

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bavencio 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje avelumabum 20 mg.
Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje avelumabum 200 mg.

Avelumab je humánní monoklonální protilátka třídy IgG1 namířená proti imunomodulačnímu proteinovému ligandu PD-L1 na povrchu buňky; tato protilátka se získává z buněk ovarií křečička čínského technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok. pH roztoku je v rozmezí 5,0–5,6 a osmolalita je mezi 285 a 350 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bavencio je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem z Merkelových buněk (MCC).

Přípravek Bavencio je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UC), kteří jsou bez progresu po chemoterapii na bázi platiny.

Přípravek Bavencio je v kombinaci s axitinibem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (renal cell carcinoma, RCC) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou maligních nádorových onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Bavencio v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny.

Přípravek Bavencio se má podávat podle doporučeného plánu až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Doporučená dávka přípravku Bavencio v kombinaci s axitinibem je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny a dávka axitinibu 5 mg užívaná perorálně dvakrát denně (v rozmezí 12 hodin) s jídlem nebo bez jídla až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Informace o dávkování axitinibu naleznete v informacích o přípravku obsahujícím axitinib.

Premedikace

Pacienti musí být před prvními 4 infuzemi přípravku Bavencio premedikováni pomocí antihistaminika a paracetamolu. Pokud čtvrtá infuze proběhne bez reakce spojené s infuzí, má být premedikace u následujících dávek podána podle rozhodnutí lékaře.

Úpravy léčby

Eskalace dávky nebo snížení dávky se nedoporučuje. Odložení či přerušení dávky může být vyžadováno na základě individuálních aspektů bezpečnosti a tolerance; viz tabulka 1.

Podrobné pokyny pro léčbu nežádoucích účinků souvisejících s imunitou jsou popsány v bodě 4.4.

Tabulka 1: Pokyny pro přerušení a ukončení léčby přípravkem Bavencio

Nežádoucí účinky související s léčbou	Závažnost*	Úprava léčby
Reakce spojené s infuzí	Reakce spojené s infuzí stupně 1	Snížit rychlost infuze o 50 %
	Reakce spojené s infuzí stupně 2	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1; infuzi znovu zahájit o 50 % nižší rychlostí
	Reakce spojené s infuzí stupně 3 nebo 4	Trvale ukončit léčbu
Pneumonitida	Pneumonitida stupně 2	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1
	Pneumonitida stupně 3 nebo 4 nebo recidivující pneumonitida stupně 2	Trvale ukončit léčbu
Hepatitida Přípravek Bavencio při podávání v kombinaci s axitinibem, viz níže	Aspartátaminotransferáza (AST) nebo alaninaminotransferáza (ALT) vyšší než 3 a až 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) nebo celkový bilirubin vyšší než 1,5 a až 3násobek ULN	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1
	AST nebo ALT vyšší než 5násobek ULN nebo celkový bilirubin vyšší než 3násobek ULN	Trvale ukončit léčbu
Kolitida	Kolitida nebo průjem stupně 2 nebo 3	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1
	Kolitida stupně 4 nebo průjem či recidivující kolitida stupně 3	Trvale ukončit léčbu
Pankreatitida	Suspektní pankreatitida	Přerušit léčbu
	Potvrzená pankreatitida	Trvale ukončit léčbu
Myokarditida	Suspektní myokarditida	Přerušit léčbu
	Potvrzená myokarditida	Trvale ukončit léčbu
Endokrinopatie (hypotyreóza, hypertyreóza, adrenální insuficience, hyperglykemie)	Endokrinopatie stupně 3 nebo 4	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1

Nežádoucí účinky související s léčbou	Závažnost*	Úprava léčby
Nefritida a renální dysfunkce	Sérový kreatinin vyšší než 1,5 a až 6násobek ULN	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0–1
	Sérový kreatinin vyšší než 6násobek ULN	Trvale ukončit léčbu
Kožní reakce	Vyrážka stupně 3	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1
	Vyrážka stupně 4 nebo recidivující vyrážka stupně 3 nebo potvrzený Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)	Trvale ukončit léčbu
Další nežádoucí účinky související s imunitou (včetně myozitidy, hypopituitarismu, uveitidy, myasthenia gravis, myastenického syndromu, syndromu Guillain-Barré)	V kterékoli z následujících situací: <ul style="list-style-type: none"> Klinické známky nebo příznaky nežádoucího účinku souvisejícího s imunitou stupně 2 nebo 3 neuvedené výše 	Přerušit léčbu, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0–1
	V případě kterékoli z následujících situací: <ul style="list-style-type: none"> Život ohrožující nebo nežádoucí účinek stupně 4 (kromě endokrinopatií kontrolovaných hormonální substituční léčbou) Recidivující nežádoucí účinek související s imunitou stupně 3 Při léčbě prednisonem nebo jeho ekvivalentem v dávce 10 mg denně nebo vyšší po dobu delší než 12 týdnů Přetrvávající imunitně zprostředkované nežádoucí účinky stupně 2 nebo 3 trvající 12 týdnů nebo déle 	Trvale ukončit léčbu

* Toxicita byla hodnocena v souladu s kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu verze 4.0 - NCI-CTCAE v4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0)

Úprava léčby při podávání přípravku Bavencio v kombinaci s axitinibem

Je-li hodnota ALT nebo AST ≥ 3 násobek ULN, avšak < 5 násobek ULN, nebo hodnota celkového bilirubinu $\geq 1,5$ násobek ULN, avšak < 3 násobek ULN, je třeba léčbu přípravkem Bavencio i axitinibem přerušit, dokud se tyto nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0–1. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají (déle než 5 dní), je třeba zvážit léčbu kortikosteroidy (prednisonem nebo jeho ekvivalentem) následovanou postupným snižováním dávky kortikosteroidů. Po odeznění je třeba zvážit rechallenge (opětovné nasazení) přípravkem Bavencio či axitinibem nebo sekvenční rechallenge jak přípravkem Bavencio, tak axitinibem. Při provádění rechallenge pomocí axitinibu se má vzít v potaz snížení dávky uvedené v informacích o přípravku s axitinibem.

Je-li hodnota ALT nebo AST ≥ 5 násobek ULN, > 3 násobek ULN se současnou hodnotou celkového bilirubinu ≥ 2 násobek ULN nebo hodnota celkového bilirubinu ≥ 3 násobek ULN, je třeba léčbu jak přípravkem Bavencio, tak axitinibem trvale ukončit a zvážit léčbu kortikosteroidy.

Doporučení k úpravě dávky axitinibu při podávání s přípravkem Bavencio

Je-li přípravek Bavencio podáván v kombinaci s axitinibem, věnujte pozornost doporučením týkajícím se úpravy dávky axitinibu uvedeným v informacích o přípravku obsahujícím axitinib.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutno dávku upravovat (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bavencio u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje o přípravku Bavencio jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení dávkování.

Způsob podání

Přípravek Bavencio je určen pouze pro intravenózní infuzi. Nesmí se podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Přípravek Bavencio musí být naředěn buď injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %). Podává se formou intravenózní infuze po dobu 60 minut za použití sterilního, apyrogenního in-line nebo add-on filtru o velikosti pórů 0,2 mikrometru s nízkou schopností vázat bílkoviny.

Návod na přípravu a podání léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce spojené s infuzí

U pacientů, jimž byl podáván avelumab, byly hlášeny reakce spojené s infuzí, které mohou být závažné (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky reakcí spojených s infuzí, včetně pyrexie, zimnice, návalů horka, hypotenze, dyspnoe, sípání, bolesti zad, bolesti břicha a kopřivky.

U reakcí spojených s infuzí stupně 3 nebo 4 má být infuze zastavena a podávání avelumabu má být trvale ukončeno (viz bod 4.2).

U reakcí spojených s infuzí stupně 1 se má rychlost aktuální infuze snížit o 50 %. U pacientů s reakcemi spojenými s infuzí stupně 2 se má infuze dočasně ukončit, dokud se reakce nezmírní na stupeň 1 nebo dokud neodezní. Následně lze infuzi opět zahájit rychlostí o 50 % nižší (viz bod 4.2).

V případě recidivy reakce spojené s infuzí stupně 1 nebo 2 může pacient pokračovat v léčbě avelumabem pod pečlivým dohledem a po odpovídající úpravě rychlosti infuze a premedikaci paracetamolem a antihistaminikem (viz bod 4.2).

V klinických studiích se u 98,6 % pacientů (433 ze 439) první reakce spojená s infuzí dostavila během prvních 4 infuzí; 2,7 % (12 ze 439) z těchto reakcí bylo stupně ≥ 3 . U zbývajících 1,4 % (6 ze 439) pacientů se reakce spojené s infuzí dostavily po prvních 4 infuzích a všechny byly stupně 1 nebo 2.

Nežádoucí účinky související s imunitou

Většina nežádoucích účinků souvisejících s imunitou byla u avelumabu reverzibilní a odezněla po dočasném nebo trvalém ukončení léčby avelumabem, podání kortikosteroidů a/nebo podpůrné léčbě.

Při podezření na nežádoucí účinky související s imunitou se má provést odpovídající vyšetření, aby se potvrdila etiologie nebo aby se vyloučily další příčiny. Podle závažnosti nežádoucího účinku se má léčba avelumabem přerušit a mají se podávat kortikosteroidy. Pokud se k léčbě nežádoucího účinku používají kortikosteroidy, má po úpravě nežádoucího účinku dojít ke snížení jejich dávky v průběhu nejméně 1 měsíce.

U pacientů, u nichž není možné nežádoucí účinky související s imunitou kontrolovat pomocí kortikosteroidů, může být zváženo podávání dalších systémových imunosupresiv.

Údaje z observačních studií naznačují, že u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním (autoimmune disease, AID) se může ve srovnání s pacienty bez preexistujícího AID po léčbě inhibitory kontrolního bodu zvýšit riziko nežádoucích účinků souvisejících s imunitou. Navíc docházelo k častým vzplanutím základního AID, většinou však lehkým a zvládnutelným.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených avelumabem se objevila imunitně podmíněná pneumonitida. U pacientů léčených avelumabem byl hlášen jeden fatální případ (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky imunitně podmíněné pneumonitidy a příčiny jiné, než je imunitně podmíněná pneumonitida, se mají vyloučit. Podezření na pneumonitidu má být potvrzeno radiograficky.

U příhod stupně ≥ 2 se mají podat kortikosteroidy (prednison nebo jeho ekvivalent v úvodní dávce 1 až 2 mg/kg/den s následným snižováním dávky kortikosteroidu).

U imunitně podmíněné pneumonitidy stupně 2 má být podávání avelumabu přerušeno až do odeznění tohoto onemocnění, u stupně 3, 4 a recidivující imunitně podmíněné pneumonitidy stupně 2 se má léčba avelumabem trvale ukončit (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených avelumabem se objevila imunitně podmíněná hepatitida. U pacientů léčených avelumabem byly hlášeny dva fatální případy (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na změny funkce jater a symptomy související s imunitně podmíněnou hepatitidou a příčiny jiné, než je imunitně podmíněná hepatitida, mají být vyloučeny.

U příhod stupně ≥ 2 se mají podat kortikosteroidy (prednison nebo jeho ekvivalent v úvodní dávce 1 až 2 mg/kg/den s následným snižováním dávky kortikosteroidu).

Léčba avelumabem se má přerušit u imunitně podmíněné hepatitidy stupně 2 až do odeznění onemocnění a trvale ukončit u imunitně podmíněné hepatitidy stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených avelumabem byla hlášena imunitně podmíněná kolitida (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky související s imunitně podmíněnou kolitidou a příčiny jiné, než je imunitně podmíněná kolitida, mají být vyloučeny. U příhod stupně ≥ 2 se mají podat kortikosteroidy (prednison nebo jeho ekvivalent v úvodní dávce 1 až 2 mg/kg/den s následným snižováním dávky kortikosteroidu).

U imunitně podmíněné kolitidy stupně 2 nebo 3 se má léčba avelumabem přerušit až do odeznění onemocnění a trvale ukončit u kolitidy stupně 4 nebo recidivující imunitně podmíněné kolitidy stupně 3 (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná pankreatitida

U pacientů léčených avelumabem byla hlášena imunitně podmíněná pankreatitida. U pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem byly hlášeny dva fatální případy (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky související s imunitně podmíněnou pankreatitidou. U symptomatických pacientů je třeba zajistit konzultaci s gastroenterologem a laboratorní vyšetření (včetně zobrazovacích metod), aby mohla být odpovídající opatření zahájena v časně fázi. U imunitně podmíněné pankreatitidy se mají podat kortikosteroidy (prednison nebo jeho ekvivalent v úvodní dávce 1 až 2 mg/kg/den s následným snižováním dávky kortikosteroidu).

U podezření na imunitně podmíněnou pankreatitidu se má léčba avelumabem přerušit. Je-li imunitně podmíněná pankreatitida potvrzena, má se léčba avelumabem trvale ukončit (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná myokarditida

U pacientů léčených avelumabem byla hlášena imunitně podmíněná myokarditida. U pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem byly hlášeny dva fatální případy (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky související s imunitně podmíněnou myokarditidou. U symptomatických pacientů je třeba zajistit konzultaci s kardiologem a laboratorní vyšetření, aby mohla být odpovídající opatření zahájena v časně fázi. U imunitně podmíněné myokarditidy se mají podat kortikosteroidy (prednison nebo jeho ekvivalent v úvodní dávce 1 až 2 mg/kg/den s následným snižováním dávky kortikosteroidu). Pokud během 24 hodin podávání kortikosteroidů nedojde ke zlepšení, je třeba zvážit dodatečnou imunosupresi (např. mykofenolát, infliximab, antithymocytový globulin).

U podezření na imunitně podmíněnou myokarditidu se má léčba avelumabem přerušit. Je-li imunitně podmíněná myokarditida potvrzena, má se léčba avelumabem trvale ukončit (viz bod 4.2).

Endokrinopatie související s imunitou

U pacientů léčených avelumabem byly hlášeny poruchy štítné žlázy související s imunitou, adrenální insuficience související s imunitou a diabetes mellitus 1. typu (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni s ohledem na klinické známky a příznaky související s endokrinopatií. U endokrinopatií stupně 3 nebo 4 má být léčba avelumabem přerušena až do odeznění onemocnění (viz bod 4.2).

Poruchy štítné žlázy (hypotyreóza/hypertyreóza)

Poruchy štítné žlázy se mohou objevit kdykoli během léčby (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na změny funkce štítné žlázy (na začátku léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického vyhodnocení) a s ohledem na klinické známky a příznaky poruch štítné žlázy. Hypotyreózu je třeba léčit substituční terapií a hypertyreózu pomocí tyreostatik dle potřeby.

Léčba avelumabem má být přerušena u poruch štítné žlázy stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.2).

Adrenální insuficience

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na známky a příznaky související s adrenální insuficiencí během léčby a po léčbě. U adrenální insuficience stupně ≥ 3 mají být podávány kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 až 2 mg/kg/den prednisonu intravenózně nebo jeho ekvivalentu perorálně s následným snižováním dávky, dokud nebude dosaženo úrovně ≤ 10 mg/den.

U symptomatické adrenální insuficience stupně 3 nebo 4 má být léčba avelumabem přerušena (viz bod 4.2).

Diabetes mellitus 1. typu

Avelumab může vyvolat diabetes mellitus 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni s ohledem na hyperglykémii nebo jiné známky a příznaky související s diabetem. U diabetes mellitus 1. typu je třeba zahájit léčbu inzulinem. Podávání avelumabu u pacientů s hyperglykemií stupně ≥ 3 má být přerušeno a zároveň mají být podávána antidiabetika. Po dosažení metabolické kontroly na substituční léčbě inzulinem má být léčba avelumabem opět zahájena.

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

Avelumab může způsobit imunitně podmíněnou nefritidu (viz bod 4.8).

Před léčbou a pravidelně během léčby má být u pacientů monitorována hladina kreatininu v séru. U nefritidy stupně ≥ 2 má být zahájena léčba kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu s následným snižováním dávky kortikosteroidu. Podávání avelumabu má být přerušeno u nefritidy stupně 2 nebo 3 až do doby zlepšení na stupeň ≤ 1 a trvale ukončeno u nefritidy stupně 4.

Další nežádoucí účinky související s imunitou

Mezi další klinicky významné nežádoucí účinky související s imunitou, které byly hlášeny u méně než 1 % pacientů, patří: myozitida, hypopituitarismus, uveitida, myasthenia gravis, myastenický syndrom, neinfekční cystitida, sarkoidóza a Guillainův-Barrého syndrom (viz bod 4.8).

U podezření na nežádoucí účinky související s imunitou je třeba provést odpovídající vyšetření, aby se potvrdila etiologie nebo aby se vyloučily další příčiny. Podle závažnosti nežádoucího účinku se má léčba avelumabem přerušit a mají se podávat kortikosteroidy. Podávání avelumabu má být obnoveno, pokud nežádoucí účinek související s imunitou znovu dosáhne stupně 1 nebo nižší a je následováno snižováním dávky kortikosteroidů. Léčba avelumabem má být trvale ukončena při výskytu jakéhokoliv nežádoucího účinku spojeného s imunitou stupně 3, který se opakuje, a při výskytu nežádoucího účinku spojeného s imunitou stupně 4 (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita (u kombinace s axitinibem)

U pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem se ve srovnání s avelumabem samotným objevovala hepatotoxicita, projevující se zvýšením hodnoty ALT a AST stupně 3 a stupně 4, s vyšší frekvencí, než se očekávalo (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba oproti situaci, kdy se avelumab používá v monoterapii, častěji monitorovat změny jaterních funkcí a příznaky.

U hepatotoxicity stupně 2 se má léčba avelumabem přerušit až do odeznění onemocnění a u hepatotoxicity stupně 3 nebo stupně 4 trvale ukončit. U příhod stupně ≥ 2 je třeba zvážit podávání kortikosteroidů (viz bod 4.2).

Pacienti vyřazení z klinických studií

Z klinických studií byli vyřazení pacienti s těmito stavy: aktivní metastáza v centrálním nervovém systému (CNS), aktivní nebo prodělané autoimunitní onemocnění, jiné malignity během posledních 5 let v anamnéze, transplantace orgánu, stavy vyžadující imunosupresivní léčbu nebo aktivní infekce HIV či hepatitida B nebo C.

U těchto populací je třeba avelumab používat s opatrností a po pečlivém zvážení poměru případného přínosu/rizika na individuální bázi.

Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S avelumabem nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Avelumab je primárně metabolizován katabolickými procesy, a proto se neočekává, že u něj dojde k farmakokinetickým lékovým interakcím s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že při podávání avelumabu nemají otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci během léčby avelumabem a nejméně 1 měsíc po poslední dávce avelumabu.

Těhotenství

Údaje o podávání avelumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

S avelumabem se neprováděly studie hodnotící vliv na reprodukci zvířat. Nicméně při testech na březích myší byla prokázána blokáda signalizace PD-L1, která narušila toleranci vůči plodu a vedla ke zvýšeným ztrátám plodu (viz bod 5.3). Tyto výsledky ukazují na možné riziko vycházející z mechanismu účinku avelumabu, že podávání avelumabu během gravidity by mohlo vést k poškození plodu a zvýšit riziko potratu a porodu mrtvého plodu.

Je známo, že humánní imunoglobuliny třídy IgG1 procházejí placentární bariérou. Proto avelumab potenciálně může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Podávání avelumabu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav ženy léčbu avelumabem nevyžaduje.

Kojení

Není známo, zda se avelumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Protože je známo, že protilátky mohou být vylučovány do lidského mateřského mléka, nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit.

Kojícím ženám má být doporučeno, aby nekojily během léčby a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce v důsledku možných závažných nežádoucích účinků na kojence.

Fertilita

Účinek avelumabu na fertilitu mužů a žen není znám.

Ačkoli studie hodnotící účinek avelumabu na fertilitu nebyly provedeny, během 1měsíční a 3měsíční studie toxicity po opakovaném podávání se neukázaly žádné významné účinky na samičí reprodukční orgány opic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Avelumab má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání avelumabu byla hlášena únava (viz bod 4.8). Pacienti mají být upozorněni, aby řídili nebo obsluhovali stroje s opatrností, dokud si nebudou jisti, že na ně avelumab nemá nepříznivý vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Na avelumab se vztahují nežádoucí účinky související s imunitou. Většina z nich, včetně závažných účinků, odezněla po zahájení příslušné léčby nebo po ukončení léčby avelumabem (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Nejčastějšími nežádoucími účinky avelumabu byly únava (30,0 %), nauzea (23,6 %), průjem (18,5 %), zácpa (18,1 %), snížená chuť k jídlu (17,6 %), reakce spojené s infuzí (15,9 %), zvracení (15,6 %) a snížení tělesné hmotnosti (14,5 %).

Nejčastější nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly anemie (5,6 %), hypertenze (3,9 %), hyponatremie (3,6 %), dyspnoe (3,5 %) a bolest břicha (2,6 %). Závažnými nežádoucími účinky byly nežádoucí reakce související s imunitou a reakce spojené s infuzí (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost avelumabu v monoterapii byla hodnocena u 2 082 pacientů se solidními nádory zahrnujícími metastazující MCC nebo lokálně pokročilý nebo metastazující UC, kteří v klinických studiích dostávali avelumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny (viz tabulka 2).

Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánového systému a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů léčených avelumabem v monoterapii

Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Anemie
Časté	Lymfopenie, trombocytopenie
Méně časté	Eozinofilie [§]
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivita, hypersenzitivita na lék, sarkoidóza**
Vzácné	Anafylaktická reakce, hypersenzitivita typu I
Endokrinní poruchy	
Časté	Hypotyreóza*, hypertyreóza*
Méně časté	Adrenální insuficience*, autoimunitní tyreoiditida*, tyreoiditida*, autoimunitní hypotyreóza*
Vzácné	Akutní adrenokortikální insuficience*, hypopituitarismus*
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hyponatremie
Méně časté	Hyperglykémie*
Vzácné	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus 1. typu*
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie
Méně časté	Myasthenia gravis [†] , myastenický syndrom [†]
Vzácné	Guillainův-Barréův syndrom*, Millerův-Fisherův syndrom*

Frekvence	Nežádoucí účinky
Porucha oka	
Vzácné	Uveitida*
Srdeční poruchy	
Vzácné	Myokarditida*
Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze
Méně časté	Hypotenze, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel, dyspnoe
Časté	Pneumonitida*
Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, průjem, zácpa, zvracení, bolest břicha
Časté	Sucho v ústech
Méně časté	Ileus, kolitida*
Vzácné	Pankreatitida*, autoimunitní kolitida*, enterokolitida*, autoimunitní pankreatitida*, enteritida*, proktitida*
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Autoimunitní hepatitida*
Vzácné	Akutní selhání jater*, selhání jater*, hepatitida*, hepatotoxicita*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Pruritus*, vyrážka*, suchá kůže, makulopapulózní vyrážka*
Méně časté	Ekzém, dermatitida, svědicí vyrážka*, psoriáza*, erytém*, erytematózní vyrážka*, generalizovaná vyrážka*, makulózní vyrážka*, papulózní vyrážka*
Vzácné	Erythema multiforme*, purpura*, vitiligo*, generalizovaný pruritus*, exfoliativní dermatitida*, pemfigoid*, psoriaziformní dermatitida*, léková erupce*, lichen planus*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Bolest zad, artralgie
Časté	Myalgie
Méně časté	Myozitida*, revmatoidní artritida*
Vzácné	Artritida*, polyartritida*, oligoartritida*
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	Selhání ledvin*, nefritida*
Vzácné	Tubulointersticiální nefritida*, neinfekční cystitida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava, pyrexie, periferní edém
Časté	Astenie, zimnice, onemocnění podobné chřipce
Vzácné	Syndrom systémové zánětlivé odpovědi*
Vyšetření	
Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti
Časté	Zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení lipázy, zvýšení gama-glutamyltransferázy, zvýšení amylázy
Méně časté	Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)*, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST)*, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi*
Vzácné	Zvýšení transamináz*, snížení volného tyroxinu*, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi*

Frekvence	Nežádoucí účinky
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Velmi časté	Reakce spojené s infuzí

*Nežádoucí účinky související s imunitou podle posouzení lékaře.

**Sarkoidóza byla pozorována v klinických studiích u pacientů, jimž byl podáván avelumab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny.

†Nežádoucí účinky se po provedení souhrnné analýzy vyskytly odhadem u 4 000 pacientů vystavených avelumabu v monoterapii.

§Účinky pozorované pouze ve studii EMR100070-003 (část B) po ukončení sběru údajů pro souhrnnou analýzu, proto byla frekvence odhadnuta.

Renální karcinom

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost avelumabu v kombinaci s axitinibem byla hodnocena u 489 pacientů s pokročilým RCC, kdy pacienti ve dvou klinických studiích dostávali dávku avelumabu 10 mg/kg každé 2 týdny a axitinib v dávce 5 mg perorálně dvakrát denně.

U této populace pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky průjem (62,8 %), hypertenze (49,3 %), únava (42,9 %), nauzea (33,5 %), dysfonie (32,7 %), snížená chuť k jídlu (26,0 %), hypotyreóza (25,2 %), kašel (23,7 %), bolest hlavy (21,3 %), dyspnoe (20,9 %) a artralgie (20,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u 489 pacientů s pokročilým RCC léčených ve dvou klinických studiích s avelumabem v kombinaci s axitinibem.

Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem v klinických studiích B9991002 a B9991003

Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Méně časté	Pustulózní vyrážka
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Anemie, trombocytopenie
Méně časté	Lymfopenie, eozinofilie
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita
Endokrinní poruchy	
Velmi časté	Hypotyreóza
Časté	Hypertyreóza, adrenální insuficience, tyreoiditida
Méně časté	Autoimunitní tyreoiditida, hypofyzitida
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hyperglykemie
Méně časté	Diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy, závrať
Časté	Periferní neuropatie
Méně časté	Myasthenia gravis, myastenický syndrom
Srdeční poruchy	
Méně časté	Myokarditida

Frekvence	Nežádoucí účinky
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Hypotenze, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Dysfonie, kašel, dyspnoe
Časté	Pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Průjem, nauzea, zácpa, zvracení, bolest břicha
Časté	Sucho v ústech, kolitida
Méně časté	Autoimunitní kolitida, autoimunitní pankreatitida, enterokolitida, ileus, nekrotizující pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Abnormální jaterní funkce
Méně časté	Hepatitida, hepatotoxicita, imunitně zprostředkovaná hepatitida, jaterní porucha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka, pruritus
Časté	Svědící vyrážka, makulopapulózní vyrážka, generalizovaný pruritus, akneiformní dermatitida, erytém, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, dermatitida, ekzém, generalizovaná vyrážka
Méně časté	Polékový kožní výsev, erythema multiforme, psoriáza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Artralgie, bolest zad, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Akutní poškození ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava, zimnice, astenie, pyrexie
Časté	Periferní edém, onemocnění podobné chřipce
Vyšetření	
Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST)
Časté	Zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení amylázy, zvýšení lipázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, snížení tyreostimulačního hormonu v krvi, zvýšení transamináz
Méně časté	Funkční jaterní test zvýšený
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Velmi časté	Reakce spojené s infuzí

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje pro nežádoucí účinky související s imunitou u léčby avelumabem v monoterapii vychází z dat u 2 082 pacientů, včetně 1 650 pacientů ve studii EMR100070-001 fáze I u solidních nádorů, z dat u 88 pacientů ve studii EMR100070-003 u MCC a z dat u 344 pacientů ve studii B9991001 u UC a z dat u 489 pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem vycházejících ze studií B9991002 a B9991003 u RCC (viz bod 5.1).

Pokyny pro léčbu těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U 1,3 % (28/2 082) pacientů léčených avelumabem v monoterapii se vyvinula imunitně podmíněná pneumonitida. Z těchto pacientů 1 (méně než 0,1 %) pacient zemřel, 1 (méně než 0,1 %) pacient měl imunitně podmíněnou pneumonitidu stupně 4 a 6 (0,3 %) pacientů mělo imunitně podmíněnou pneumonitidu stupně 3.

Medián doby nástupu imunitně podmíněné pneumonitidy byl 2,5 měsíce (rozmezí: 3 dny až 13,8 měsíce). Medián doby trvání byl 8,1 týdne (rozmezí: 4 dny až více než 4,9 měsíce).

V důsledku imunitně podmíněné pneumonitidy byla léčba avelumabem ukončena u 0,4 % (9/2 082) pacientů. Všech 28 pacientů s imunitně podmíněnou pneumonitidou bylo léčeno kortikosteroidy a 21 (75 %) z těchto 28 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů, kde medián délky léčby kortikosteroidy byl 9 dnů (rozmezí: 1 den až 2,3 měsíce). Imunitně podmíněná pneumonitida odezněla u 18 (64,3 %) z těchto 28 pacientů v době ukončení sběru údajů.

Imunitně podmíněná pneumonitida se vyvinula u 0,6 % (3/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem. U žádného z těchto pacientů se nerozvinula imunitně podmíněná pneumonitida stupně ≥ 3 .

Medián doby nástupu imunitně podmíněné pneumonitidy byl 3,7 měsíce (rozmezí: 2,7 měsíce až 8,6 měsíce). Medián doby trvání byl 2,6 měsíce (rozmezí: 3,3 týdne až déle než 7,9 měsíce).

U žádného pacienta nevedla imunitně podmíněná pneumonitida k přerušení léčby avelumabem. Všichni 3 pacienti s imunitně podmíněnou pneumonitidou byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů, přičemž medián doby jejich léčby činil 3,3 měsíce (rozmezí: 3 týdny až 22,3 měsíce). V době ukončení sběru údajů odezněla imunitně podmíněná pneumonitida u 2 (66,7 %) ze 3 pacientů.

Imunitně podmíněná hepatitida

U 1,0 % (21/2 082) pacientů léčených avelumabem v monoterapii se vyvinula imunitně podmíněná hepatitida. Z těchto pacientů 2 (0,1 %) pacienti zemřeli a u 16 pacientů (0,8 %) se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida stupně 3.

Medián doby nástupu imunitně podmíněné hepatitidy byl 3,3 měsíce (rozmezí: 9 dnů až 14,8 měsíce). Medián doby trvání byl 2,5 měsíce (rozmezí: 1 den až více než 7,4 měsíců).

V důsledku imunitně podmíněné hepatitidy byla léčba avelumabem ukončena u 0,6 % (13/2 082) pacientů. Všech 21 pacientů s imunitně podmíněnou hepatitidou bylo léčeno kortikosteroidy a 20 (95,2 %) z těchto 21 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů. Medián doby podávání byl 17 dnů (rozmezí: 1 den až 4,1 měsíce). Imunitně podmíněná hepatitida odezněla u 12 (57,1 %) z těchto 21 pacientů v době ukončení sběru údajů.

Imunitně podmíněná hepatitida se vyvinula u 6,3 % (31/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem. Z těchto pacientů mělo 18 (3,7 %) pacientů imunitně podmíněnou hepatitidu stupně 3 a 3 (0,6 %) pacienti imunitně podmíněnou hepatitidu stupně 4.

Medián doby nástupu imunitně podmíněné hepatitidy byl 2,3 měsíce (rozmezí: 2,1 týdne až 14,5 měsíce). Medián doby trvání byl 2,1 týdne (rozmezí: 2 dny až 8,9 měsíce).

V důsledku imunitně podmíněné hepatitidy byla léčba avelumabem přerušena u 4,7 % (23/489) pacientů. U všech 31 pacientů s imunitně podmíněnou hepatitidou byla hepatitida léčena, z toho u 30 (96,8 %) pacientů pomocí kortikosteroidů a u 1 pacienta pomocí nesteroidních imunosupresiv. Dvaceti osmi (90,3 %) z těchto 31 pacientů byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů; medián doby podávání byl 2,4 týdne (rozmezí: 1 den až 10,2 měsíce). V době ukončení sběru údajů odezněla imunitně podmíněná hepatitida u 27 (87,1 %) z 31 pacientů.

Imunitně podmíněná kolitida

U 1,5 % (31/2 082) pacientů léčených avelumabem v monoterapii se vyvinula imunitně podmíněná kolitida. Z těchto pacientů mělo 10 (0,5 %) pacientů imunitně podmíněnou kolitidu stupně 3.

Medián doby nástupu imunitně podmíněné kolitidy byl 2,0 měsíce (rozmezí: 2 dny až 11,5 měsíce). Medián doby trvání byl 5,9 týdne (rozmezí: 1 den až více než 14 měsíců).

V důsledku imunitně podmíněné kolitidy byla léčba avelumabem ukončena u 0,5 % (11/2 082) pacientů. Všech 31 pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou bylo léčeno kortikosteroidy a 19 (61,3 %) z těchto 31 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů. Medián doby podávání byl 19 dnů (rozmezí: 1 den až 2,3 měsíce). Imunitně podmíněná kolitida odezněla u 22 (71 %) z 31 pacientů v době ukončení sběru údajů.

Imunitně podmíněná kolitida se vyvinula u 2,7 % (13/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem. Z těchto pacientů mělo 9 (1,8 %) pacientů imunitně podmíněnou kolitidu stupně 3.

Medián doby nástupu imunitně podmíněné kolitidy byl 5,1 měsíce (rozmezí: 2,3 týdne až 14 měsíců). Medián doby trvání byl 1,6 týdne (rozmezí: 1 den až déle než 9 měsíců).

V důsledku imunitně podmíněné kolitidy byla léčba avelumabem ukončena u 0,4 % (2/489) pacientů. Všech 13 pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou bylo léčeno pomocí kortikosteroidů a 12 (92,3 %) z těchto 13 pacientů byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů; medián doby podávání byl 2,3 týdne (rozmezí: 5 dnů až 4,6 měsíce). V době ukončení sběru údajů odezněla imunitně podmíněná kolitida u 10 (76,9 %) z 13 pacientů.

Imunitně podmíněná pankreatitida

Imunitně podmíněná pankreatitida se v klinických hodnoceních různých typů nádorů vyskytla u méně než 1 % (1/4 000) pacientů léčených avelumabem v monoterapii a u 0,6 % (3/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem, včetně 2 (0,4 %) pacientů, kteří zemřeli.

Imunitně podmíněná myokarditida

Imunitně podmíněná myokarditida se v klinických hodnoceních různých typů nádorů vyskytla u méně než 1 % (5/4 000) pacientů léčených avelumabem v monoterapii a u 0,6 % (3/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem, včetně 2 (0,4 %) pacientů, kteří zemřeli.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Poruchy štítné žlázy

U 6,7 % (140/2 082) pacientů léčených avelumabem v monoterapii se vyvinuly poruchy štítné žlázy související s imunitou. Z tohoto počtu mělo 127 (6,1 %) pacientů hypotyreózu, 23 (1,1 %) hypertyreózu a 7 (0,3 %) zánět štítné žlázy. Z těchto pacientů měli 4 (0,2 %) pacienti poruchu štítné žlázy související s imunitou stupně 3.

Medián doby nástupu poruchy štítné žlázy byl 2,8 měsíce (rozmezí: 2 týdny až 12,8 měsíců). Medián doby trvání nebylo možné určit (rozmezí: 3 dny až více než 27,6 měsíce).

V důsledku poruchy štítné žlázy související s imunitou byla léčba avelumabem ukončena u 0,2 % (4/2 082) pacientů. Poruchy štítné žlázy odezněly u 14 (10 %) ze 140 pacientů v době ukončení sběru údajů.

Poruchy štítné žlázy související s imunitou se vyvinuly u 24,7 % (121/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem, což zahrnovalo 111 (22,7 %) pacientů s hypotyreózou, 17 (3,5 %) pacientů s hypertyreózou a 7 (1,4 %) s tyroiditidou. Z těchto pacientů měli 2 (0,4 %) pacienti imunitně podmíněnou poruchu štítné žlázy stupně 3.

Medián doby nástupu poruchy štítné žlázy byl 2,8 měsíce (rozmezí: 3,6 týdne až 19,3 měsíce). Medián doby trvání nebylo možné odhadnout (rozmezí: 8 dnů až déle než 23,9 měsíce).

U 0,2 % (1/489) pacientů byla léčba avelumabem v důsledku imunitně podmíněných poruch štítné žlázy přerušena. V době ukončení sběru údajů odezněly poruchy štítné žlázy u 15 (12,4 %) ze 121 pacientů.

Adrenální insuficience

U 0,5 % (11/2 082) pacientů léčených avelumabem v monoterapii se vyvinula adrenální insuficience související s imunitou. Z těchto pacientů měl 1 (méně než 0,1 %) pacient imunitně podmíněnou adrenální insuficienci stupně 3.

Medián doby nástupu adrenální insuficience související s imunitou byl 3,3 měsíce (rozmezí: 1 den až 7,6 měsíce). Medián doby trvání nebylo možné určit (rozmezí: 2 dny až více než 10,4 měsíce).

V důsledku adrenální insuficience související s imunitou byla léčba avelumabem ukončena u 0,1 % (2/2 082) pacientů. Všechny 11 pacientů s adrenální insuficiencí související s imunitou bylo léčeno kortikosteroidy a 5 (45,5 %) z těchto 11 pacientů dostali vysokou dávku systémových kortikosteroidů (≥ 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu) po mediánu doby 2 dnů (rozmezí: 1 den až 24 dnů). U 3 (27,3 %) pacientů adrenální insuficience odezněla v době ukončení sběru údajů.

Imunitně podmíněná adrenální insuficience se vyvinula u 1,8 % (9/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem. Z těchto pacientů měli 2 (0,4 %) pacienti imunitně podmíněnou adrenální insuficienci stupně 3.

Medián doby nástupu imunitně podmíněné adrenální insuficience byl 5,5 měsíce (rozmezí: 3,6 týdne až 8,7 měsíce). Medián doby trvání byl 2,8 měsíce (rozmezí: 3 dny až déle než 15,5 měsíce).

U žádného pacienta nevedla imunitně podmíněná adrenální insuficience k přerušení léčby avelumabem. Osm (88,9 %) pacientů s imunitně podmíněnou adrenální insuficiencí bylo léčeno pomocí kortikosteroidů a 2 (25 %) z těchto 8 pacientů byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů (≥ 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu) po dobu, jejíž medián činil 8 dnů (rozmezí: 5 dnů až 11 dnů). V době ukončení sběru údajů odezněla adrenální insuficience u 4 (44,4 %) z 9 pacientů.

Diabetes mellitus 1. typu

U 0,2 % (5/2 082) pacientů léčených avelumabem v monoterapii se vyskytl diabetes mellitus 1. typu bez alternativní etiologie. Všechny 5 pacientů mělo diabetes mellitus 1. typu stupně 3.

Medián doby do nástupu diabetes mellitus 1. typu byl 3,3 měsíce (rozmezí: 1 den až 18,7 měsíce). Medián doby trvání nebylo možné určit (rozmezí: 14 dnů až více než 4,8 měsíce).

V důsledku diabetes mellitus 1. typu byla léčba avelumabem ukončena u 0,1 % (2/2 082) pacientů. Diabetes 1. typu odezněl u 2 (40 %) pacientů v době ukončení sběru údajů.

Diabetes mellitus 1. typu bez alternativní etiologie se vyskytl u 1,0 % (5/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem. Z těchto pacientů měl 1 (0,2 %) pacient diabetes mellitus 1. typu 3. stupně.

Medián doby nástupu diabetes mellitus 1. typu byl 1,9 měsíce (rozmezí: 1,1 měsíce až 7,3 měsíce).

V důsledku diabetes mellitus 1. typu byla léčba avelumabem přerušena u 0,2 % (1/489) pacientů. Všechny 5 pacientů s diabetes mellitus 1. typu bylo léčeno pomocí inzulínu. V době ukončení sběru údajů neodezněl diabetes mellitus 1. typu u žádného pacienta.

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

U 0,3 % (7/2 082) pacientů léčených avelumabem v monoterapii se vyskytla imunitně podmíněná nefritida. Jeden (méně než 0,1 %) pacient měl imunitně podmíněnou nefritidu stupně 3.

Medián doby do nástupu imunitně podmíněné nefritidy byl 2,4 měsíce (rozmezí: 7,1 týdne až 21,9 měsíce). Medián doby trvání byl 6,1 měsíce (rozmezí: 9 dnů až 6,1 měsíce).

V důsledku imunitně podmíněné nefritidy byla léčba avelumabem ukončena u 0,2 % (4/2 082) pacientů. Všechny 7 pacientů s imunitně podmíněnou nefritidou bylo léčeno pomocí kortikosteroidů. 6 (85,7 %) z těchto 7 pacientů s imunitně podmíněnou nefritidou bylo léčeno vysokou dávkou kortikosteroidů po mediánu doby 2,5 týdne (rozmezí: 6 dnů až 2,8 měsíce). U 4 (57,1 %) pacientů imunitně podmíněná nefritida odezněla v době ukončení sběru údajů.

Imunitně podmíněná nefritida se vyskytla u 0,4 % (2/489) pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem. Z těchto pacientů měli 2 (0,4 %) pacienti imunitně podmíněnou nefritidu stupně 3.

Medián doby nástupu imunitně podmíněné nefritidy byl 1,2 měsíce (rozmezí: 2,9 týdne až 1,8 měsíce). Medián doby trvání byl 1,3 týdne (rozmezí: déle než 4 dny až 1,3 týdne).

U žádného pacienta nevedla imunitně podmíněná nefritida k přerušení léčby avelumabem. Oba 2 pacienti s imunitně podmíněnou nefritidou byli léčeni pomocí vysokých dávek kortikosteroidů, medián doby podávání činil 1,1 týdne (rozmezí: 3 dny až 1,9 týdne). V době ukončení sběru údajů odezněla imunitně podmíněná nefritida u 1 (50 %) ze 2 pacientů.

Hepatotoxicita (u kombinace s axitinibem)

U 9 % pacientů, respektive 7 % pacientů léčených avelumabem v kombinaci s axitinibem bylo hlášeno zvýšení hodnoty ALT a zvýšení hodnoty AST 3. stupně a 4. stupně.

U 92 % pacientů s hodnotou ALT \geq 3násobek ULN (stupeň 2–4, n = 82) se hodnota ALT upravila na stupeň 0–1.

Ze 73 pacientů, kteří podstoupili rechallenge buď avelumabem (59 %) nebo axitinibem (85 %) v monoterapii nebo oběma přípravky (55 %), nedošlo u 66 % k recidivě hodnoty ALT \geq 3násobek ULN.

Imunogenita

Ve studii EMR107000-003 u populace s MCC bylo možné provést hodnocení tvorby protilátek proti léku (anti-drug antibodies, ADA), které se objevily během léčby, u 189 (79 v části A a 110 v části B) z 204 pacientů (88 v části A a 116 v části B) s alespoň jedním platným výsledkem testu ADA v kterémkoli časovém bodě, kteří byli léčeni avelumabem v dávce 10 mg/kg ve formě intravenózní infuze podávané každé 2 týdny, a u 16 pacientů (8,5 %) (7 v části A a 9 v části B) byly výsledky testu pozitivní.

Ve studii B9991001 u populace s UC bylo možné z 344 pacientů s alespoň jedním platným výsledkem testu ADA v kterémkoli časovém bodě, kteří byli léčeni avelumabem v dávce 10 mg/kg ve formě intravenózní infuze podávané každé 2 týdny plus BSC, u 325 z nich vyhodnotit ADA během léčby a u 62 (19,1 %) byl výsledek testu pozitivní.

Ve studii B9991002 a studii B9991003 u populace pacientů s RCC bylo možné ze 480 pacientů s alespoň jedním platným výsledkem testu ADA v kterémkoli časovém bodě, kteří byli léčeni avelumabem v dávce 10 mg/kg ve formě intravenózní infuze podávané každé 2 týdny v kombinaci s axitinibem v dávce 5 mg dvakrát denně, u 453 z nich vyhodnotit ADA během léčby a u 66 (14,6 %) byl výsledek testu pozitivní.

Celkově nebyla při vzniku protilátek proti avelumabu prokázána změna farmakokinetického profilu, zvýšení incidence reakcí spojených s infuzí ani vliv na účinnost. Vliv neutralizujících protilátek (nAb) není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U tří pacientů bylo nahlášeno předávkování o 5 % až 10 % nad doporučenou dávku avelumabu. Pacienti neměli žádné příznaky, nevyžadovali žádnou léčbu předávkování a pokračovali v léčbě avelumabem.

V případě předávkování je třeba pacienty pečlivě monitorovat s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků. Léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FF04.

Mechanismus účinku

Avelumab je humánní imunoglobulin G1 (IgG1), monoklonální protilátka namířená proti ligandu programované buněčné smrti 1 (PD-L1). Avelumab se váže na PD-L1 a blokuje interakci mezi PD-L1 a receptory programované buněčné smrti 1 (PD-1) a receptory B7.1. Tím se odstraní supresivní účinky PD-L1 na cytotoxické CD8⁺ T-buňky, což vede k obnově protinádorové odpovědi T-buněk. Také se prokázalo, že avelumab indukuje přímou lýzu nádorových buněk zprostředkovanou NK (natural killer) buňkami prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom z Merkelových buněk (studie EMR100070-003)

Účinnost a bezpečnost avelumabu byla sledována v jednoramenné, multicentrické studii EMR100070-003 tvořené dvěma částmi. Část A zahrnovala pacienty s histologicky potvrzeným metastazujícím MCC, jejichž onemocnění progredovalo během léčby nebo po léčbě vzdálených metastáz chemoterapií, s očekávanou délkou života přesahující 3 měsíce. Do části B byli zařazeni pacienti s histologicky potvrzeným metastazujícím MCC, kteří dosud nepodstoupili systémovou léčbu metastazujícího stadia (nepředléčení pacienti).

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivní metastázou v centrálním nervovém systému (CNS) nebo s tímto onemocněním v anamnéze, aktivním nebo prodělaným autoimunitním onemocněním, anamnézou jiných malignit během posledních 5 let, transplantací orgánu, se stavy vyžadujícími imunosupresivní léčbu nebo aktivní infekcí HIV či hepatitidou B nebo C.

Pacienti dostávali avelumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti mohli v léčbě pokračovat i po radiologicky potvrzené progresi onemocnění, pokud progresu nesouvisela s významným klinickým zhoršením a byla definována jako žádné nové nebo zhoršující se symptomy, žádná změna výkonnostního stavu po dobu delší než dva týdny, a bez potřeby záchranné léčby.

Hodnocení nádorové odpovědi bylo prováděno každých 6 týdnů nezávislým výborem pro kontrolu cílových parametrů (Independent Endpoint Review Committee, IERC) pomocí kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), verze 1.1.

Studie 003, část A – dříve léčení pacienti

Hlavním parametrem účinnosti byla nejlepší potvrzená celková odpověď (best overall response, BOR); sekundárním parametrem účinnosti bylo trvání odpovědi (duration of response, DOR), přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) a celkové přežití (overall survival, OS).

Analýza účinnosti byla provedena u všech 88 pacientů po minimální následné době sledování 36 měsíců. Medián dávky u pacientů byl 7 dávek avelumabu (rozmezí: 1 dávka až 95 dávek) a medián doby trvání léčby byl 17 týdnů (rozmezí: 2 týdny až 208 týdnů).

Z 88 pacientů bylo 65 (74 %) mužů, medián věku byl 73 let (rozmezí 33 let až 88 let), 81 (92 %) pacientů byli běloši a dle stupnice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mělo 49 (56 %) pacientů výkonnostní stav 0 a 39 (44 %) pacientů výkonnostní stav 1.

Celkem 52 (59 %) pacientů podstoupilo 1 předchozí protinádorovou léčbu MCC, 26 (30 %) pacientů podstoupilo 2 předchozí terapie a 10 (11 %) pacientů podstoupilo 3 nebo více předchozích terapií. Čtyřicet sedm (53 %) pacientů mělo viscerální metastázy.

Tabulka 4 shrnuje cílové parametry účinnosti u pacientů léčených avelumabem v doporučené dávce ve studii EMR100070-003, části A, s minimálním sledováním o délce 36 měsíců. Celkové přežití bylo hodnoceno v analýze vycházející z minimální délky následného sledování 44 měsíců. Medián OS byl 12,6 měsíce (95 % CI: 7,5; 17,1).

Tabulka 4: Odpověď na avelumab v dávce 10 mg/kg podávaný každé 2 týdny u pacientů s metastatickým MCC ve studii EMR100070-003 (část A)*

Cílové parametry účinnosti (část A) (podle kritérií RECIST v1.1, IERC)	Výsledky (n = 88)
Výskyt objektivní odpovědi (ORR) Výskyt odpovědi, CR+PR** n (%) (95 % CI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Potvrzená celková nejlepší odpověď (BOR) Kompletní odpověď (CR)** n (%) Částečná odpověď (PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Délka trvání odpovědi (DOR)^a Medián, měsíce (95 % CI) Minimum, maximum (měsíce) ≥ 6 měsíců podle K-M, (95 % CI) ≥ 12 měsíců podle K-M, (95 % CI) ≥ 24 měsíců podle K-M, (95 % CI) ≥ 36 měsíců podle K-M, (95 % CI)	40,5 (18, nelze stanovit) 2,8, 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73)
Přežití bez progresu (PFS) Medián PFS, měsíce (95 % CI) 6měsíční výskyt PFS podle K-M, (95 % CI) 12měsíční výskyt PFS podle K-M, (95 % CI) 24měsíční výskyt PFS podle K-M, (95 % CI) 36měsíční výskyt PFS podle K-M, (95 % CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32)

CI, Confidence Interval: interval spolehlivosti; RECIST: kritéria hodnocení odpovědi u solidních nádorů; IERC: nezávislý výbor pro kontrolu cílových parametrů; K-M: Kaplan-Meier; +označuje cenzorovanou hodnotu

* Údaje o účinnosti s minimální dobou sledování 36 měsíců (datum ukončení sběru údajů 14. září 2018)

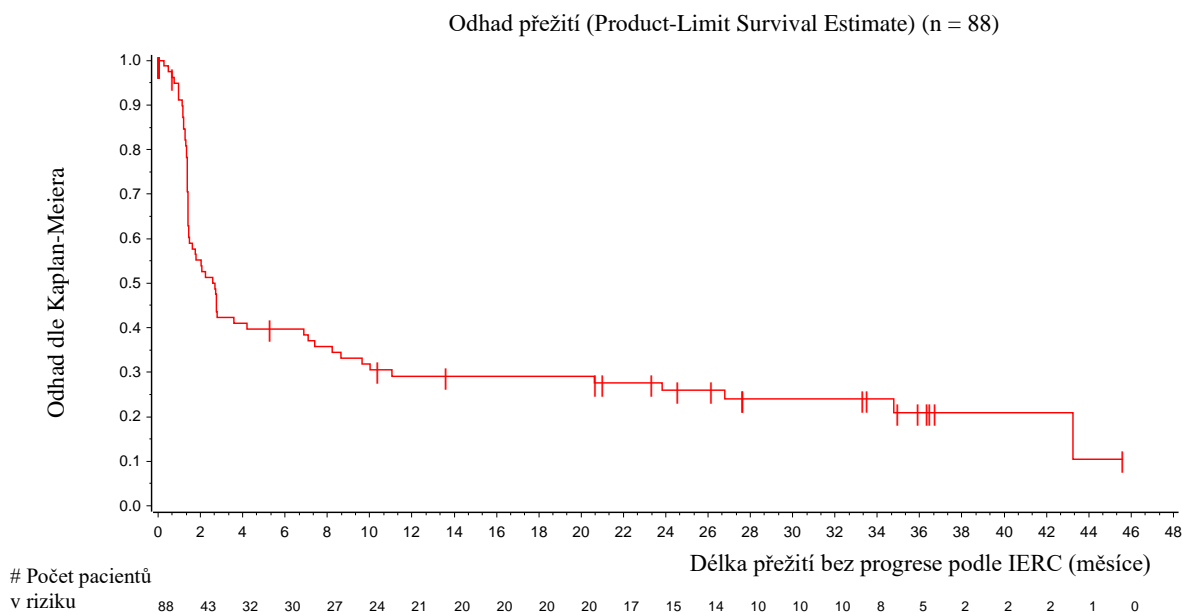
** CR nebo PR byla potvrzena při následném hodnocení nádoru

^aNa základě počtu pacientů s potvrzenou odpovědí (CR nebo PR)

Medián doby do odpovědi na léčbu byl 6 týdnů (rozmezí: 6 týdnů až 36 týdnů) od první dávky avelumabu. Dvacet dva z 29 (76 %) pacientů s odpovědí na léčbu reagovalo během 7 týdnů po první dávce avelumabu.

Na obrázku 1 jsou uvedeny Kaplan-Meierovy odhady PFS u 88 pacientů (část A) s metastazujícím MCC.

Obrázek 1: Odhad přežití bez progresu (PFS) podle Kaplan-Meiera za použití kritérií RECIST verze 1.1, IERC (část A, minimální doba sledování 36 měsíců)



Vzorky nádoru byly vyhodnoceny na expresi nádorových buněk PD-L1 a na polyomavirus Merkelových buněk (MCV) pomocí imunohistochemické analýzy (IHC). Tabulka 5 uvádí přehled výskytu objektivní odpovědi podle exprese PD-L1 a stavu MCV u pacientů s metastazujícím MCC ve studii EMR100070-003 (část A).

Tabulka 5: Výskyt objektivní odpovědi podle exprese PD-L1 a stavu tumoru MCV u pacientů s metastazujícím MCC ve studii EMR100070-003 (část A)

	Avelumab ORR (95 % CI)*
Expres PD-L1 v době ukončení sběru údajů ≥ 1 %	n = 74 ^a
Pozitivní (n = 58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negativní (n = 16)	18,8 % (4,0; 45,6)
Stav nádoru s ohledem na MCV dle IHC	n = 77 ^b
Pozitivní (n = 46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negativní (n = 31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: imunohistochemická analýza, MCV: polyomavirus Merkelových buněk, ORR: výskyt objektivní odpovědi

* ORR (datum ukončení sběru údajů 14. září 2018)

^a Na základě údajů od pacientů, u nichž bylo možno vyhodnotit PD-L1

^b Na základě údajů od pacientů, u nichž bylo možno pomocí imunohistochemické analýzy (IHC) vyhodnotit MCV

Studie 003, část B – pacienti, kteří nepodstoupili systémovou léčbu metastazujícího onemocnění
Hlavním parametrem účinnosti byla dlouhodobá odpověď, definovaná jako objektivní odpověď (kompletní odpověď (CR) nebo částečná odpověď (PR)) s dobou trvání alespoň 6 měsíců; hodnocení výsledků sekundárních parametrů zahrnovalo BOR, DOR, PFS a celkové přežití (OS).

Primární analýza v části B zahrnovala 116 pacientů, kteří dostávali alespoň jednu dávku avelumabu, s minimálně 15 měsíci následného sledování v době ukončení sběru údajů (datum ukončení sběru údajů 2. května 2019).

Ze 116 pacientů bylo 81 (70 %) mužů, průměrný věk byl 74 let (rozmezí 41 až 93 let), 75 (65 %) byli běloši, 72 (62 %) mělo výkonnostní stav 0 a 44 (38 %) mělo výkonnostní stav 1 dle stupnice ECOG.

Tabulka 6 uvádí přehled primární analýzy cílových parametrů účinnosti včetně odhadů 24měsíčních hodnot DOR a PFS podle Kaplan-Meier u pacientů, jimž byl ve studii EMR100070-003, v části B podáván avelumab v doporučené dávce.

Tabulka 6: Primární analýza odpovědi na avelumab v dávce 10 mg/kg podávané každé 2 týdny u pacientů s metastazujícím MCC ve studii EMR100070-003 (část B)*

Cílové parametry účinnosti (část B) (podle kritérií RECIST v1.1, IERC)	Výsledky (n = 116)
Dlouhodobá odpověď ≥ 6 měsíců (95% CI)	30,2 % (22,0; 39,4)
Výskyt objektivní odpovědi (ORR) Výskyt odpovědi, CR+PR** n (%) (95% CI)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Potvrzená nejlepší celková odpověď (BOR) Kompletní odpověď (CR)** n (%) Částečná odpověď (PR)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
Délka trvání odpovědi (DOR)^a Medián, měsíce (95% CI) Minimum, maximum (měsíce) ≥ 3 měsíce podle K-M, (95% CI) ≥ 6 měsíců podle K-M, (95% CI) ≥ 12 měsíců podle K-M, (95% CI) ≥ 18 měsíců podle K-M, (95% CI) ≥ 24 měsíců podle K-M, (95% CI)	18,2 (11,3; nelze stanovit) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63)
Přežití bez progresu (PFS) Medián PFS, měsíce (95 % CI) 3měsíční výskyt PFS podle K-M, (95% CI) 6měsíční výskyt PFS podle K-M, (95% CI) 12měsíční výskyt PFS podle K-M, (95% CI) 24měsíční výskyt PFS podle K-M, (95% CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 31 % (23; 40) 20 % (12; 30)

CI: Confidence interval: interval spolehlivosti; RECIST: kritéria hodnocení odpovědi u solidních nádorů; IERC: nezávislý výbor pro kontrolu cílových parametrů; K-M: Kaplan-Meier;

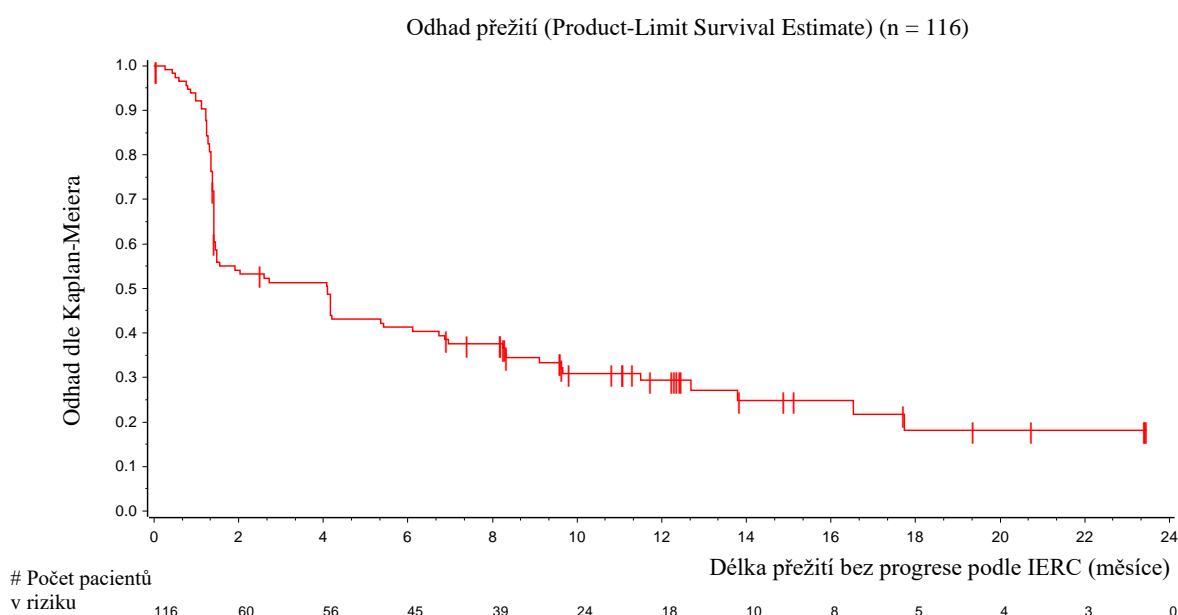
* Údaje o účinnosti s minimálním sledováním 15 měsíců (datum ukončení sběru údajů 2. května 2019)

** CR nebo PR byla potvrzena při následném hodnocení nádoru

^a Na základě počtu pacientů s potvrzenou odpovědí (CR nebo PR)

Obrázek 2 uvádí Kaplan-Meierovy odhady PFS primární analýzy u 116 pacientů zařazených do části B s minimálním sledováním 15 měsíců.

Obrázek 2: Odhad přežití bez progresu (PFS) podle Kaplan-Meiera za použití kritérií RECIST verze 1.1, IERC (část B, n = 116)



Vzorčky nádoru byly vyhodnoceny na expresi nádorových buněk PD-L1 a na MCV pomocí IHC analýzy. Tabulka 7 uvádí přehled výskytu objektivní odpovědi podle exprese PD-L1 a stavu MCV u pacientů s metastazujícím MCC ve studii EMR100070-003 (část B).

Tabulka 7: Výskyt objektivní odpovědi podle exprese PD-L1 a stavu tumoru MCV u pacientů s metastazujícím MCC ve studii EMR100070-003 (část B)

	Avelumab ORR (95% CI)*
Expres PD-L1 v době ukončení sběru údajů ≥ 1 %	n = 108 ^a
Pozitivní (n = 21)	61,9 % (38,4; 81,9)
Negativní (n = 87)	33,3 % (23,6; 44,3)
Stav nádoru s ohledem na MCV dle IHC	n = 107 ^b
Pozitivní (n = 70)	34,3 % (23,3; 46,6)
Negativní (n = 37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: imunohistochemická analýza, MCV: polyomavirus Merkelových buněk, ORR: výskyt objektivní odpovědi

* ORR (datum ukončení sběru údajů 2. května 2019)

^a Na základě údajů od pacientů, u nichž bylo možno vyhodnotit PD-L1

^b Na základě údajů od pacientů, u nichž bylo možno pomocí IHC analýzy vyhodnotit MCV

Lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom (studie B9991001)

Účinnost a bezpečnost avelumabu byla prokázána ve studii B9991001, randomizované multicentrické otevřené studii provedené u 700 pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, jejichž onemocnění neprogredovalo při 4–6 cyklech indukční chemoterapie první linie na bázi platiny. Pacienti s autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím imunosupresi byli vyloučeni.

Randomizace byla stratifikována podle nejlepší odpovědi na chemoterapii (CR/PR vs. stabilní onemocnění [SD]) a lokalizace metastáz (viscerální vs. jiné než viscerální) v době zahájení indukční chemoterapie první linie. Pacienti byli randomizováni (1:1) buď k avelumabu 10 mg/kg podávaného v intravenózní infuzi každé 2 týdny plus nejlepší podpůrné péči (BSC), nebo k samotné BSC.

Podávání avelumabu bylo povoleno po progresi onemocnění definované podle kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v1.1 podle zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (Blinded Independent Central Review, BICR), pokud byl pacient klinicky stabilní a měl klinický přínos podle posouzení zkoušejícím. Hodnocení stavu nádoru bylo provedeno při výchozím stavu, 8 týdnů po randomizaci, poté každých 8 týdnů až 12 měsíců po randomizaci a každých 12 týdnů poté, dokud nebyla zdokumentována potvrzená progrese onemocnění na základě hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1.

Demografické a výchozí charakteristiky byly obecně dobře vyvážené mezi ramenem avelumabu plus BSC a samotnou BSC. Výchozími charakteristikami byl medián věku 69 let (rozmezí: 32 až 90), 66 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších, 77 % byli muži, 67 % byli běloši a výkonnostní stav ECOG byl 0 (61 %) nebo 1 (39 %) pro obě ramena.

V rámci indukční chemoterapie první linie dostávalo 56 % pacientů cisplatinu plus gemcitabin, 38 % karboplatinu plus gemcitabin a 6 % cisplatinu plus gemcitabin a karboplatinu plus gemcitabin (tj. tito pacienti dostávali jeden nebo více cyklů každé kombinace). Nejlepší odpovědi na indukční chemoterapii první linie byla CR nebo PR (72 %) nebo SD (28 %). Lokalizace metastáz před chemoterapií byla viscerální (55 %) nebo jiná než viscerální (45 %). Padesát jedna procent pacientů mělo PD L1 pozitivní nádory. Šest procent pacientů v ramenu avelumab plus BSC a 44 % pacientů v ramenu samotné BSC dostalo po ukončení léčby další inhibitor kontrolního bodu PD-1/PD-L1.

Primárním parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS) u všech randomizovaných pacientů a u pacientů s PD-L1 pozitivními nádory. Dalším parametrem účinnosti bylo přežití bez progresce (PFS) na základě hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1. Výsledky účinnosti byly měřeny od doby randomizace po 4 až 6 cyklech indukční chemoterapie na bázi platiny.

Stav PD-L1 nádoru byl hodnocen pomocí testu Ventana PD-L1 (SP263). Pozitivita PD-L1 byla definována jako ≥ 25 % nádorových buněk barvených na PD-L1; nebo ≥ 25 % imunitních buněk barvených na PD-L1, pokud > 1 % oblasti nádoru obsahovalo imunitní buňky; nebo 100 % imunitních buněk barvených na PD-L1, pokud = 1 % oblasti nádoru obsahovalo imunitní buňky.

Ve předem specifikované průběžné analýze (datum ukončení sběru dat 21. října 2019) splnila studie B9991001 svůj primární cílový parametr pro OS v obou koprimaryních populacích: u všech randomizovaných pacientů s mediánem OS 21,4 měsíce (95% CI: 18,9; 26,1; HR 0,69, 95% CI: 0,556; 0,863) v rameni avelumab plus BSC a s mediánem OS 14,3 měsíce (95% CI: 12,9; 17,8) v rameni samotné BSC. U pacientů s PD-L1 pozitivními nádory nebyl medián OS dosažen (95% CI: 20,3; nedosaženo; HR 0,56, 95%, CI: 0,404; 0,787) v rameni s avelumabem plus BSC a medián OS v rameni se samotnou BSC byl 17,1 měsíce (95% CI: 13,5; 23,7). Aktualizované výsledky OS s datem ukončení sběru dat 19. ledna 2020 a PFS data s datem ukončení sběru dat 21. října 2019 jsou uvedeny v tabulce 8 a na obrázku 3 a obrázku 4 níže.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti podle exprese PD-L1 ve studii B9991001

Cílové parametry účinnosti	Avelumab plus BSC (n = 350)	BSC (n = 350)	Avelumab plus BSC (n = 189)	BSC (n = 169)	Avelumab plus BSC (n = 139)	BSC (n = 131)
	Všichni randomizovaní pacienti		PD-L1 pozitivní nádory		PD-L1 negativní nádory ^c	
Celkové přežití (OS)^a						
Příhody (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Medián v měsících (95 % CI)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	NE (20,6; NE)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Poměr rizik (95 % CI)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
2stranná p-hodnota ^d	0,0008		0,0019		-	
Přežití bez progresse (PFS)^{b, e, f}						
Příhody (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Medián v měsících (95 % CI)	3,7 (3,5; 5,5)	2,0 (1,9; 2,7)	5,7 (3,7; 7,4)	2,1 (1,9; 3,5)	3,0 (2,0; 3,7)	1,9 (1,9; 2,1)
Poměr rizik (95 % CI)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
2stranná p-hodnota ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: interval spolehlivosti; K-M: Kaplan-Meier, NE: nelze odhadnout

Poznámka: 72 pacientů (22 pacientů v ramenu avelumabu plus BSC a 50 pacientů v ramenu samotné BSC) mělo nádor se známým stavem PD-L1

^a Datum ukončení sběru údajů pro OS bylo 19. ledna 2020

^b Datum ukončení sběru údajů pro PFS bylo 21. října 2019

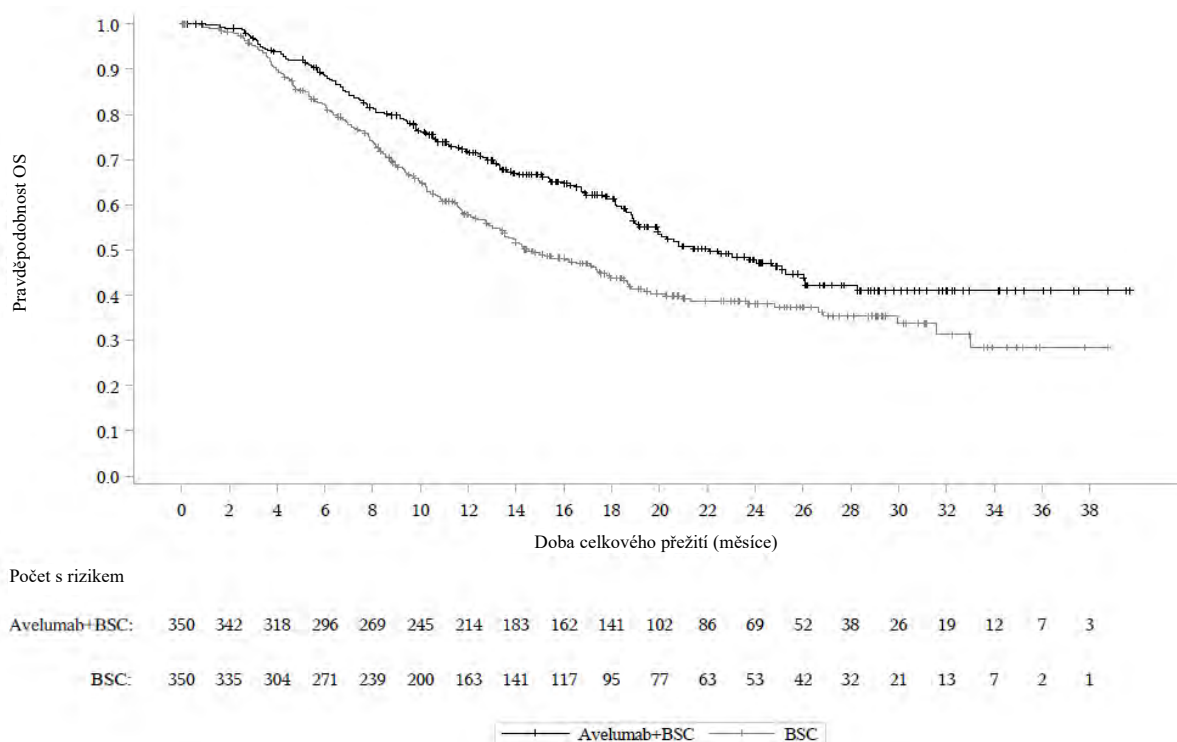
^c Analýzy PD-L1 negativní populace byly průzkumné a nebyl proveden žádný formální test

^d p-hodnota podle stratifikované hodnoty log-rank

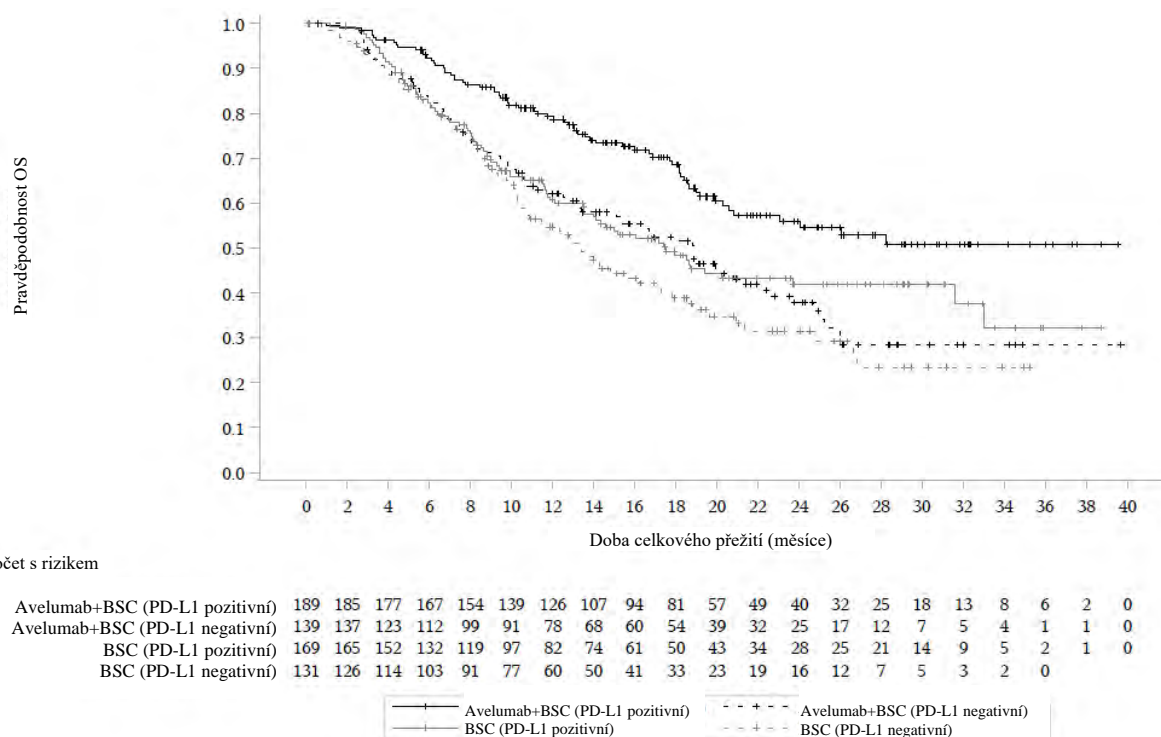
^e Na základě hodnocení BICR podle kritérií RECIST v1.1

^f Důvody cenzorování PFS sledují hierarchii v postupném pořadí: žádné adekvátní výchozí hodnocení, zahájení nové protinádorové léčby, příhoda po 2 nebo více chybějících hodnoceních, odvolání souhlasu, ztráta pro následné sledování, žádné adekvátní hodnocení nádoru po výchozím stavu, probíhající bez příhody

Obrázek 3: Kaplan-Meierovy odhady celkového přežití (OS) podle exprese PD-L1 (datum ukončení sběru údajů 19. ledna 2020) – soubor pro plnou analýzu

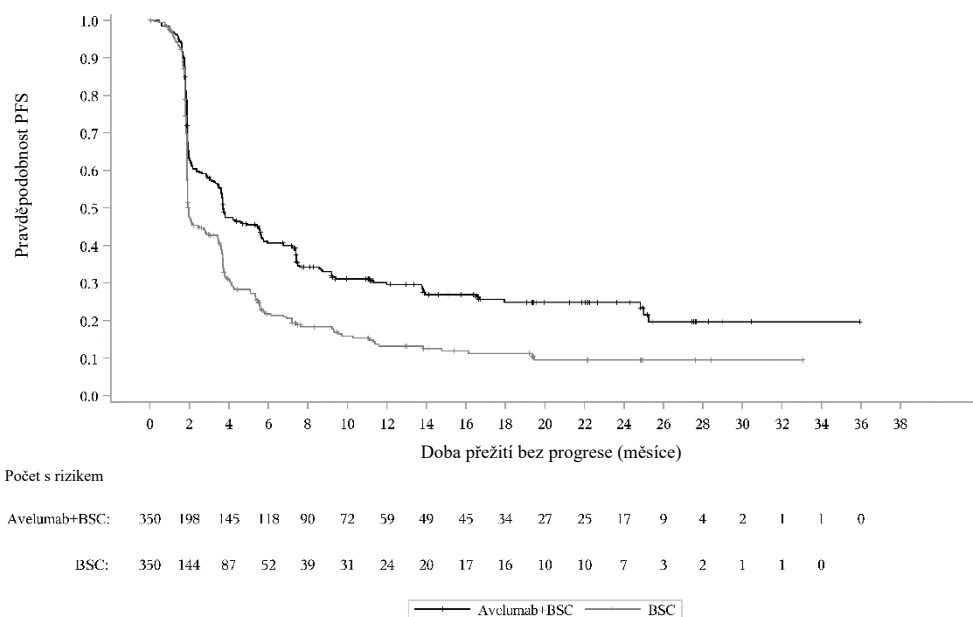


(A): Všichni randomizovaní pacienti

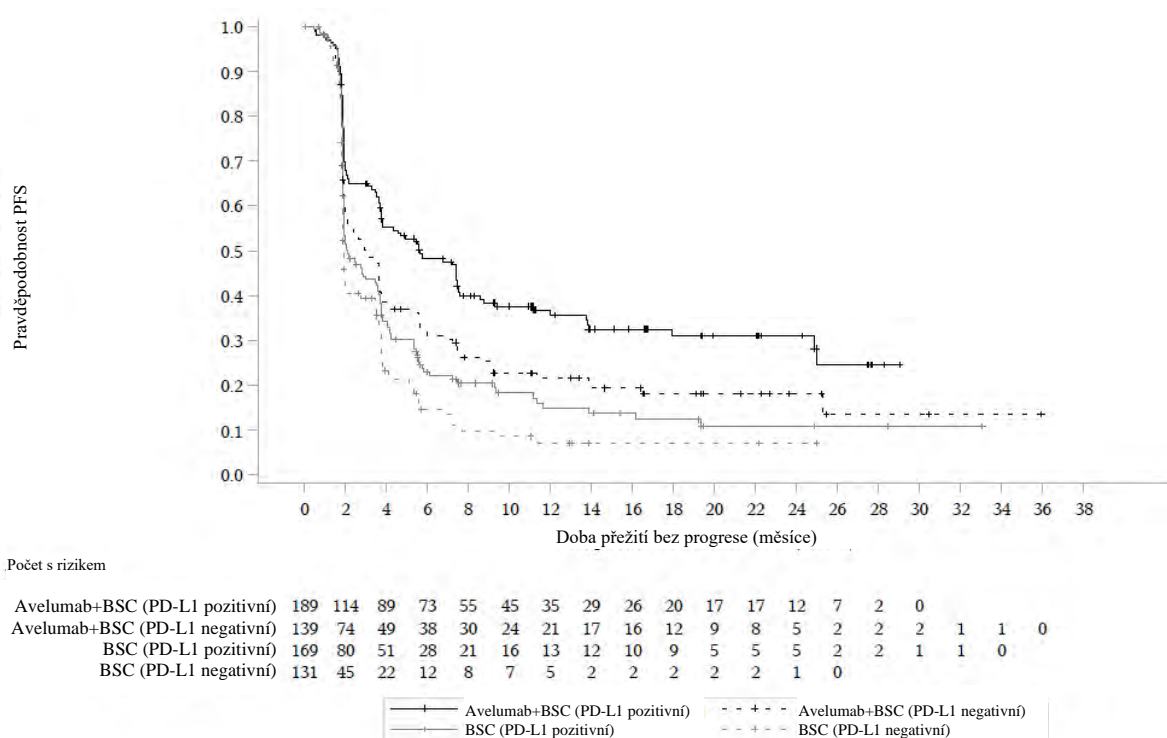


(B): Pacienti podle exprese PD-L1

Obrázek 4: Kaplan-Meierovy odhady přežití bez progresu (PFS) podle exprese PD-L1 na základě hodnocení BICR (RECIST v1.1) (datum ukončení sběru údajů 21. října 2019) – soubor pro plnou analýzu



(A): Všichni randomizovaní pacienti



(B): Pacienti podle exprese PD-L1

Renální karcinom (studie B9991003)

Účinnost a bezpečnost avelumabu v kombinaci s axitinibem byla prokázána ve studii B9991003, randomizované, multicentrické, otevřené studii avelumabu v kombinaci s axitinibem u 886 pacientů s neléčeným pokročilým nebo metastazujícím RCC se světlobuněčnou složkou.

Pacienti byli do studie zařazeni bez ohledu na skupinu předpokládaného rizika nebo nádorovou expresi PD-L1 a museli mít alespoň jednu měřitelnou lézi, definovanou kritérii RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), verze 1.1, jež nebyla doposud ozařována. Pacienti, kteří podstoupili předchozí systémovou léčbu zaměřenou na pokročilý nebo metastazující RCC, předchozí systémovou imunoterapii protilátkami proti IL-2, IFN- α , anti-PD-1, anti-PD-L1 či anti-CTLA-4 nebo měli aktivní mozkovou metastázu, pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, jež by se mohli po podání imunostimulačních prostředků zhoršit, s jiným nádorovým onemocněním v anamnéze v posledních 5 letech nebo po orgánové transplantaci, nebyli k účasti způsobilí.

Randomizace byla stratifikována podle hodnoty výkonnostního stavu na škále Východní kooperační onkologické skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) (0 vs. 1) a regionu (Spojené státy, Kanada/Západní Evropa a zbytek světa). Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

- avelumab 10 mg/kg intravenózní infuze každé 2 týdny v kombinaci s axitinibem 5 mg dvakrát denně perorálně (n = 442). Pacientům, kteří snášeli axitinib v dávce 5 mg dvakrát denně, aniž by se u nich po dobu 2 po sobě následujících týdnů dostavily nežádoucí příhody stupně 2 nebo vyššího spojené s axitinibem, mohla být dávka zvýšena na 7 mg a následně na 10 mg dvakrát denně. Za účelem zvládnutí toxicity bylo možné podávání axitinibu přerušit nebo snížit dávku na 3 mg dvakrát denně a následně na 2 mg dvakrát denně,
- sunitinib 50 mg jednou denně perorálně po dobu 4 týdnů následovaný 2 týdny bez léčby (n = 444), a to až do radiografické nebo klinické progresy či nepříjemné toxicity.

Léčba avelumabem a axitinibem pokračovala až do progresy onemocnění definované kritérii RECIST, verze 1.1, a vyhodnocené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (Blinded Independent Central Review, BICR), nebo do nepříjemné toxicity. Podávání avelumabu a axitinibu bylo mimo rámec progresy onemocnění definované kritérii RECIST povoleno na základě vyhodnocení poměru přínos/riziko pro pacienta a klinického stavu pacienta zkoušejícím, včetně výkonnostního stavu, klinických příznaků, nežádoucích příhod a laboratorních údajů. Většina pacientů (n = 160, 71,4 %) s progresivním onemocněním po progresi pokračovala v léčbě oběma léčivými přípravky. Zhodnocení stavu nádoru bylo provedeno ve výchozím stavu, po randomizaci v 6. týdnu, poté každých 6 týdnů až do 18 měsíců po randomizaci a následně každých 12 týdnů až do zdokumentované progresy onemocnění potvrzené na základě hodnocení BICR.

Primárními cílovými parametry účinnosti bylo přežití bez progresy (PFS), posuzované hodnocením BICR s použitím škály hodnocení RECIST, verze 1.1, a celkové přežití (OS) při léčbě první linie u pacientů s pokročilým RCC s PD-L1-pozitivními nádory (hladina exprese PD-L1 ≥ 1 %). Hlavními sekundárními cílovými parametry bylo přežití bez progresy vycházející z hodnocení BICR dle kritérií RECIST, verze 1.1, a celkové přežití bez ohledu na expresi PD-L1. Stav PD-L1 byl určen pomocí imunohistochemické analýzy. Dalším sekundárním cílovým parametrem byla objektivní odpověď (OR), doba do odpovědi (TTR) a délka trvání odpovědi (DOR).

Charakteristiky populace ve studii: medián věku 61 let (rozmezí: 27,0 až 88,0), 38 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších, 75 % byli muži, 75 % bylo europoidní rasy a skóre na výkonnostní škále ECOG bylo 0 (63 %) nebo 1 (37 %).

Distribuce pacientů do rizikových skupin stanovených modelem International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) byla 21 % ve skupině s příznivým rizikovým profilem, 62 % ve skupině se středně příznivým rizikovým profilem a 16 % ve skupině s nepříznivým rizikovým profilem. Distribuce pacientů do rizikových skupin stanovených kritérii Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) byla 22 % ve skupině s příznivým rizikovým profilem, 65 % ve skupině se středně příznivým rizikovým profilem a 11 % ve skupině s nepříznivým rizikovým profilem.

Výsledky hodnocení účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9 a na obrázku 5. Vycházejí z data ukončení sběru údajů dne 28. ledna 2019. Medián následného sledování OS činil 19 měsíců, údaje pro OS nebyly definitivně zhodnoceny (27 % úmrtí). Pozorovaný poměr rizika (HR) u OS byl u avelumabu v kombinaci s axitinibem ve srovnání se sunitinibem 0,80 (95 % CI: 0,616; 1,027).

Tabulka 9: Výsledky hodnocení účinnosti ve studii B9991003 u pacientů bez ohledu na expresi PD-L1

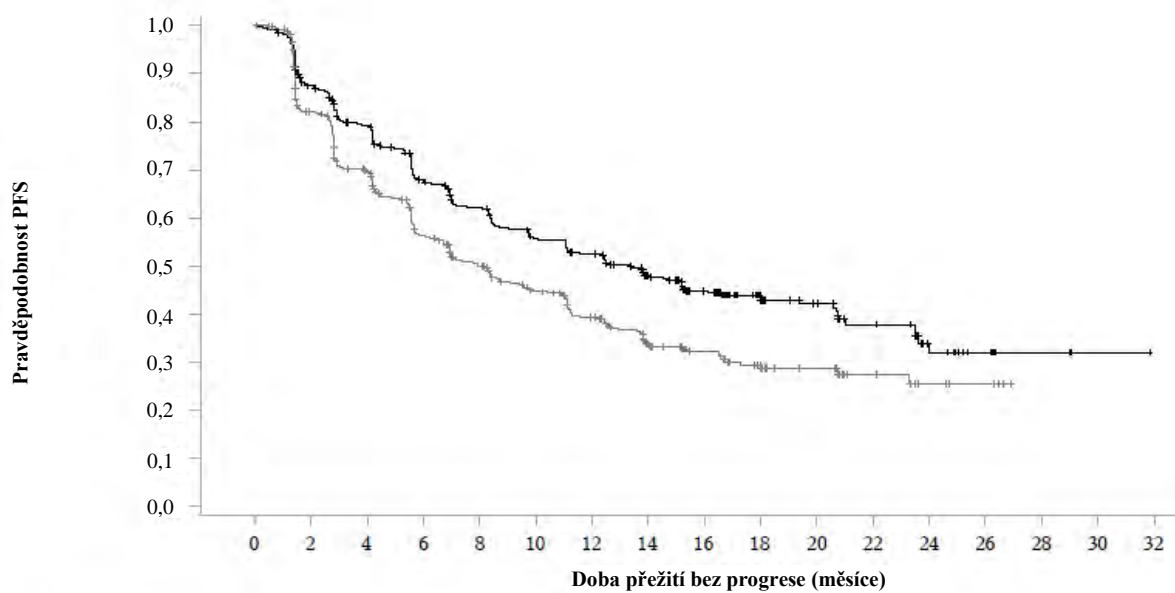
Cílové parametry účinnosti (na základě hodnocení BICR)	Avelumab a axitinib (n = 442)	Sunitinib (n = 444)
Přežití bez progresse (PFS)		
Příhody (%)	229 (52)	258 (58)
Medián v měsících (95 % CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Poměr rizik (95 % CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-hodnota*	< 0,0001	
12měsíční výskyt PFS podle K-M (95 % CI)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
18měsíční výskyt PFS podle K-M (95 % CI)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
Potvrzený výskyt objektivní odpovědi (ORR)		
Výskyt objektivní odpovědi (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(95 % CI)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Kompletní odpověď (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Částečná odpověď (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Doba do odpovědi (TTR)		
Medián, měsíce (rozmezí)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Délka trvání odpovědi (DOR)		
Medián, měsíce (95 % CI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: zaslepené nezávislé centrální hodnocení; CI: interval spolehlivosti; K-M: Kaplan-Meier; NE: nelze odhadnout (not estimable).

* jednostranná p-hodnota vychází ze stratifikované hodnoty log-rank.

** Intervaly CI jsou odvozeny pomocí transformace log-log se zpětnou transformací na netransformovanou škálu.

Obrázek 5: Odhad přežití bez progresce podle Kaplan-Meiera na základě hodnocení BICR u pacientů bez ohledu na expresi PD-L1



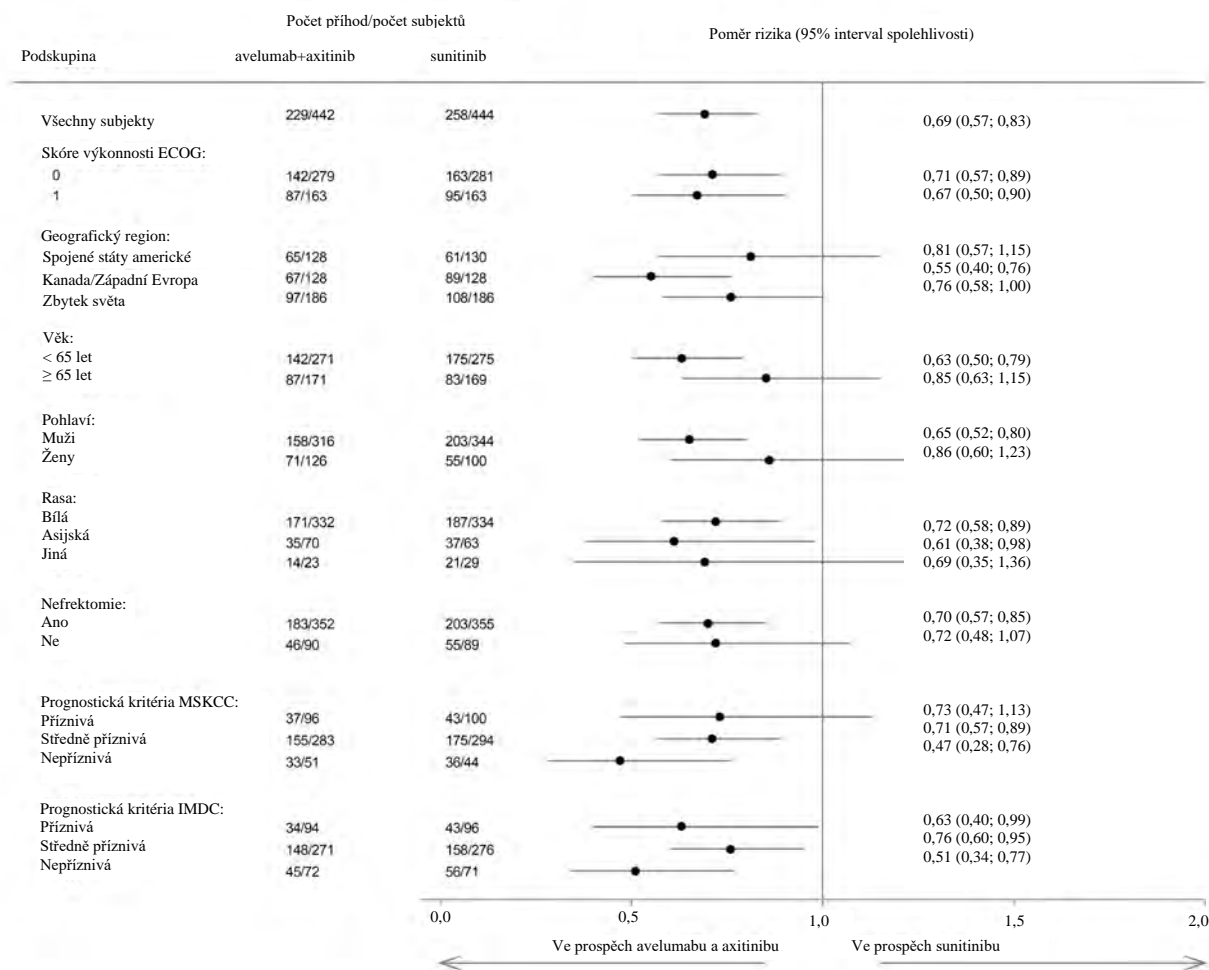
Počet s rizikem

avelumab + axitinib:	442	362	317	264	238	209	194	146	114	79	56	35	18	10	3	1	0
sunitinib:	444	328	269	207	176	145	120	86	61	40	27	15	8	6	0		

—■—	avelumab+axitinib: (n = 442, příhod = 229, medián = 13,3 měsíce, 95 % CI (11,1, 15,3))
-○-	sunitinib: (n = 444, příhod = 258, medián = 8,0 měsíce, 95 % CI (6,7, 9,8))

Zlepšení parametrů PFS bylo pozorováno napříč předem specifikovanými podskupinami.

Obrázek 6: Lesní graf (forest plot) přežití bez progresu na základě hodnocení BICR u pacientů bez ohledu na expresi PD-L1



Pediatrická populace

Studie MS100070-0306 byla multicentrická, otevřená studie fáze I/II, jejímž cílem bylo zhodnotit dávku, bezpečnost a toleranci, protinádorovou aktivitu, farmakokinetiku a farmakodynamiku avelumabu u pediatrických pacientů od narození do méně než 18 let věku s refrakterními nebo relabujícími solidními nádory včetně nádorů centrálního nervového systému (CNS) a lymfomů, u nichž není dostupná standardní léčba nebo u nichž pacient nebyl vhodný pro stávající léčbu.

Do studie bylo zařazeno 21 pediatrických pacientů ve věku od 3 do 17 let (11 pacientů ≤ 12 let a 10 pacientů > 12 let), kteří dostávali buď 10 mg/kg (n = 6), nebo 20 mg/kg (n = 15) avelumabu intravenózně každé 2 týdny až do potvrzené progresu, úmrtí nebo nepřijatelné toxicity.

Primárními kategoriemi nádorů byly sarkomy měkkých tkání/kostí (n = 12), malignity CNS (n = 8) a karcinom gastrointestinálního traktu (n = 1).

V této studii nebyla zaznamenána žádná kompletní odpověď (CR) ani částečná odpověď (PR) dle hodnocení podle kritérií RECIST 1.1.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Bavencio u všech podskupin pediatrické populace u léčby karcinomu z Merkelových buněk, uroteliálního karcinomu a renálního karcinomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) avelumabu byla hodnocena pomocí metod populační FK u avelumabu v monoterapii a avelumabu v kombinaci s axitinibem.

Na základě populační FK analýzy avelumabu v monoterapii a v kombinaci s axitinibem se mezi režimem podávání každé 2 týdny v dávce 800 mg nebo v dávce 10 mg/kg neočekávají žádné klinicky významné rozdíly v expozici avelumabu.

Distribuce

Očekává se, že avelumab je distribuován v systémovém oběhu a v menší míře v extracelulárním prostoru. Distribuční objem v ustáleném stavu byl 4,72 l.

Distribuční objem avelumabu v ustáleném stavu je malý, což odpovídá omezené extravaskulární distribuci. Jak se u protilátky předpokládá, avelumab se neváže specificky na plazmatické proteiny.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 1 629 pacientů je hodnota celkové systémové clearance (CL) 0,59 l/den. V doplňkové analýze bylo zjištěno, že CL avelumabu se časem snižuje: největší průměrné maximální snížení (% koeficient změny [CV%]) od výchozí hodnoty u různých typů nádorů bylo přibližně 32,1 % (CV 36,2 %).

Koncentrace avelumabu v ustáleném stavu byla dosažena po přibližně 4 až 6 týdnech (2 až 3 cykly) opakovaného podávání dávky 10 mg/kg každé 2 týdny a systémová akumulace byla přibližně 1,25násobná.

Na základě populační farmakokinetické analýzy je eliminační poločas ($t_{1/2}$) při doporučené dávce 6,1 dnů.

Linearita/nelinearita

Expozice avelumabu se zvyšovala v závislosti na dávce v rozmezí dávek 10 mg/kg až 20 mg/kg každé 2 týdny.

Při podávání avelumabu v dávce 10 mg/kg v kombinaci s axitinibem v dávce 5 mg se příslušná expozice avelumabu a axitinibu ve srovnání s expozicí jednotlivým látkám nezměnila. Nebyly zjištěny žádné důkazy, jež by u pacientů s pokročilým RCC naznačovaly klinicky relevantní změnu clearance avelumabu v průběhu času.

Zvláštní skupiny pacientů

Populační farmakokinetická analýza naznačila, že není rozdíl v celkové systémové clearance avelumabu v závislosti na věku, pohlaví, rase, stavu PD-L1, nádorové zátěži, poruše funkce ledvin a lehké nebo středně těžké poruše funkce jater.

Celková systémová clearance se zvyšuje s tělesnou hmotností. Expozice v ustáleném stavu byla pro dávkování normalizované na tělesnou hmotnost přibližně stejná v rámci širokého spektra tělesných hmotností (30 až 204 kg).

Porucha funkce ledvin

Mezi pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace (GFR) 60 až 89 ml/min, clearance kreatininu podle Cockcroft-Gaultovy rovnice (CrCL); n = 623), středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30 až 59 ml/min, n = 320) a pacienty s normální funkcí ledvin (GFR \geq 90 ml/min, n = 671) nebyly žádné klinicky významné rozdíly v clearance avelumabu.

Avelumab nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15 až 29 ml/min).

Porucha funkce jater

Mezi pacienty s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin mezi 1 a 1,5násobkem ULN, n = 217) a normální funkcí jater (bilirubin a AST \leq ULN, n = 1 388) nebyly v populační farmakokinetické analýze zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v clearance avelumabu. Porucha funkce jater byla definována podle kritérií NCI (National Cancer Institute, Národní institut pro rakovinu) pro hepatální dysfunkci.

Avelumab nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi 1,5 a 3násobkem ULN) nebo těžkou poruchou funkce jater (bilirubin $>$ 3násobek ULN).

Pediatrická populace

Farmakokinetika avelumabu byla hodnocena u 21 dětí a dospívajících ve věku od 3 do 17 let ve studii MS100070-0306, kteří dostávali buď 10 mg/kg (n = 6), nebo 20 mg/kg (n = 15) avelumabu intravenózně každé 2 týdny až do potvrzené progresse, úmrtí nebo nepřijatelné toxicity.

Pediatrické FK parametry a odpovídající FK profily všech pacientů byly hodnoceny podle dávkování a stratifikovány podle tělesné hmotnosti.

Expozice u pediatrických pacientů, kteří dostávali 20 mg/kg avelumabu, byla podobná nebo vyšší ve srovnání s expozicí u dospělých, kteří dostávali 10 mg/kg nebo 800 mg avelumabu. U pediatrických pacientů dostávajících 10 mg/kg avelumabu byla expozice nižší než u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání intravenózně v dávkách 20, 60 nebo 140 mg/kg jednou týdně po dobu 1 měsíce a 3 měsíců s následnou 2měsíční dobou zotavení po 3měsíčním období podávání dávek u makaka jávského neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V mozku a míše opic, jimž byl po 3 měsíce podáván avelumab v dávkách \geq 20 mg/kg, byla pozorována tvorba perivaskulárních infiltrátů z mononukleárních buněk. I když spojitost mezi dávkou a odpovědí nebyla jednoznačná, nelze vyloučit, že toto zjištění souviselo s léčbou avelumabem.

S avelumabem se neprováděly reprodukční studie u zvířat. Předpokládá se, že mechanismus PD-1/PD-L1 se podílí na udržení tolerance plodu během gravidity. Na myších modelech březosti se prokázala blokáda signalizace PD-L1, která narušila toleranci k plodu a vedla ke zvýšeným ztrátám plodu. Tyto výsledky ukazují na možné riziko, kdy by podání avelumabu během těhotenství mohlo způsobit poškození plodu, včetně zvýšené četnosti potratu a porodu mrtvého plodu.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící možnou kancerogenitu nebo genotoxicitu avelumabu.

S avelumabem nebyly provedeny žádné studie fertility. V 1měsíční a 3měsíční studii toxicity po opakovaném podávání u opic se neobjevily žádné významné účinky na samičí reprodukční orgány. Mnoho samců opic v těchto studiích nebylo pohlavně zralých, a proto není možné provést explicitní závěry ohledně výsledků na samčí pohlavní orgány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Ledová kyselina octová
Polysorbát 20
Hydroxid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření naředěn a okamžitě podán v infuzi.

Po přípravě infuze

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěného roztoku byla prokázána následovně:

Infuzní roztok	Uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněný před světlem	Uchovávání při teplotě 20 °C až 25 °C při pokojovém osvětlení
Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)	96 hodin	72 hodin
Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %)	24 hodin	24 hodin

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě, pokud postup ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není naředěný roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odnímatelným plastovým víčkem.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Bavencio je kompatibilní s polyethylenovými, polypropylenovými a ethylvinylacetátovými vaky, skleněnými lahvemi, polyvinylchloridovými infuzními soupravami a in-line filtry s polyethersulfonovými membránami o velikosti pórů 0,2 mikrometru.

Instrukce pro přípravu

Pro přípravu infuzního roztoku je třeba použít aseptickou techniku.

- Zkontrolujte, zda se v injekční lahvičce nenacházejí částice a zda nedošlo ke změně barvy. Přípravek Bavencio je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice, je třeba injekční lahvičku zlikvidovat.
- Má se použít infuzní vak o vhodné velikosti (přednostně 250 ml) obsahující buď injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %). Požadovaný objem přípravku Bavencio se má natáhnout z injekční lahvičky (injekčních lahviček) a přenést do infuzního vaku. Veškeré částečně použité nebo prázdné injekční lahvičky musí být zlikvidovány.
- Naředěný roztok se má jemně promíchat otočením vaku, aby nedošlo k tvorbě pěny nebo nadměrnému tření roztoku.
- Roztok je třeba zkontrolovat, zda je čirý, bezbarvý a bez viditelných částic. Naředěný roztok se má použít okamžitě po přípravě.
- Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné intravenózní linky. Infuzní roztok podávejte pomocí sterilního, apyrogenního in-line nebo add-on filtru o velikosti pórů 0,2 mikrometru s nízkou schopností vázat bílkoviny, jak je popsáno v bodě 4.2.

Po podání přípravku Bavencio se má linka propláchnout buď injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %).

Naředěný roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte jej. Pokud je naředěný roztok v intravenózních vacích uložen v chladničce, je třeba před použitím počkat, dokud nedosáhne pokojové teploty.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1214/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 23. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Bavencio na trh se v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným státním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a veškerých dalších aspektů programu.

Vzdělávací program se zaměřuje na zvýšení povědomí a poskytování informací týkajících se známek a příznaků určitých významných identifikovaných rizik avelumabu, včetně imunitně podmíněné pneumonitidy, hepatitidy, kolitidy, pankreatitidy, myokarditidy, poruch štítné žlázy, adrenální insuficience, diabetes mellitus 1. typu, nefritidy a renální dysfunkce, myozitidy, hypopituitarismu, uveitidy, syndromu Guillain-Barré a reakcí spojených s infuzí, a jak tato rizika zvládat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Bavencio uveden na trh, měli všichni pacienti/ošetřovatelé, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Bavencio používat, přístup k níže uvedeným edukačním materiálům nebo aby jim byly tyto soubory poskytnuty:

- Informační brožura pro pacienty
- Karta pacienta

Edukační materiály pro pacienty mají zahrnovat:

- Příbalovou informaci
- Informační brožuru pro pacienty
- Kartu pacienta

Informační brožura pro pacienty má obsahovat následující zásadní body:

- Stručný popis a objasnění účelu brožury
- Stručný úvod do léčby přípravkem Bavencio
- Doporučení seznámit se s příbalovou informací
- Informaci o tom, že avelumab může vyvolat závažné nežádoucí účinky jak během léčby, tak po jejím skončení, a že tyto nežádoucí účinky musí být léčeny okamžitě; výstražné upozornění, že je důležité, aby si pacient během léčby avelumabem všiml známek a příznaků.
- Připomínku, že je důležité, aby se pacient před jakoukoli změnou léčby nebo v případě objevení nežádoucích účinků poradil s lékařem.

Karta pacienta má obsahovat následující zásadní body:

- Stručný úvod do léčby avelumabem (indikace a účel této brožury).
- Popis hlavních známek a symptomů následujících bezpečnostních aspektů a připomínku toho, že je důležité okamžitě uvědomit ošetřujícího lékaře, pokud se symptomy objeví, budou přetrvávat nebo se zhorší:
 - Imunitně podmíněná pneumonitida
 - Imunitně podmíněná hepatitida
 - Imunitně podmíněná kolitida
 - Imunitně podmíněná pankreatitida
 - Imunitně podmíněná myokarditida
 - Imunitně podmíněné endokrinopatie (diabetes mellitus, poruchy štítné žlázy, adrenální insuficience)
 - Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce
 - Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky včetně myozitidy, hypopituitarismu, uveitidy, myasthenia gravis / myastenického syndromu a syndromu Guillain-Barré
 - Reakce spojené s infuzí
- Výstražné upozornění pro pacienty o tom, že je důležité okamžitě se obrátit na lékaře, pokud se objeví jakékoli z uvedených známek a symptomů, a že je důležité nepokoušet se o samoléčbu.
- Připomínku mít za všech okolností pohotovostní kartu pacienta u sebe a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který bude pacienta ošetřovat.
- Karta má rovněž obsahovat výzvu k zadání kontaktních údajů lékaře a výstražné upozornění pro zdravotnické pracovníky, kteří budou pacienta kdykoli ošetřovat (včetně urgentních případů), že pacient je léčen přípravkem Bavencio.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bavencio 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
avelumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje avelumabum 20 mg.
Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje avelumabum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, ledová kyselina octová, polysorbát 20, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

200 mg/10 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze na jedno použití.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1214/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bavencio 20 mg/ml sterilní koncentrát
avelumabum
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Bavencio 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok avelumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bavencio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bavencio používat
3. Jak se přípravek Bavencio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bavencio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bavencio a k čemu se používá

Přípravek Bavencio obsahuje léčivou látku avelumab, což je monoklonální protilátka (typ bílkoviny), která se v organismu váže na určité cílové molekuly zvané PD-L1.

Molekuly PD-L1 se nacházejí na povrchu některých nádorových buněk a chrání je před imunitním systémem (přirozenou ochranou organismu). Přípravek Bavencio se váže na PD-L1 a tento ochranný účinek blokuje; tím tedy umožňuje imunitnímu systému napadat nádorové buňky.

Přípravek Bavencio se používá u dospělých k léčbě:

- karcinomu z Merkelových buněk (MCC), **vzácného typu rakoviny kůže**, pokud dochází ke vzniku metastáz (rakovina se šíří do jiných částí těla),
- uroteliálního karcinomu (UC), **rakoviny, která vzniká v močovém traktu**, pokud je v pokročilém stadiu nebo dochází k tvorbě metastáz (rakovina se šíří mimo močový měchýř nebo do jiných částí těla). Přípravek Bavencio se používá jako udržovací léčba, pokud nádor nerostl po tzv. chemoterapii na bázi platiny jako první léčby,
- renálního karcinomu (RCC), **typu rakoviny ledvin**, pokud je v pokročilém stadiu (rakovina se šíří mimo ledviny nebo do jiných částí těla).

U rakoviny ledvin se má přípravek Bavencio používat v kombinaci s axitinibem.

Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci léčivého přípravku obsahujícího axitinib. Máte-li jakékoli otázky týkající se axitinibu, poraďte se se svým lékařem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bavencio používat

Nepoužívejte přípravek Bavencio

jestliže jste alergický(á) na avelumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Vyšetření krve a kontrola tělesné hmotnosti:

Lékař Vám bude před léčbou a během léčby přípravkem Bavencio kontrolovat Váš celkový zdravotní stav.

Během léčby podstoupíte vyšetření krve a lékař bude sledovat Vaši tělesnou hmotnost před léčbou i během léčby.

Před použitím přípravku Bavencio se poraďte se svým lékařem:

Přípravek může způsobit nežádoucí účinky (viz bod 4). Mějte na paměti, že příznaky mohou být v určitých případech opožděné a mohou se rozvinout až po poslední dávce. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **ihned vyhledejte lékařskou pomoc:**

- reakce spojená s infuzí,
- problémy, k nimž došlo v důsledku zánětu plic (pneumonitidy),
- zánět jater (hepatitida) nebo jiné problémy s játry,
- zánět střev (kolitida), průjem (vodnatá, řídká nebo měkká stolice) nebo častější vyprazdňování než obvykle,
- zánět slinivky břišní (pankreatitida),
- zánět srdce (myokarditida),
- problémy se žlázami, v nichž se tvoří hormony (štítná žláza, nadledviny a podvěsek mozkový), které mohou mít vliv na funkci těchto žláz,
- diabetes (cukrovka) 1. typu, včetně závažného, někdy život ohrožujícího problému způsobeného přítomností kyseliny v krvi vznikající v důsledku diabetu (diabetická ketoacidóza),
- problémy s ledvinami,
- zánět svalů (myozitida),
- problémy, k nimž došlo v důsledku zánětu plic, kůže, očí a/nebo mízních uzlin (sarkoidóza).

Pokud se u Vás při používání přípravku Bavencio objeví některé z těchto příznaků, **nezkoušejte** je sám(sama) léčit pomocí dalších léků. Lékař Vám může

- dát další léky, aby se zabránilo komplikacím a omezily se příznaky,
- nepodat další dávku přípravku Bavencio,
- léčbu přípravkem Bavencio úplně ukončit.

Než Vám bude přípravek Bavencio podán, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky),
- máte infekci virem HIV (virus lidské imunodeficiency) nebo pokud máte syndrom získané imunodeficiency (AIDS),
- máte nebo jste někdy měl(a) chronickou virovou infekci jater, včetně hepatitidy (žloutenky) typu B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV),
- užíváte léky na potlačení imunitního systému,
- jste podstoupil(a) transplantaci orgánu.

Přípravek Bavencio působí na Váš imunitní systém. V různých částech těla může vyvolat zánět. Riziko, že se u Vás tyto nežádoucí účinky projeví, může být vyšší, pokud již máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky). Může u Vás také docházet k častým vzplanutím autoimunitního onemocnění, ta jsou ale ve většině případů lehká.

Děti a dospívající

Přípravek Bavencio nebyl hodnocen u dětí a dospívajících do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Bavencio

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství

Přípravek Bavencio může Vašemu nenarozenému dítěti ublížit. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná, nesmíte přípravek Bavencio používat, pokud Vám to lékař výslovně nedoporučí.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Bavencio a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte.

Během léčby přípravkem Bavencio a nejméně 1 měsíc po poslední dávce přípravku **nesmíte kojít**.

Není známo, zda přípravek Bavencio přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání přípravku Bavencio **neříd'te** ani neobsluhujte stroje, pokud se necítíte dostatečně dobře. Únava je velmi častý nežádoucí účinek přípravku Bavencio, který může ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Bavencio má nízký obsah sodíku

Přípravek Bavencio obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Bavencio používá

Přípravek Bavencio Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

Jaké množství přípravku Bavencio dostanete

Doporučená dávka avelumabu je 800 mg každé 2 týdny. Lékař rozhodne, kolik infuzí budete potřebovat.

Jak Vám bude přípravek Bavencio podán

Přípravek Bavencio Vám bude podáván v infuzi (kapačkou) do žíly (nitrožilně) po dobu 1 hodiny. Přípravek Bavencio bude před použitím přidán do infuzního vaku obsahujícího roztok chloridu sodného.

Než Vám bude přípravek Bavencio podán

Před podáním nejméně prvních 4 infuzí přípravku Bavencio dostanete paracetamol a antihistaminikum, které mají zabránit možným nežádoucím účinkům souvisejícím s podáním infuze. Podle toho, jak Vaše tělo na léčbu odpoví, se může lékař rozhodnout, že Vám bude podávat tyto léky před každou infuzí přípravku Bavencio.

Pokud vynecháte dávku přípravku Bavencio

Je velmi důležité, abyste se dostavil(a) na všechny návštěvy pro podání přípravku Bavencio. Pokud návštěvu vynecháte, požádejte lékaře o naplánování další dávky.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek Bavencio

Neukončujte léčbu přípravkem Bavencio, pokud jste se neporadil(a) se svým lékařem. Ukončení léčby může vést k zastavení účinku tohoto přípravku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé nežádoucí účinky se mohou projevit týdny nebo měsíce po poslední dávce.

Přípravek Bavencio působí na imunitní systém a může vyvolat zánět v určitých částech těla (viz bod 2). Zánět může způsobit závažné poškození těla; některá zánětlivá onemocnění mohou vést k úmrtí a vyžadují vlastní léčbu nebo vysazení přípravku Bavencio.

Vyhleďte neodkladně lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví zánět v jakékoli části těla nebo pokud se u Vás objeví některé z následujících známek nebo příznaků nebo pokud dojde k jejich zhoršení.

- Známky reakce spojené s infuzí, jako je **dušnost nebo sípání, zimnice nebo třes, vyrážka v podobě hrbolků nebo pupínky na kůži, návaly horka, nízký krevní tlak** (závratě, únava, pocit na zvracení), **horečka, bolest zad a bolest břicha**. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté.
- Známky zánětu žláz produkujících hormony (což může ovlivnit funkci žláz) mohou zahrnovat **extrémní únavu, rychlé bušení srdce, zvýšené pocení, změny nálady nebo chování**, jako je podrážděnost nebo zapomnětlivost, **pocit chladu, velmi nízký krevní tlak** (mdloby, závratě, únava, pocit na zvracení), **změnu tělesné hmotnosti** nebo **bolest hlavy**. Tyto nežádoucí účinky jsou časté u štítné žlázy, časté u nadledvin a méně časté u podvěsku mozkového (hypofýzy).
- Známkami zánětu plic (pneumonitidy) mohou být **problémy s dýcháním** nebo **kašel**. Tyto nežádoucí účinky jsou časté.
- Známky zánětu střev (kolitidy) mohou zahrnovat **průjem** (řidká stolice) nebo **častější vyprazdňování než obvykle, krev ve stolici nebo tmavou, dehtovitou, lepkavou stolici, silnou bolest** nebo **citlivost břicha**. Tyto nežádoucí účinky jsou časté.
- Známky problémů s játry, včetně zánětu jater (hepatitidy), mohou zahrnovat **zežloutnutí kůže** (žloutenka) nebo **bělma očí, silný pocit na zvracení nebo zvracení, bolest vpravo od žaludeční oblasti** (břicha), **ospalost, tmavou moč** (barvy čaje), **krvácení nebo tvorbu podlitin, ke kterým dochází snáze než obvykle, menší pocit hladu než obvykle, únava** nebo **abnormální funkční jaterní testy**. Tyto nežádoucí účinky jsou časté.
- Známky zánětu slinivky břišní (pankreatitidy) mohou zahrnovat **bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení**. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté.
- Známky zánětu srdce (myokarditidy) mohou zahrnovat **problémy s dýcháním, závratě** nebo **mdloby, horečku, bolest na hrudi a pocit svírání na hrudníku** nebo **příznaky podobné chřípce**. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté.
- Známky diabetu (cukrovky) 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy, které mohou zahrnovat **větší pocit hladu** nebo **žízně než obvykle, častější potřebu močení, úbytek tělesné hmotnosti** a **pocit únavy** nebo **problémy jasně uvažovat, dech, který je cítit po sladkém** nebo **po ovoci, pocit na zvracení** nebo **zvracení, bolest břicha a hluboké nebo zrychlené dýchání**. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté.

- Známky zánětu ledvin mohou zahrnovat **abnormální funkční testy ledvin, potřebu močit méně než obvykle, krev v moči** nebo **otok kotníků**. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté.
- Známky zánětu svalů (myozitidy) mohou zahrnovat **bolest svalů** nebo **slabost**. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté.
- Známky zánětu související s **nárůstem počtu zánětlivých buněk** v různých orgánech a tkáních, nejčastěji v plicích (sarkoidóza). Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté.

Nezkoušejte se léčit sám(sama) jinými léky.

Další nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky nemusí mít příznaky a mohou být zjištěny pouze vyšetřením krve.

V klinických studiích s avelumabem samotným byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Snížení počtu červených krvinek
- Pocit na zvracení, řídká stolice, zácpa, zvracení
- Bolest břicha, bolest zad, bolest kloubů
- Kašel, dušnost
- Pocit únavy nebo slabosti
- Horečka
- Otok rukou, chodidel nebo nohou
- Snížení tělesné hmotnosti, menší pocit hladu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Snížení počtu určitého druhu bílých krvinek (lymfocytů)
- Snížení počtu krevních destiček v krvi
- Zvýšení krevního tlaku
- Nízká hladina sodíku
- Bolest hlavy, závratě
- Pocit chladu
- Sucho v ústech
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi
- Zvýšená hladina enzymů slinivky břišní v krvi
- Kožní vyrážka, svědění
- Bolest svalů
- Onemocnění podobné chřipce (zahrnuje příznaky jako pocit horečky, bolest svalů)
- Pocit znecitlivění, brnění, slabosti a pálení v rukou nebo nohou

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zrudnutí kůže
- Neprůchodnost střev
- Zarudlé, svědicí, šupinaté skvrny na kůži, suchá kůže
- Snížení krevního tlaku
- Zvýšená hladina svalových enzymů v krvi
- Zvýšení počtu určitého druhu bílých krvinek (eozinofilů)
- Zánět kloubů (revmatoidní artritida)
- Myasthenia gravis, myastenický syndrom (onemocnění, které může způsobit slabost svalů)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- Zánět močového měchýře. Znamky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku

V klinických hodnoceních, kde byl avelumab podáván v kombinaci s axitinibem, byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Řídká stolice, pocit na zvracení, zácpa, zvracení
- Zvýšení krevního tlaku
- Pocit únavy nebo slabosti
- Chrapot, kašel, dušnost
- Menší pocit hladu, snížení tělesné hmotnosti
- Bolest hlavy, závratě
- Bolest kloubů, bolest zad, bolest břicha, bolest svalů
- Zvýšení jaterních enzymů v krvi
- Pocit chladu
- Kožní vyrážka, svědění
- Horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zarudlé, svědící, šupinaté skvrny na kůži, vyrážka podobná akné
- Otok rukou, chodidel nebo nohou
- Sucho v ústech
- Zvýšená hladina enzymů slinivky břišní v krvi
- Snížená činnost ledvin
- Snížení počtu červených krvinek
- Snížení krevního tlaku
- Zvýšení hladiny glukózy v krvi
- Onemocnění podobné chřipce (zahrnuje příznaky jako pocit horečky, bolest svalů)
- Zvýšená hladina svalových enzymů v krvi
- Snížení počtu krevních destiček v krvi
- Pocit znecitlivění, brnění, slabosti a pálení v rukou nebo nohou
- Zrudnutí kůže

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Snížení počtu určitého druhu bílých krvinek (lymfocytů)
- Zvýšení počtu určitého druhu bílých krvinek (eozinofilů)
- Neprůchodnost střev
- Myasthenia gravis, myastenický syndrom (onemocnění, které může způsobit slabost svalů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bavencio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici za „Použitelné do:/EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neuchovávejte žádnou nepoužitou část koncentrátu nebo naředěného roztoku pro opakované použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bavencio obsahuje

Léčivou látkou je avelumabum.

Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje avelumabum 200 mg. Jeden ml koncentrátu obsahuje avelumabum 20 mg.

Dalšími složkami jsou mannitol, ledová kyselina octová, polysorbát 20, hydroxid sodný, voda pro injekci (viz bod 2, „Přípravek Bavencio má nízký obsah sodíku“).

Jak přípravek Bavencio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Bavencio je čirý, bezbarvý až slabě žlutý koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Balení obsahuje 1 skleněnou injekční lahvičku v krabici.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Instrukce pro přípravu

Příprava a podání

Pro přípravu infuzního roztoku je třeba použít aseptickou techniku.

- Zkontrolujte, zda se v injekční lahvičce nenacházejí částice a zda nedošlo ke změně barvy. Přípravek Bavencio je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice, je třeba injekční lahvičku zlikvidovat.
- Má se použít infuzní vak o vhodné velikosti (přednostně 250 ml) obsahující buď injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %). Požadovaný objem přípravku Bavencio se má natáhnout z injekční lahvičky (injekčních lahviček) a přenést do infuzního vaku. Veškeré částečně použité nebo prázdné injekční lahvičky musí být zlikvidovány.
- Naředěný roztok se má jemně promíchat otočením vaku, aby nedošlo k tvorbě pěny nebo nadměrnému tření roztoku.
- Roztok je třeba zkontrolovat, zda je čirý, bezbarvý a bez viditelných částic. Naředěný roztok se má použít okamžitě po přípravě.
- Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné intravenózní linky. Infuzní roztok podávejte pomocí sterilního, apyrogenního in-line nebo add-on filtru o velikosti pórů 0,2 mikrometru s nízkou schopností vázat bílkoviny.

Po podání přípravku Bavencio se má linka propláchnout buď injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45 %).

Naředěný roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte jej. Pokud je naředěný roztok v intravenózních vacích uložen v chladničce, je třeba před použitím počkat, dokud nedosáhne pokojové teploty.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) avelumabu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Pacienti s preexistujícím autoimunitním onemocněním

Vzhledem k údajům o nežádoucích účincích souvisejících s imunitou u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním, z odborné literatury, a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku pokládá zpravodaj výboru PRAC příčinnou souvislost mezi avelumabem a zvýšeným rizikem nežádoucích účinků souvisejících s imunitou u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících avelumab je třeba příslušným způsobem upravit.

Sarkoidóza

Vzhledem k údajům o sarkoidóze dostupným z klinických studií, odborné literatury a spontánních hlášení, včetně několika případů těsné časové souvislosti, a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku pokládá výbor PRAC příčinnou souvislost mezi avelumabem a sarkoidózou za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících avelumab je třeba příslušným způsobem upravit.

Výbor CHMP přezkoumal doporučení výboru PRAC a souhlasí s jeho souhrnnými závěry a zdůvodněním jeho doporučení.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se avelumabu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících avelumab zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.