

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Bavencio 20 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný až žltkastý roztok. pH roztoku je v rozmedzí 5,0 – 5,6 a osmolalita je v rozmedzí 270 – 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Bavencia je 10 mg/kg telesnej hmotnosti, podáva sa intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne.

Podávanie Bavencia má pokračovať podľa odporúčanej schémy až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti s rádiologickou progresiou ochorenia, ktorá nie je spojená s významným klinickým zhoršením definovaným ako žiadne nové alebo zhoršujúce sa príznaky, žiadna zmena vo výkonnostnom stave počas viac ako dvoch týždňov a žiadna potreba záchranej liečby, môžu pokračovať v liečbe.

Premedikácia

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

Úprava liečby

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

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

Tabuľka 1: Pokyny na odloženie alebo prerušenie podávania Bavencia

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou	Závažnosť**	Úprava liečby
Reakcie súvisiace s infúziou	reakcia súvisiaca s infúziou 1. stupňa	znižiť rýchlosť podávania infúzie o 50 %
	reakcia súvisiaca s infúziou 2. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň; znovu začať podávať infúziu s rýchlosťou nižšou o 50 %
	reakcia súvisiaca s infúziou 3. a 4. stupňa	natrvalo ukončiť podávanie
Pneumonitída	pneumonitída 2. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň
	pneumonitída 3. alebo 4. stupňa alebo opakujúca sa pneumonitída 2. stupňa	natrvalo ukončiť podávanie
Hepatitída	aspartátaminotransferáza (AST) alebo alanínaminotransferáza (ALT) vyššia ako 3 – 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN) alebo celkový bilirubín vyšší ako 1,5 – 3-násobok ULN	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň
	AST alebo ALT vyššia ako 5-násobok ULN alebo celkový bilirubín vyšší ako 3-násobok ULN	natrvalo ukončiť podávanie
Kolitída	kolitída alebo hnačka 2. alebo 3. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň
	kolitída alebo hnačka 4. stupňa alebo opakujúca sa kolitída 3. stupňa	natrvalo ukončiť podávanie
Endokrinopatie (hypotyreóza, hypertyreóza, adrenálna insuficiencia, hyperglykémia)	endokrinopatie 3. alebo 4. stupňa	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň
Nefritída a renálna dysfunkcia	kreatinín v sére vyšší ako 1,5 – 6-násobok ULN	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň
	kreatinín v sére vyšší ako 6-násobok ULN	natrvalo ukončiť podávanie

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou	Závažnosť*	Úprava liečby
Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie (vrátane myokarditídy, myozitídy, hypopituitarizmu, uveitídy, Guillainovho-Barrého syndrómu)	v ktorejkoľvek z týchto situácií: <ul style="list-style-type: none"> • klinické prejavy alebo príznaky imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 2. alebo 3. stupňa neopísanej vyššie. 	odložiť podanie, až kým sa nežiaduce reakcie neupravia na 0. – 1. stupeň
	v ktorejkoľvek z týchto situácií: <ul style="list-style-type: none"> • život ohrozujúca nežiaduca reakcia alebo nežiaduca reakcia 4. stupňa (s výnimkou endokrinopatií kontrolovaných hormonálnou substitučnou liečbou), • opakujúca sa imunitne podmienená nežiaduca reakcia 3. stupňa, • potreba prednizónu v dávke 10 mg/deň alebo viac alebo jeho ekvivalentu počas viac ako 12 týždňov, • pretrvávajúce imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie 2. alebo 3. stupňa trvajúce 12 týždňov alebo dlhšie. 	natrvalo ukončiť podávanie

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Bavencia u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Spôsob podávania

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

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

Pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie súvisiace s infúziou

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

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

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

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

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

V klinických skúšaní sa u 98,6 % (433/439) pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou vyskytla prvá reakcia súvisiaca s infúziou počas prvých 4 infúzií, z ktorých 2,7 % (12/439) boli \geq 3. stupňa. U zvyšných 1,4 % (6/439) pacientov sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli po prvých 4 infúziách a všetky boli 1. alebo 2. stupňa.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

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

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

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

Imunitne podmienená pneumonitída

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

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

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

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

Imunitne podmienená hepatitída

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

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

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

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

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených avelumabom sa vyskytla imunitne podmienená kolitída (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne podmienenej kolitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny ako imunitne podmienená kolitída.

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

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

Imunitne podmienené endokrinopatie

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

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

Poruchy štítnej žľazy (hypotyreóza/hypertyreóza)

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

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

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

Adrenálna insuficiencia

U pacientov sa má počas liečby a po jej skončení sledovať výskyt prejavov a príznakov adrenálnej insuficiencie.

V prípade adrenálnej insuficiencie ≥ 3 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (prednizón intravenózne v dávke 1 – 2 mg/kg/deň alebo jeho perorálny ekvivalent) s nasledujúcim postupným znižovaním dávky do dosiahnutia ≤ 10 mg/deň.

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

Diabetes mellitus typu 1

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

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

Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia

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

U pacientov sa má pred liečbou a pravidelne počas liečby sledovať, či sa nezvyšuje hladina kreatinínu v sére.

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

V prípade nefritídy 2. alebo 3. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým sa nefritída neupraví na ≤ 1 . stupeň, a v prípade nefritídy 4. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť.

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

U menej ako 1 % pacientov boli hlásené ďalšie klinicky dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie: myokarditída vrátane smrteľných prípadov, myozitída, hypopituitarizmus, uveitída a Guillainov-Barrého syndróm (pozri časť 4.8).

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

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

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

Obsah sodíka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

S avelumabom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

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

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

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

Fertilita

Účinok avelumabu na mužskú a ženskú fertilitu nie je známy.

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Bezpečnosť avelumabu sa posudzovala u 1 738 pacientov so solídnymi nádormi vrátane metastatického MCC, ktorým sa v klinických štúdiách každé 2 týždne podával avelumab v dávke 10 mg/kg. V tejto populácii pacientov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami na avelumab únava (32,4 %), nevoľnosť (25,1 %), hnačka (18,9 %), znížená chuť do jedla (18,4 %), zápcha (18,4 %), reakcie súvisiace s infúziou (17,1 %), znížená telesná hmotnosť (16,6 %) a vracanie (16,2 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami ≥ 3 . stupňa boli anémia (6,0 %), dyspnoe (3,9 %) a bolesť brucha (3,0 %). Závažnými nežiaducimi reakciami boli imunitne podmienené nežiaduce reakcie a reakcia súvisiaca s infúziou (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u 88 pacientov s metastatickým MCC liečených avelumabom v dávke 10 mg/kg a nežiaduce reakcie hlásené v štúdií fázy I u 1 650 pacientov s inými solídnyimi nádormi.

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

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených avelumabom v klinickej štúdií EMR100070-003 a nežiaduce reakcie zo štúdie fázy I (EMR100070-001) skúmajúcej iné solídne nádory

Frekvencia	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia
Časté	lymfopénia
Menej časté	trombocytopénia, eozinofília [§]
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	precitlivosť na liek, anafylaktická reakcia z precitlivosti, precitlivosť typu I
Poruchy endokrinného systému	
Časté	hypotyreóza*
Menej časté	adrenálna insuficiencia*, hypertyreóza*, tyreoiditída*, autoimunitná tyreoiditída*, akútna adrenokortikálna insuficiencia*, autoimunitná hypotyreóza*, hypopituitarizmus*
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Menej časté	diabetes mellitus*, diabetes mellitus typu 1*
Poruchy nervového systému	
Časté	bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia
Menej časté	Guillainov-Barrého syndróm*
Poruchy oka	
Menej časté	uveitída*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	myokarditída*
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia, hypotenzia
Menej časté	sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	kašeľ, dyspnoe
Časté	pneumonitída*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nevoľnosť, hnačka, zápcha, vracanie, bolesť brucha
Časté	sucho v ústach
Menej časté	kolitída*, autoimunitná kolitída*, enterokolitída*, ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	autoimunitná hepatitída*, akútne zlyhanie pečene*, zlyhanie pečene*, hepatitída*

Frekvencia	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka*, pruritus*, makulopapulárna vyrážka*, suchá koža
Menej časté	svrbivá vyrážka*, erytém*, generalizovaná vyrážka*, psoriáza*, erytematózna vyrážka*, makulárna vyrážka*, papulárna vyrážka*, exfoliatívna dermatitída*, multiformný erytém*, pemfigoid*, generalizovaný pruritus*, ekzém, dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesť chrbta, artralgia
Časté	myalgia
Menej časté	myozitída*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	tubulointersticiálna nefritída*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, pyrexia, periférny edém
Časté	asténia, zimnica, ochorenie podobné chrípke
Menej časté	syndróm systémovej zápalovej odpovede*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	znížená telesná hmotnosť
Časté	zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Menej časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)*, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)*, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi*, zvýšené hladiny transamináz*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Veľmi časté	reakcia súvisiaca s infúziou

* Imunitne podmienená nežiaduca reakcia na základe lekárskeho vyšetrenia.

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje o nasledujúcich imunitne podmienených nežiaducich reakciách sa zakladajú na údajoch od 1 650 pacientov s inými solídnymi nádormi v štúdiu EMR100070-001 fázy I a od 88 pacientov v štúdiu EMR100070-003, ktorým sa podával avelumab (pozri časť 5.1).

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

Imunitne podmienená pneumonitída

V rámci všetkých klinických štúdií sa u 1,2 % (21/1 738) pacientov vyvinula imunitne podmienená pneumonitída. Z týchto pacientov mal 1 (0,1 %) pacient smrteľné následky, 1 (0,1 %) pacient mal imunitne podmienenú pneumonitídu 4. stupňa a 5 (0,3 %) pacientov malo imunitne podmienenú pneumonitídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne podmienenej pneumonitídy bol 2,5 mesiaca (rozmedzie: 3 dni až 11 mesiacov). Medián jej trvania bol 7 týždňov (rozmedzie: 4 dni až viac ako 4 mesiace).

V dôsledku imunitne podmienenej pneumonitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,3 % (6/1 738) pacientov. Všetkých 21 pacientov s imunitne podmienenou pneumonitídou sa liečilo kortikosteroidmi a 17 (81 %) z týchto 21 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 8 dní (rozmedzie: 1 deň až 2,3 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne podmienená pneumonitída u 12 (57 %) z 21 pacientov.

Imunitne podmienená hepatitída

V rámci všetkých klinických štúdií sa u 0,9 % (16/1 738) pacientov vyvinula imunitne podmienená hepatitída. Z týchto pacientov mali 2 (0,1 %) pacienti smrteľné následky a 11 (0,6 %) pacientov malo imunitne podmienenú hepatitídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne podmienenej hepatitídy bol 3,2 mesiaca (rozmedzie: 1 týždeň až 15 mesiacov). Medián jej trvania bol 2,5 mesiaca (rozmedzie: 1 deň až viac ako 7,4 mesiaca).

V dôsledku imunitne podmienenej hepatitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,5 % (9/1 738) pacientov. Všetci 16 pacienti s imunitne podmienenou hepatitídou sa liečili kortikosteroidmi a 15 (94 %) z týchto 16 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 14 dní (rozmedzie: 1 deň až 2,5 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne podmienená hepatitída u 9 (56 %) zo 16 pacientov.

Imunitne podmienená kolitída

V rámci všetkých klinických štúdií sa u 1,5 % (26/1 738) pacientov vyvinula imunitne podmienená kolitída. 7 z týchto pacientov (0,4 %) malo imunitne podmienenú kolitídu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne podmienenej kolitídy bol 2,1 mesiaca (rozmedzie: 2 dni až 11 mesiacov). Medián jej trvania bol 6 týždňov (rozmedzie: 1 deň až viac ako 14 mesiacov).

V dôsledku imunitne podmienenej kolitídy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,5 % (9/1 738) pacientov. Všetci 26 pacienti s imunitne podmienenou kolitídou sa liečili kortikosteroidmi a 15 (58 %) z týchto 26 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov s mediánom trvania liečby 19 dní (rozmedzie: 1 deň až 2,3 mesiaca). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla imunitne podmienená kolitída u 18 (70 %) z 26 pacientov.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Poruchy štítnej žľazy

V rámci všetkých klinických štúdií sa u 6 % (98/1 738) pacientov vyvinuli imunitne podmienené poruchy štítnej žľazy, pričom 90 (5 %) z nich malo hypotyreózu, 7 (0,4 %) hypertyreózu a 4 (0,2 %) tyreoiditídu. 3 (0,2 %) z týchto pacientov mali imunitne podmienené poruchy štítnej žľazy 3. stupňa.

Medián času do nástupu porúch štítnej žľazy bol 2,8 mesiaca (rozmedzie: 2 týždne až 13 mesiacov). Medián ich trvania nebolo možné určiť (rozmedzie: 1 deň až viac ako 26 mesiacov).

V dôsledku imunitne podmienených porúch štítnej žľazy sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,1 % (2/1 738) pacientov. Do posledného termínu hlásenia údajov vymizli poruchy štítnej žľazy u 7 (7 %) z 98 pacientov.

Adrenálna insuficiencia

V rámci všetkých klinických štúdií sa u 0,5 % (8/1 738) pacientov vyvinula imunitne podmienená adrenálna insuficiencia. 1 z týchto pacientov (0,1 %) mal adrenálnu insuficienciu 3. stupňa.

Medián času do nástupu imunitne podmienenej adrenálnej insuficiencie bol 2,5 mesiaca (rozmedzie: 1 deň až 8 mesiacov). Medián jej trvania nebolo možné určiť (rozmedzie: 2 dni až viac ako 6 mesiacov).

V dôsledku imunitne podmienenej adrenálnej insuficiencie sa podávanie avelumabu ukončilo u 0,1 % (2/1 738) pacientov. Všetci 8 pacienti s imunitne podmienenou adrenálnou insuficienciou sa liečili kortikosteroidmi, 4 (50 %) z 8 pacientov sa liečilo vysokými dávkami kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu) s nasledujúcim postupným znižovaním dávky s mediánom trvania 1 deň (rozmedzie: 1 deň až 24 dní). Do posledného termínu hlásenia údajov vymizla adrenálna insuficiencia v dôsledku liečby kortikoidmi u 1 pacienta.

Diabetes mellitus typu 1

Diabetes mellitus typu 1 bez alternatívnej etiológie sa vyskytol u 0,1 % (2/1 738) pacientov, vrátane dvoch reakcií 3. stupňa, ktoré viedli k trvalému ukončeniu podávania avelumabu.

Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia

Imunitne podmienená nefritída sa vyskytla u 0,1 % (1/1 738) pacientov liečených avelumabom, čo viedlo k trvalému ukončeniu podávania avelumabu.

Imunogenita

Z 1 738 pacientov liečených avelumabom v dávke 10 mg/kg podávaným formou intravenózneho infúzie každé 2 týždne bolo možné vyhodnotiť 1 627 pacientov z hľadiska výskytu protilátok proti lieku (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) v dôsledku liečby, pričom 96 (5,9 %) z týchto pacientov bolo pozitívnych. U ADA-pozitívnych pacientov môže byť zvýšené riziko reakcií súvisiacich s infúziou (približne 40 % u pacientov, ktorí sú vždy ADA-pozitívni a 25 % u pacientov, ktorí nie sú nikdy ADA-pozitívni). Na základe dostupných údajov vrátane nízkeho výskytu imunogenity je vplyv ADA na farmakokinetiku, účinnosť a bezpečnosť neistý, zatiaľ čo vplyv neutralizačných protilátok (nAb) je neznámy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC31.

Mechanizmus účinku

Avelumab je ľudská – imunoglobulín G1 (IgG1) – monoklonálna protilátka namierená proti ligandu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-L1). Avelumab viaže PD-L1 a blokuje interakciu medzi PD-L1 a receptormi programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) a B7.1. Tým sa odstraňujú supresívne účinky PD-L1 na cytotoxické T-bunky CD8⁺, čo vedie k obnoveniu protinádorovej odpovede T-buniek.

Pri avelumabe sa tiež preukázala indukcia priamej lýzy nádorových buniek sprostredkovanou prirodzenými zabíjačskými (NK) bunkami prostredníctvom cytotoxicity závislej od protilátky (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm z Merkelových buniek (štúdia EMR100070-003)

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

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnou metastázou v centrálnom nervovom systéme (CNS) alebo s metastázou v CNS v anamnéze; pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo autoimunitným

ochorením v anamnéze; pacienti s inými malignitami v anamnéze za posledných 5 rokov; pacienti s transplantovaným orgánom; pacienti, ktorých stav si vyžadoval terapeutickú imunosupresiu alebo pacienti s aktívnou infekciou HIV, hepatitídou B alebo C.

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

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

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

V časti A sa aktualizovaná analýza účinnosti vykonala u všetkých 88 pacientov po sledovaní trvajúcim minimálne 24 mesiacov. Medián počtu dávok avelumabu podávaného pacientom bol 7 (rozmedzie: 1 dávka až 72 dávok) a medián trvania liečby bol 17 týždňov (rozmedzie: 2 týždne až 158 týždňov).

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

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

Tabuľka 3 zhŕňa cieľové ukazovatele účinnosti u pacientov, ktorým sa podával avelumab v odporúčanej dávke pre štúdiu EMR100070-003, časť A, doplnené o údaje z následného sledovania trvajúceho minimálne 24 mesiacov.

Tabuľka 3: Odpoveď na avelumab podávaný v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne pacientom s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť A)*

Cieľové ukazovatele účinnosti (časť A) (podľa RECIST v1.1, IERC)	Výsledky (n = 88)
Miera objektívnej odpovede (ORR) miera odpovede, CR+PR** n (%) (95 % CI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Potvrdená najlepšia celková odpoveď (BOR) úplná odpoveď (CR)** n (%) čiastočná odpoveď (PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Trvanie odpovede (DOR)^a medián v mesiacoch (95 % CI) minimum, maximum (mesiace) ≥ 6 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 12 mesiacov podľa K-M, (95 % CI) ≥ 24 mesiacov podľa K-M, (95 % CI)	ND (18, neodhadnuteľné) 2,8; 31,8+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (46; 81)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) medián PFS v mesiacoch (95 % CI) 6-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 12-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 24-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (16; 36)

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

* Údaje o účinnosti doplnené o údaje z následného sledovania trvajúceho minimálne 24 mesiacov (posledný termín hlásenia údajov: 26. september 2017).

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

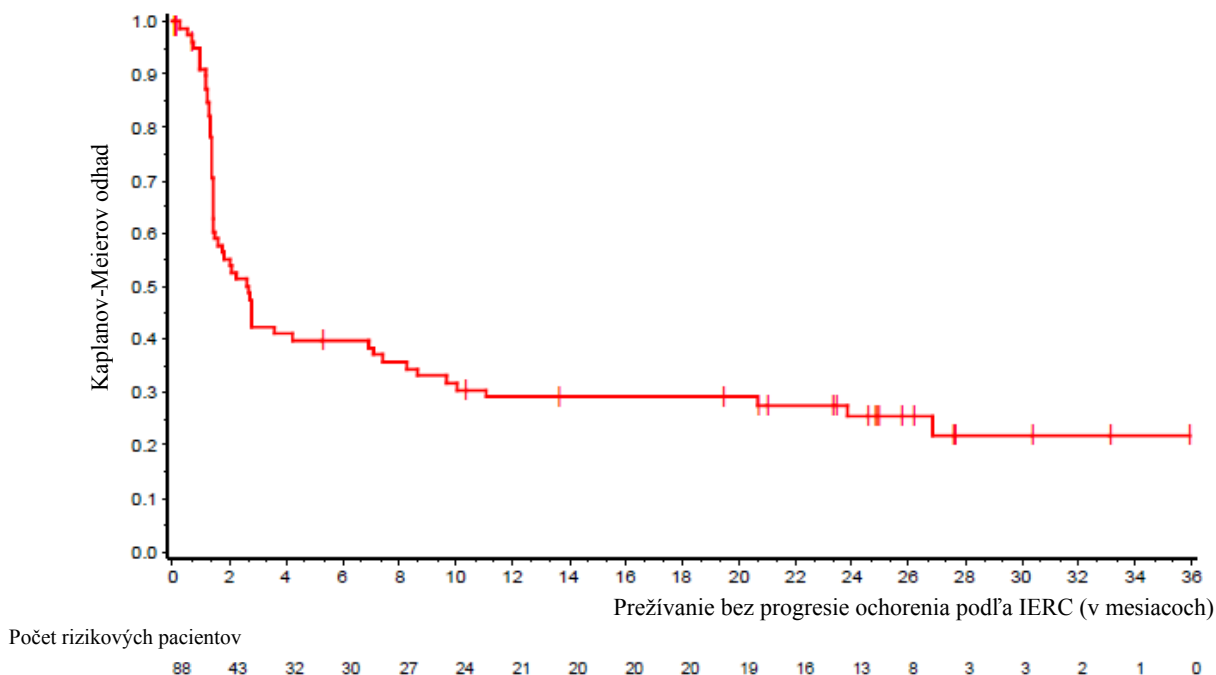
^a Založené na počte pacientov s potvrdenou odpoveďou (CR alebo PR).

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

Aktualizovaná Kaplanova-Meierova krivka PFS u 88 pacientov (časť A) s metastatickým MCC je znázornená na obrázku 1.

Obrázok 1: Aktualizované Kaplanove-Meierove odhady prežívania bez progresie ochorenia (PFS) podľa RECIST v1.1, IERC (časť A, následné sledovanie trvajúce minimálne 24 mesiacov)

Odhad prežívania podľa Kaplana-Meiera (n = 88)



Nádorové vzorky sa pomocou imunohistochemického (IHC) vyšetrenia testovali na prítomnosť expresie PD-L1 na nádorových bunkách a polyomavírusu Merkelových buniek (*Merkel Cell polyomavirus*, MCV). V tabuľke 4 je zhrnutá expresia PD-L1 a stav MCV u pacientov s metastatickým MCC v štúdií EMR100070-003 (časť A).

Tabuľka 4: Miera objektívnej odpovede podľa expresie PD-L1 a stavu nádoru MCV u pacientov s metastatickým MCC v štúdií EMR100070-003 (časť A)

	avelumab ORR (95 % CI)
Expresia PD-L1 v nádorových bunkách pod 1 % pozitívni (n = 58) negatívni (n = 16)	n = 74 ^a 36,2 % (24,0; 49,9) 18,8 % (4,0; 45,6)
Expresia PD-L1 v nádorových bunkách pod 5 % pozitívni (n = 19) negatívni (n = 55)	n = 74 ^a 57,9 % (33,5; 79,7) 23,6 % (13,2; 37,0)
Stav nádoru MCV podľa IHC pozitívni (n = 46) negatívni (n = 31)	n = 77 ^b 28,3 % (16,0; 43,5) 35,5 % (19,2; 54,6)

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

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

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

Klinická prospešnosť PD-L1 ako prediktívneho biomarkera pri MCC nebola stanovená.

V časti B bola hlavným hodnoteným výsledkom účinnosti trvalá odpoveď definovaná ako objektívna odpoveď (úplná odpoveď (CR) alebo čiastočná odpoveď (PR)) trvajúca najmenej 6 mesiacov; sekundárne hodnotené výsledky zahŕňali BOR, DOR, PFS a OS.

Vopred špecifikovaná predbežná analýza pre časť B zahŕňala 39 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku avelumabu a 29 pacientov, ktorí boli v čase ukončenia hlásenia údajov sledovaní minimálne 13 týždňov (posledný termín hlásenia údajov: 24. marec 2017).

Z 39 pacientov bolo 30 (77 %) mužov, medián veku bol 75 rokov (rozmedzie: 47 až 88 rokov), 33 (85 %) pacientov bolo belochov a 31 (79 %) pacientov malo podľa kritérií ECOG výkonnosť stav 0 a 8 (21 %) pacientov malo výkonnosť stav 1. Cieľové ukazovatele účinnosti boli založené na údajoch získaných od 29 pacientov, ktorí boli následne sledovaní 13 týždňov. Objektívna miera odpovede (ORR) bola 62,1 % (95 % CI: 42,3; 79,3), pričom u 4 (14 %) pacientov sa hlásila úplná odpoveď a u 14 (48 %) pacientov sa hlásila čiastočná odpoveď. Medián trvania odpovede nebol odhadnuteľný (95 % CI: 4 mesiace; neodhadnuteľné), pričom odpoveď trvala minimálne 1,2 mesiaca a maximálne 8,3 mesiaca. Analýza prežívania bez progresie (PFS) bola založená na údajoch získaných od 39 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku avelumabu, s mediánom PFS 9,1 mesiaca (95 % CI: 1,9; neodhadnuteľné) a s odhadovanou 3-mesačnou mierou PFS podľa Kaplana-Meiera 67 % (95 % CI: 48; 80).

Následná predbežná analýza pre časť B sa vykonala u 74 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku avelumabu a 39 pacientov, ktorí boli v čase ukončenia hlásenia údajov sledovaní minimálne 6 mesiacov (posledný termín hlásenia údajov: 26. september 2017). Z týchto 74 pacientov bolo 51 (69 %) mužov, medián veku bol 74 rokov (rozmedzie: 47 až 89 rokov), 49 (66 %) pacientov bolo belochov a 51 (69 %) pacientov malo podľa kritérií ECOG výkonnosť stav 0 a 23 (31 %) pacientov malo výkonnosť stav 1.

Tabuľka 5 zhrňa následnú predbežnú analýzu cieľových ukazovateľov účinnosti vrátane odhadovanej 6-mesačnej miery DOR a PFS podľa Kaplana-Meiera u pacientov, ktorým sa podával avelumab v odporúčanej dávke pre štúdiu EMR100070-003, časť B.

Tabuľka 5: Následná predbežná analýza odpovede na avelumab podávaný v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne pacientom s metastatickým MCC v štúdiu EMR100070-003 (časť B)*

Cieľové ukazovatele účinnosti (časť B) (podľa RECIST v1.1, IERC)	Výsledky
Miera objektívnej odpovede (ORR) miera odpovede, CR+PR** n (%) (95 % CI)	(n = 39) 20 (51,3 %) (34,8; 67,6)
Potvrdená najlepšia celková odpoveď (BOR) úplná odpoveď (CR)** n (%) čiastočná odpoveď (PR)** n (%)	(n = 39) 7 (17,9 %) 13 (33,3 %)
Trvanie odpovede (DOR)^a medián v mesiacoch (95 % CI) minimum, maximum (mesiace) ≥ 3 mesiace podľa K-M, (95 % CI) ≥ 6 mesiacov podľa K-M, (95 % CI)	(n = 39) 11,3 (5,6; neodhadnuteľné) 1,2; 13,8 84 % (59; 95) 73 % (46; 88)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) medián PFS v mesiacoch (95 % CI) 3-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI) 6-mesačná miera PFS podľa K-M, (95 % CI)	(n = 74) 4,2 (2,9; 12,7) 61 % (48; 73) 46 % (32; 59)

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

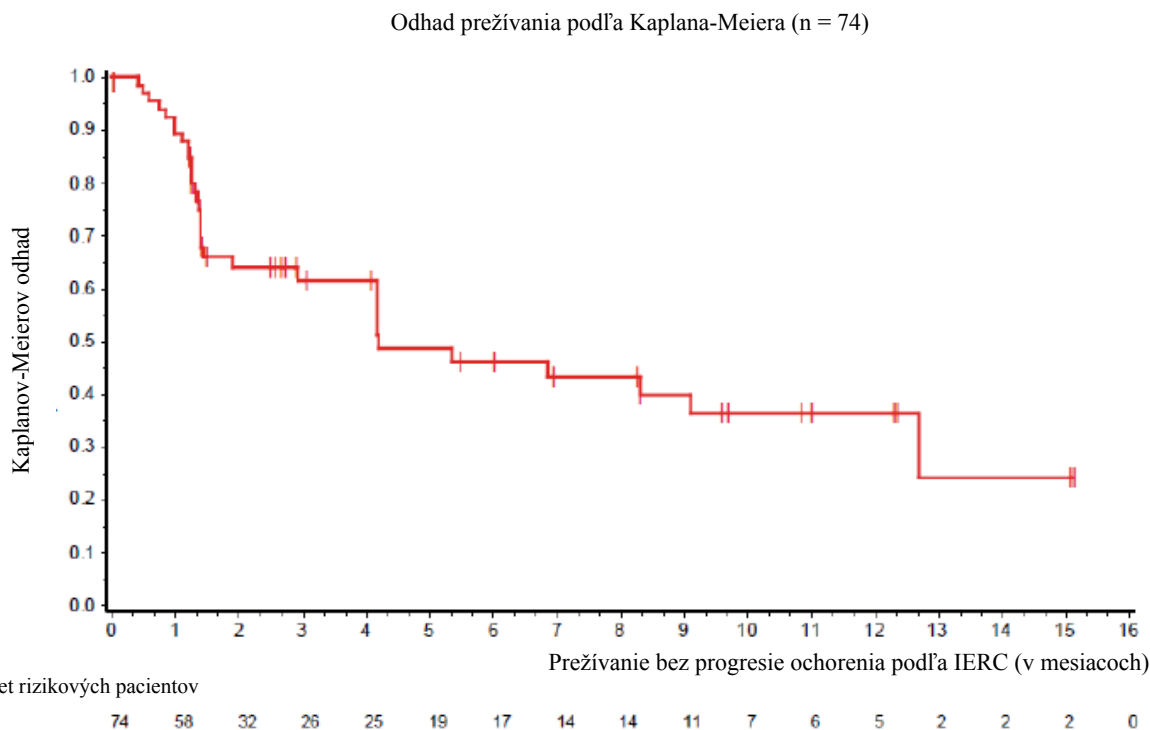
* Údaje o účinnosti (posledný termín hlásenia údajov: 26. september 2017) zahŕňali 39 pacientov, ktorí boli minimálne 6 mesiacov následne sledovaní na účely analýzy ORR, BOR a DOR, a 74 pacientov, ktorí boli zahrnutí do analýzy PFS.

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

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

Obrázok 2 znázorňuje Kaplanovu-Meierovu krivku PFS z následnej predbežnej analýzy zahŕňajúcej 74 pacientov zaradených do časti B, ktorí dostali pred posledným termínom hlásenia údajov najmenej jednu dávku avelumabu.

Obrázok 2: Aktualizované Kaplanove-Meierove odhady prežívania bez progresie ochorenia (PFS) podľa RECIST v1.1, IERC (časť B, n = 74)*



* Aktualizované údaje o prežívaní bez progresie zahŕňajú 74 pacientov zaradených do časti B, ktorí dostali aspoň jednu dávku avelumabu.

Pediatrická populácia

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

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

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

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

Eliminácia

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

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

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientov

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
ľadová kyselina octová
polysorbát 20
hydroxid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Po otvorení

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

Po príprave infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 20 °C - 25 °C a pri izbovom svetle. Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok podať infúziou ihneď, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím pripravenej infúzie zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

Pri príprave infúzneho roztoku sa má použiť aseptická technika.

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

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

Zriedený roztok neuchovávajú v mrazničke ani ho nepretrepávajú. Ak sa liek uchováva v chladničke, zriedený roztok v intravenózných vakoch nechajte pred použitím dosiahnuť izbovú teplotu.

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1214/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. september 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

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

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

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

Edukačný program je cielený na zvýšenie povedomia a na poskytnutie informácií týkajúcich sa prejavov a príznakov určitých dôležitých identifikovaných rizík avelumabu, vrátane imunitne podmienenej pneumonitídy, hepatitídy, kolitídy, porúch štítnej žľazy, adrenálnej insuficiencie, diabetu mellitus typu 1, nefritídy a renálnej dysfunkcie, myokarditídy, myozitídy, hypopituitarizmu, uveitídy, Guillainovho-Barrého syndrómu a reakcií súvisiacich s infúziou, a informácií týkajúcich sa ich liečby.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Bavencio uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/ošetrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať a používať Banvencio, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíčku/bol im poskytnutý nasledujúci edukačný balíček:

- brožúra pre zdravotníckych pracovníkov/často kladené otázky,
- informačná brožúra pre pacienta,
- informačná kartička pacienta.

Edukačný materiál pre lekára má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- brožúru pre zdravotníckych pracovníkov.

Brožúra pre zdravotníckych pracovníkov/často kladené otázky má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Relevantné informácie (napr. dôležitosť, stupeň závažnosti, frekvencia, čas do nástupu, reverzibilita – podľa vhodnosti) nasledujúcich bezpečnostných rizík spojených s používaním Bavencia:
 - imunitne podmienená pneumonitída,
 - imunitne podmienená hepatitída,
 - imunitne podmienená kolitída,
 - imunitne podmienené endokrinopatie (diabetes mellitus, poruchy štítnej žľazy, adrenálna insuficiencia),
 - imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia,
 - iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie vrátane myokarditídy, myozitídy, hypopituitarizmu, uveitídy, Guillainovho-Barrého syndrómu,
 - reakcie súvisiace s infúziou.
- Popis prejavov a príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií.
- Podrobnosti tom, ako minimalizovať bezpečnostné riziká pomocou vhodného sledovania a liečby.
- Pripomenutie, aby všetkým pacientom, ktorí sa liečia Bavenciom, poskytli brožúru s informačnou kartičkou pacienta a aby ich upozornili na to, že majú túto informačnú kartičku pacienta vždy nosiť pri sebe a ukázať ju každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý ich bude ošetrovať.
- Pripomenutie, aby poučili pacientov/ošetrovateľov o príznakoch imunitne podmienených nežiaducich reakcií a o potrebe ich okamžitého hlásenia lekárovi.

Edukačný materiál pre pacienta má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- informačnú brožúru pre pacienta,
- informačnú kartičku pacienta.

Informačná brožúra pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Krátky úvod k brožúre a jej účel.
- Krátky úvod k liečbe Bavenciom.

- Odporúčanie prečítať si písomnú informáciu pre používateľa.
- Informáciu o tom, že avelumab môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky počas liečby alebo po nej, ktoré je potrebné okamžite liečiť a upozornenie o dôležitosti sledovania prejavov a príznakov počas liečby avelumabom.
- Pripomenutie dôležitosti konzultácie s lekárom pred akoukoľvek zmenou liečby alebo v prípade výskytu vedľajšieho účinku.

Informačná kartička pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Krátky úvod k avelumabu (indikácia a účel tejto kartičky).
- Popis hlavných prejavov a príznakov nasledujúcich bezpečnostných rizík a pripomenutie dôležitosti okamžitého oznámenia ich prípadného výskytu, pretrvávania alebo zhoršenia ošetrojúcemu lekárovi:
 - imunitne podmienená pneumonitída,
 - imunitne podmienená hepatitída,
 - imunitne podmienená kolitída,
 - imunitne podmienené endokrinopatie (diabetes mellitus, poruchy štítnej žľazy, adrenálna insuficiencia),
 - imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia,
 - iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie vrátane myokarditídy, myozitídy, hypopituitarizmu, uveitídy, Guillainovho-Barrého syndrómu,
 - reakcie súvisiace s infúziou.
- Upozornenie pre pacientov, že je dôležité okamžite sa poradiť s lekárom, ak sa u nich vyvinie niektorý z uvedených prejavov a príznakov a že je dôležité, aby sa nepokúšali liečiť sa sami.
- Pripomenutie, aby vždy pri sebe nosili Informačnú kartičku pacienta a aby ju ukázali všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí ich budú ošetrovať.
- Kartička má nabádať na uvedenie kontaktu na lekára a zahŕňať upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú kedykoľvek liečiť pacienta – vrátane núdzových stavov, že pacient používa Bavencio.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť konečné výsledky štúdie EMR100070-003 – časť B, aby sa potvrdila účinnosť liečby u pacientov, ktorí ešte neboli liečení chemoterapiou.	30. január 2020

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Bavencio 20 mg/ml infúzny koncentrát
avelumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

200 mg/10 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Iba na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1214/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

200 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Bavencio 20 mg/ml infúzny koncentrát avelumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Bavencio a na čo sa používa

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

Bavencio sa používa na liečbu dospelých s karcinómom z Merkelových buniek (*Merkel Cell Carcinoma*, MCC), t. j. **zriedkavým typom rakoviny kože**, ktorá je metastatická (rozšírila sa do iných častí organizmu).

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bavencio

Nepoužívajte Bavencio

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

Upozornenia a opatrenia

Krvné testy a kontrola telesnej hmotnosti:

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

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

Predtým, ako dostanete Bavencio, obráťte sa na svojho lekára:

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

- reakcie súvisiace s infúziou,
- problémy v dôsledku zápalu pľúc (pneumonitída),
- zápal pečene (hepatitída),
- zápal čriev (kolitída), hnačka (vodnatá, riedka alebo mäkká stolica) alebo častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne,
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (štítna žľaza, nadobličky a hypofýza), ktoré môžu ovplyvniť funkciu týchto žliaz,
- cukrovka typu 1 vrátane prítomnosti kyseliny v krvi vznikajúcej v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza),
- problémy s obličkami,
- zápal svalov (myozitída),
- zápal srdca (myokarditída).

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

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

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

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

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Bavencio

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

Tehotenstvo

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

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

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

Dojčenie

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Bavencio má nízky obsah sodíka

Bavencio obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej dávke, a preto je v podstate bez sodíka.

3. Ako používať Bavencio

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

Koľko Bavencia dostanete

Množstvo Bavencia, ktoré dostanete, bude vychádzať z vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 10 mg avelumabu na kilogram telesnej hmotnosti.

V závislosti od vašej dávky sa pred použitím pridá príslušné množstvo Bavencia do infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného. Na získanie požadovanej dávky možno bude potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku Bavencia.

Ako dostanete Bavencio

Bavencio dostanete formou infúzie do žily (intravenózne) počas 1 hodiny každé 2 týždne. Váš lekár rozhodne, koľko cyklov liečby potrebujete.

Pred tým, ako dostanete Bavencio

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

Ak vynecháte dávku Bavencia

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

Ak prestanete dostávať Bavencio

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

- Prejavy reakcií súvisiacich s infúziou, ako je **dýchavičnosť alebo pískavé dýchanie, zimnica alebo triaška, hrboľaté vyrážky alebo kožné pľuzgiere, sčervenanie, nízky krvný tlak**

(závrat, únava, nevoľnosť), **horúčka, bolesť chrbta a bolesť brucha**. Sú to veľmi časté reakcie.

- Prejavmi zápalu pľúc (pneumonitída) môžu byť **ťažkosti s dýchaním alebo kašeľ**. Sú to časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu pečene (hepatitída) môže patriť **zožltnutie kože (žltáčka) alebo očných bielok, závažná nevoľnosť alebo vracanie, bolesť na pravej strane v oblasti brucha, ospalosť, tmavý moč (vo farbe čaju), krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, menší pocit hladu ako zvyčajne, únava** alebo **neobvyklé výsledky pečeňových testov**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu čriev (kolitída) môže patriť **hnačka (riedka stolica) alebo častejšie vyprázdňovanie ako zvyčajne, krv v stolici alebo tmavá, dechtová, lepkavá stolica, alebo závažná bolesť** alebo **citlivosť žalúdka (brucha)**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu žliaz produkujúcich hormóny (štítna žľaza, nadobličky a hypofýza) môže patriť **extrémna únava, rýchly tlkot srdca, zvýšené potenie, zmeny nálady alebo správania, ako je podráždenosť alebo zábudlivosť, pocit chladu, veľmi nízky krvný tlak (mdloby, závraty, únava, nevoľnosť), zmena telesnej hmotnosti alebo bolesť hlavy**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy cukrovky typu 1 môže patriť **väčší pocit hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšia potreba močenia, úbytok telesnej hmotnosti a pocit únavy**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu obličiek môžu patriť **neobvyklé výsledky testov funkcie obličiek, menej časté močenie ako zvyčajne, krv v moči alebo opuchy členkov**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu svalov (myozitída) môže patriť **bolesť** alebo **slabosť svalov**. Sú to menej časté reakcie.
- Medzi prejavy zápalu srdca (myokarditída) môžu patriť **problémy s dýchaním, závraty alebo mdloby, horúčka, bolesť v hrudi a pocit zvierania v hrudi** alebo **príznaky podobné chrípke**. Sú to zriedkavé reakcie.

Nesnažte sa sami liečiť inými liekmi.

Ďalšie vedľajšie účinky

V klinických skúšaníach s avelumabom boli hlásené tieto vedľajšie účinky:

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

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

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

Časté (môžu postihnúť az 1 z 10 osôb):

- zníženie počtu bielych krviniek,
- znížená činnosť štítnej žľazy,
- zvýšenia alebo zníženia krvného tlaku,
- pocit chladu,
- sucho v ústach,
- kožná vyrážka, svrbenie.

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

- zníženie počtu krvných doštičiek,
- zvýšená činnosť štítnej žľazy,
- sčervenanie kože,
- bolesť brucha,
- červené, svrbivé, olupujúce sa fláky na koži,
- sepsa,
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami,
- znížená činnosť hypofýzy,
- zápal oka,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi,
- cukrovka typu 1,
- Guillainov-Barrého syndróm (porucha imunitného systému, ktorá spôsobuje zápal nervov a môže mať za následok bolesť, necitlivosť, svalovú slabosť a problémy s chôdzou).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Bavencio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte žiadnu nepoužitú časť koncentráту alebo zriedeného infúzneho roztoku na opätovné použitie.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Bavencio obsahuje**

Liečivo je avelumab.

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

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

Ako vyzerá Bavencio a obsah balenia

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

Veľkosť balenia: 1 sklenená injekčná liekovka v škatuli.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na zaobchádzanie s liekom

Príprava a podávanie

Pri príprave infúzneho roztoku sa má použiť aseptická technika.

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

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

Zriedený roztok nechovávajú v mrazničke ani ho nepretrepávajú. Ak sa liek uchováva v chladničke, zriedený roztok v intravenózných vakoch nechajte pred použitím dosiahnuť izbovú teplotu.

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