mediate imun și a reacțiilor asociate perfuziei.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Bavencio, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care asigură îngrijirea, legat de care se preconizează că vor prescrie și utiliza Bavencio au acces/li se furnizează Cardul de avertizare al pacientului.

Cardul de avertizare al pacientului va conține următoarele mesaje importante:

- Scurtă introducere cu privire la Bavencio (avelumab) (indicația și scopul acestui document)
- Descrierea semnelor și simptomelor principale ale reacțiilor adverse mediate imun și ale reacțiilor asociate perfuziei și importanța înștiințării imediate a medicului lor curant în cazul în care apar simptome, acestea persistă sau se agravează
- Mesaj de atenționare pentru pacienți cu privire la importanța de se adresa imediat medicului curant în cazul în care apare vreunul dintre semnele și simptomele menționate și cu privire la importanța faptului de a nu încerca să se trateze singuri
- Reamintirea de a purta în permanență Cardul de avertizare al pacientului și de a-l arăta oricărui profesionist din domeniul sănătății care i-ar putea trata
- De asemenea, cardul trebuie să conțină o rubrică pentru introducerea datelor de contact ale medicului care a prescris Bavencio și să includă un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în situații de urgență, cu privire la faptul că pacientul utilizează Bavencio.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
avelumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg.
Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Manitol, acid acetic glacial, polisorbit 20, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
200 mg/10 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare unică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1214/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC -- COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC -- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Bavencio 20 mg/ml concentrat steril
avelumab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă avelumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Bavencio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bavencio
3. Cum se utilizează Bavencio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bavencio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Bavencio și pentru ce se utilizează

Bavencio conține substanța activă avelumab, un anticorp monoclonal (un tip de proteină) care se atașează de o țintă specifică din organism, numită PD-L1.

PD-L1 se găsește pe suprafața anumitor celule tumorale și ajută la protejarea acestora de sistemul imunitar (sistemul natural de apărare al organismului). Bavencio se leagă de PD-L1 și blochează efectul de protecție al acestuia, permițând sistemului imunitar să atace celulele tumorale.

Bavencio este utilizat la adulți pentru a trata:

- carcinomul cu celule Merkel (CCM), **un tip rar de cancer de piele**, atunci când a devenit metastazat (s-a extins la alte părți ale organismului).
- carcinomul urotelial (CU), **un tip de cancer care își are originea la nivelul tractului urinar**, atunci când este avansat sau metastatic (s-a extins dincolo de vezica urinară sau la alte părți ale corpului). Bavencio se utilizează ca tratament de întreținere dacă tumora nu a crescut după așa-numita chimioterapie pe bază de platină ca prim tratament.
- carcinomul renal (CR), **un tip de cancer la rinichi**, atunci când este avansat (s-a extins mai departe de rinichi sau la alte părți ale organismului).

Pentru cancerul renal, Bavencio se utilizează în asociere cu axitinib.

Este important să citiți și prospectul medicamentului care conține axitinib. Dacă aveți orice întrebare despre axitinib, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bavencio

Nu utilizați Bavencio

dacă sunteți alergic la avelumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Analize de sânge și verificări ale greutății

Medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate înaintea și în timpul tratamentului cu Bavencio.

Vi se vor efectua analize de sânge în timpul tratamentului, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza greutatea înaintea și în timpul tratamentului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Bavencio

Acesta poate provoca reacții adverse (vezi pct. 4). Vă rugăm să rețineți că, în unele cazuri, simptomele pot fi întârziate, și pot apărea după ultima doză care v-a fost administrată. Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome, trebuie să **solicitați asistență medicală de urgență**:

- reacții asociate perfuziei;
- probleme din cauza inflamației plămânilor (pneumonită);
- inflamație a ficatului (hepatită) sau alte probleme la ficat;
- inflamație a intestinelor (colită), diaree (scaune apoase, nelegate sau moi) sau un număr mai crescut de scaune decât de obicei;
- inflamație a pancreasului (pancreatită);
- inflamație a inimii (miocardită);
- probleme la nivelul glandelor care secretă hormoni (glanda tiroidă, glanda suprarenală și glanda hipofiză) care pot afecta funcționarea acestor glande;
- diabet de tip 1, inclusiv o problemă gravă, care pune uneori viața în pericol, provocată de prezența de acid în sânge produs de diabet (cetoacidoză diabetică);
- probleme la nivelul rinichilor;
- inflamație a mușchilor (miozită);
- probleme din cauza inflamației la nivelul plămânilor, pielii, ochilor/și sau a ganglionilor limfatici (sarcoidoză).

Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome în timp ce luați Bavencio **nu** încercați să le tratați singur cu alte medicamente. Medicul dumneavoastră vă poate

- recomanda alte medicamente pentru a preveni complicațiile și a vă reduce simptomele,
- opri administrarea următoarei doze de Bavencio,
- sau opri definitiv tratamentul cu Bavencio.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Bavencio dacă

- aveți o boală autoimună (o afecțiune în care organismul își atacă propriile celule);
- aveți o infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA);
- aveți sau ați avut vreodată o infecție virală cronică a ficatului, incluzând hepatita B (VHB) sau hepatita C (VHC);
- vi se administrează medicamente pentru suprimarea sistemului imunitar;
- vi s-a efectuat un transplant de organ.

Bavencio acționează asupra sistemului imunitar. Poate provoca inflamație la nivelul anumitor părți ale organismului. Riscul dumneavoastră cu privire la aceste reacții adverse poate fi mai crescut dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul își atacă propriile celule). Puteți avea, de asemenea, exacerbări frecvente al bolii autoimune, care, în majoritatea cazurilor, sunt ușoare ca intensitate.

Copii și adolescenți

Bavencio nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, Bavencio nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Bavencio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina

Bavencio poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Bavencio dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul recomandă în mod specific acest lucru.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timp ce vi se administrează Bavencio și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Nu alăptați în timp ce vi se administrează Bavencio și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze.

Nu se cunoaște dacă Bavencio trece în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat Bavencio dacă nu vă simțiți suficient de bine. Oboseala este o reacție adversă foarte frecventă la Bavencio și vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Bavencio are un conținut redus de sodiu

Bavencio conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 200 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Bavencio

Bavencio vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

Cât Bavencio vi se va administra

Doza recomandată de avelumab este de 800 mg la interval de 2 săptămâni. Medicul dumneavoastră va stabili numărul de administrări ale tratamentului necesare.

Cum vi se va administra Bavencio

Bavencio vă va fi administrat sub formă de perfuzie (picurare) în venă (intravenos) în decursul unei perioade de 1 oră. Înainte de utilizare, Bavencio va fi adăugat într-o pungă de perfuzie care conține o soluție de clorură de sodiu.

Înainte de a vi se administra Bavencio

Cel puțin la primele 4 administrări ale tratamentului, vi se va administra paracetamol și un antihistaminic înainte de a vi se administra Bavencio, pentru a preveni reacțiile adverse posibile asociate perfuziei. În funcție de modul în care organismul dumneavoastră răspunde la tratament, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze în continuare aceste medicamente înainte de toate administrările tratamentului cu Bavencio.

Dacă omiteți o doză de Bavencio

Este foarte important să respectați toate programările pentru administrarea Bavencio. Dacă omiteți o programare, întrebați-l pe medicul dumneavoastră când trebuie să programați administrarea următoarei doze.

Dacă încetați să vi se administreze Bavencio

Nu opriți tratamentul cu Bavencio dacă nu ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului poate duce la încetarea efectului medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre reacțiile adverse pot apărea după mai multe săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze.

Bavencio acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate provoca inflamație la nivelul unor părți ale organismului (vezi pct. 2). Inflamația poate provoca efecte dăunătoare grave asupra organismului dumneavoastră, iar unele afecțiuni inflamatorii pot duce la deces și pot necesita tratament sau oprirea administrării Bavencio.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă prezentați inflamație în oricare parte a corpului dumneavoastră sau dacă aveți vreunul dintre următoarele semne sau simptome sau dacă acestea se înrăutățesc.

- Semne de reacții asociate perfuziei, cum sunt **lipsa de aer sau respirația șuierătoare, frisoanele sau tremurăturile, erupția în relief pe piele sau pustulele pe piele, înroșirea feței, scăderea tensiunii arteriale** (amețală, oboseală, greață), **febra, durerea de spate și durerea abdominală**. Acestea sunt foarte frecvente.
- Semne de inflamație a glandelor care secretă hormoni (care pot afecta modul în care funcționează glandele) pot include **oboseală extremă, bătăi rapide ale inimii, transpirație în exces, modificări ale dispoziției sau ale comportamentului**, cum sunt iritabilitatea sau uitarea, **senzație de frig, tensiune arterială foarte mică** (leșin, amețală, oboseală, greață), **modificări ale greutății sau durere de cap**. Acestea sunt foarte frecvente pentru glanda tiroidă, frecvente pentru glandele suprarenale și mai puțin frecvente pentru glanda hipofiză.
- Semnele de inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită) pot fi reprezentate de **difficultățile de respirație sau tuse**. Acestea sunt frecvente.
- Semnele de inflamație a intestinelor (colită) pot include **diaree** (scaune moi) sau **mai multe scaune decât de obicei, prezența de sânge în scaun sau scaune de culoare închisă sau negre ca smoala, lipicioase sau durere severă** sau **sensibilitate la nivelul stomacului (abdomenului)**. Acestea sunt frecvente.
- Semnele de probleme la ficat, incluzând inflamație a ficatului (hepatită) pot include **îngălbenirea pielii (icter) sau a albului ochilor, greață sau vărsături severe, durere în partea dreaptă a zonei stomacului (abdomen), moleșală, urină închisă la culoare** (de culoarea ceaiului), **sângerare sau învinețire mai rapidă decât de obicei, senzație mai redusă de foame decât de obicei, oboseală sau rezultate anormale ale analizelor funcției ficatului**. Acestea sunt frecvente.
- Semnele de inflamație a pancreasului (pancreatită) pot include **durere abdominală, greață și vărsături**. Acestea sunt mai puțin frecvente.

- Semnele de inflamație a inimii (miocardită) pot include **dificultăți la respirație, amețeală sau leșin, febră, dureri în piept și senzație de apăsare la nivelul pieptului sau simptome similare gripei**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele diabetului de tip 1, incluzând cetoacidoza diabetică, pot include **senzație de foame sau de sete mai intense decât de obicei, nevoia de a urina mai frecvent, scădere în greutate și senzație de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație care miroase dulce sau a fructe, senzație de rău sau stare de rău, durere la nivelul stomacului și respirație profundă sau rapidă**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele de inflamație a rinichilor pot include **rezultate anormale ale analizelor funcției rinichilor, urinare mai puțin frecventă decât în mod obișnuit, prezența de sânge în urină sau umflarea gleznelor**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semnele de inflamație a mușchilor (miozită) pot include **durere sau slăbiciune musculară**. Acestea sunt mai puțin frecvente.
- Semne de inflamație asociate cu **o acumulare a celulelor inflamatorii** la nivelul a diferite organe și țesuturi, cel mai frecvent la nivelul plămânilor (sarcoidoză). Acestea sunt mai puțin frecvente.

Nu încercați să vă tratați singur cu alte medicamente.

Alte reacții adverse

Unele reacții adverse pot să nu prezinte simptome și este posibil să fie descoperite numai prin analize de sânge.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate cu avelumab în monoterapie:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului celulelor roșii din sânge
- Greață, scaune moi, constipație, vărsături
- Durere de burtă, durere de spate, durere articulară
- Tuse, dificultăți la respirație
- Senzație de oboseală sau slăbiciune
- Febră
- Umflare la nivelul brațelor, labelor picioarelor sau picioarelor
- Scădere în greutate, senzație mai redusă de foame

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului unui tip de celule albe în sânge (limfocite)
- Scădere a numărului de trombocite în sânge
- Creșteri ale tensiunii arteriale
- Scădere a nivelului de sodiu
- Durere de cap, amețeală
- Senzație de frig
- Uscăciune la nivelul gurii
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului în sânge
- Creștere a valorilor enzimelor pancreatice în sânge
- Erupții trecătoare pe piele, mâncărimi
- Durere musculară
- Boală similară gripei (include senzație de febră, dureri musculare)
- Amorțire, furnicături, slăbiciune, senzație de arsură la nivelul brațelor sau al picioarelor

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Înroșire a pielii
- Ocluzie intestinală
- Zone înroșite, cu mâncărimi, cu descuamare la nivelul pielii, piele uscată
- Scăderi ale tensiunii arteriale
- Creștere a valorilor enzimelor musculare în sânge
- Creștere a numărului unui tip de celule albe în sânge (eozinofile)
- Inflamație a articulațiilor (poliartrită reumatoidă)
- Miastenia gravis, sindrom miastenic, o boală care poate provoca slăbiciune musculară

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Inflamație a vezicii urinare. Semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate cu avelumab în asociere cu axitinib:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scaune moi, greață, constipație, vărsături
- Creșteri ale tensiunii arteriale
- Senzație de oboseală sau slăbiciune
- Răgușeală, tuse, dificultăți la respirație
- Reducere a senzației de foame, scădere în greutate
- Durere de cap, amețală
- Durere articulară, durere de spate, durere de burtă, durere musculară
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice în sânge
- Senzație de frig
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime
- Febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Zone de piele roșii, cu descuamare, cu mâncărimi, erupție asemănătoare acneei
- Umflare la nivelul brațelor, labelor picioarelor sau picioarelor
- Uscăciune a gurii
- Creștere a valorilor enzimelor pancreatice în sânge
- Scădere a funcției renale
- Scădere a numărului de celule roșii în sânge
- Scădere a tensiunii arteriale
- Scădere a glucozei în sânge
- Boală similară gripei (include senzație de febră, dureri musculare)
- Creștere a valorilor enzimelor musculare în sânge
- Scădere a numărului de trombocite în sânge
- Amorțire, furnicături, slăbiciune, senzație de arsură la nivelul brațelor sau al picioarelor
- Înroșire a pielii

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Scădere a numărului unui tip de celule albe în sânge (limfocite)
- Creștere a numărului unui tip de celule albe în sânge (eozinofile)
- Ocluzie intestinală
- Miastenia gravis, sindrom miastenic, o boală care poate provoca slăbiciune musculară

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul altor medicamente similare:

- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bavencio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu păstrați nicio parte neutilizată a concentratului sau a soluției perfuzabile diluate în scop de reutilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bavencio

Substanța activă este avelumab.

Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg. Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg.

Celelalte componente sunt manitol, acid acetic glacial, polisorbit 20, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Bavencio are un conținut redus de sodiu”).

Cum arată Bavencio și conținutul ambalajului

Bavencio este un concentrat pentru soluție perfuzabilă, limpede, incolor până la ușor gălbui (concentrat steril).

Mărimea ambalajului este de 1 flacon din sticlă per cutie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind manipulareaPreparare și administrare

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizată o tehnică aseptică.

- Flaconul trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Bavencio este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, flaconul trebuie aruncat.
- Trebuie utilizată o pungă de perfuzie de dimensiune adecvată (de preferat 250 ml), conținând fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Volumul necesar de Bavencio trebuie extras din flacon (flacoane) și transferat în punga de perfuzie. Orice flacoane parțial utilizate sau goale trebuie aruncate.
- Soluția diluată trebuie amestecată răsturnând ușor punga pentru a evita formarea de spumă sau agitarea excesivă a soluției.
- Soluția trebuie examinată pentru a exista siguranța că este limpede, incoloră și nu conține particule vizibile. Soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.
- Nu trebuie administrate concomitent alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase. Perfuzia trebuie administrată utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat.

După administrarea Bavencio, linia trebuie spălată fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%).

Soluția diluată nu trebuie congelată sau agitată. În cazul păstrării la frigider, soluția diluată din pungile pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (între 20°C și 25°C) înainte de utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.