

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu.  
Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu.

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. pH roztworu mieści się w zakresie od 5,0 do 5,6, a osmolowość wynosi od 270 do 330 mOsm/kg.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio to 10 mg/kg mc. podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.

Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których wystąpi radiologiczna progresja choroby niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego, definiowanym jako wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie obecnie występujących, u których nie obserwuje się zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż dwa tygodnie i u których nie ma konieczności zastosowania leczenia ratującego życie, mogą kontynuować leczenie.

#### Premedykacja

Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego Bavencio pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez

wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.

#### Modyfikacje leczenia

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania konieczne może być odroczenie kolejnej dawki lub przerwanie leczenia; patrz Tabela 1.

Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4.

**Tabela 1: Wytyczne dotyczące wstrzymania lub przerwania stosowania produktu leczniczego Bavencio**

Działanie niepożądane związane z leczeniem	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją	Reakcja związana z infuzją stopnia 1	Zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Reakcja związana z infuzją stopnia 2	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0-1; ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą.
	Reakcja związana z infuzją stopnia 3 lub 4	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc stopnia 2	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0-1.
	Zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające zapalenie płuc stopnia 2	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie wątroby	Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) 3 do 5 razy większa niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0-1.
	Aktywność AspAT lub AlAT 5 razy większa niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej 3 razy większe niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie jelita grubego	Zapalenie jelita grubego lub biegunka stopnia 2 lub 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0-1.
	Zapalenie jelita grubego stopnia 4 lub biegunka, lub nawracające zapalenie jelita grubego stopnia 3	Przerwać leczenie na stałe.
Endokrynopatie (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, hiperglikemia)	Endokrynopatie stopnia 3 lub 4	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0-1.

Działanie niepożądane związane z leczeniem	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia
Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 1,5 do 6 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0-1.
	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 6 razy większe niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (w tym zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, zespół Guillain-Barré)	W poniższym przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kliniczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe stopnia 2 lub 3 nieopisanego powyżej działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.</li> </ul>	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0-1.
	W poniższym przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zagrażające życiu działanie niepożądane stopnia 4 (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej);</li> <li>• nawracające działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3;</li> <li>• wymóg stosowania 10 mg na dobę lub więcej prednizonu, lub jego odpowiednika przez ponad 12 tygodni;</li> <li>• uporczywe działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2 lub 3 utrzymujące się przez 12 tygodni lub dłużej.</li> </ul>	Przerwać leczenie na stałe.

\* Nasilenie toksyczności oceniono w oparciu o wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych Krajowego Instytutu ds. Raka wersja 4.0 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.03)

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bavencio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa.

Produkt leczniczy Bavencio należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub w 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Reakcje związane z infuzją

U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, uderzeń gorąca, niedociśnienia tętniczego, duszności, świszczącego oddechu, bólu pleców, bólu brzucha i pokrzywki.

W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 3 lub 4 związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i przerwać na stałe stosowanie awelumabu (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 1 związanych z infuzją należy zmniejszyć szybkość infuzji o 50%. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 2 związane z infuzją należy tymczasowo przerwać infuzję do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1 lub ustąpienia. Następnie można ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą (patrz punkt 4.2).

W przypadku nawrotu reakcji stopnia 1 lub 2 związanej z infuzją pacjent może kontynuować leczenie awelumabem, ale pod bardzo dokładną kontrolą, po odpowiedniej zmianie szybkości infuzji oraz premedykacji paracetamolem i lekiem antyhistaminowym (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych u 98,6% (433/439) pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją w trakcie pierwszych 4 infuzji, a 2,7% (12/439) z nich miało nasilenie stopnia  $\geq 3$ . U pozostałych 1,4% (6/439) pacjentów, reakcje związane z infuzją wystąpiły po pierwszych 4 infuzjach i wszystkie miały nasilenie stopnia 1 lub 2.

#### Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wstępujące po zastosowaniu awelumabu były w większości odwracalne i ustępowały po tymczasowym lub stałym przerwaniu podawania awelumabu, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny.

W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Jeśli w leczeniu działania niepożądanego zastosowano kortykosteroidy, po uzyskaniu poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej 1 miesiąc.

U pacjentów, u których kontrolowanie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego z zastosowaniem kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem, można rozważyć podanie innych ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych.

#### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Podejrzenie zapalenia płuc należy potwierdzić badaniem rentgenowskim.

W przypadku działań stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2 do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 3 lub 4 lub nawracającego zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2 (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności wątroby i objawów zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego.

W przypadku działań stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 2 do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 3 lub 4 (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. W przypadku działań stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 2 lub 3 do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 4 lub nawracającego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 3 (patrz punkt 4.2).

#### Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niewydolności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać

w przypadku endokrynopatii pochodzenia immunologicznego stopnia 3 lub 4 do czasu ich ustąpienia (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność)*

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności tarczycy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia i w oparciu o wskazania wynikające z oceny klinicznej) oraz pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. W razie konieczności niedoczynność tarczycy należy leczyć terapią zastępczą, natomiast nadczynność tarczycy z zastosowaniem przeciwtarczycowego produktu leczniczego.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zaburzeń czynności tarczycy stopnia 3 lub 4 (patrz punkt 4.2).

#### *Niewydolność kory nadnerczy*

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności kory nadnerczy. W przypadku niewydolności kory nadnerczy stopnia  $\geq 3$  należy podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę dożylnie lub doustnego odpowiednika) stopniowo zmniejszając dawkę do osiągnięcia poziomu  $\leq 10$  mg na dobę.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 3 lub 4 (patrz punkt 4.2).

#### *Cukrzyca typu 1*

Awelumab może powodować cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy. Rozpocząć leczenie insuliną stosowaną w terapii cukrzycy typu 1. U pacjentów z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$  należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać przeciwcukrzycowe produkty lecznicze. Leczenie awelumabem należy wznowić po osiągnięciu kontroli metabolicznej z zastosowaniem terapii zastępczej insuliną.

#### *Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego*

Awelumab może powodować zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. W przypadku zapalenia nerek stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia nerek stopnia 2 lub 3 do czasu zmniejszenia jego nasilenia do stopnia  $\leq 1$  oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 4.

#### *Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego*

Inne, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego odnotowano u mniej niż 1% pacjentów: zapalenie mięśnia sercowego, w tym przypadki zakończone zgonem, zapalenie trzustki, w tym przypadki zakończone zgonem, zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka i zespół Guillain-Barré (patrz punkt 4.8).

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Stosowanie awelumabu można ponownie rozpocząć, jeśli po stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidu nasilenie działania niepożądanego pochodzenia

immunologicznego zmniejszy się do stopnia 1 lub poniżej. Stosowanie awelumabu należy przerwać na stałe w przypadku ponownego wystąpienia dowolnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3 i w przypadku działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4 (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci wyłączeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z następującymi chorobami: stwierdzony przerzut do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stwierdzona choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, przeszczep narządu, schorzenia wymagające leczenia immunosupresyjnego lub stwierdzone zakażenie HIV lub zapalenie wątroby typu B lub C.

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji awelumabu.

Awelumab jest głównie metabolizowany za pośrednictwem szlaków katabolicznych i, w związku z tym, nie przewiduje się w jego przypadku interakcji farmakokinetycznych z innymi produktami leczniczymi.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by zapobiegały zajściu w ciążę podczas otrzymywania awelumabu. Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia awelumabem i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki awelumabu.

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania awelumabu u kobiet w okresie ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu awelumabu na reprodukcję. W mysich modelach ciąży wykazano jednak, że blokowanie przekazywania sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję wobec płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3). Wyniki te wskazują na potencjalne ryzyko, w oparciu o mechanizm działania produktu leczniczego, że podanie awelumabu w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód, w tym zwiększać częstość poronień lub martwych urodzeń.

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny klasy IgG1 przenikają przez barierę łożyskową. W związku z tym, awelumab może przenikać z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania awelumabu w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania awelumabu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy awelumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, gdyż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Kobietom karmiącym piersią należy zalecić, by nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią.



#### Płodność

Wpływ awelumabu na płodność u mężczyzn i kobiet nie jest znany.

Chociaż nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu awelumabu na płodność, nie obserwowano istotnego wpływu na żeńskie narządy rozrodcze u małp w 1-miesięcznym i 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Awelumab wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano wystąpienie zmęczenia po podaniu awelumabu (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu potwierdzenia, że awelumab nie ma na nich niekorzystnego wpływu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Awelumab najczęściej powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Bezpieczeństwo awelumabu oceniano w badaniach klinicznych z udziałem 1 738 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym MCC, którzy otrzymywali 10 mg awelumabu na kg mc. co 2 tygodnie. Działania niepożądane awelumabu najczęściej występujące w tej populacji pacjentów obejmują zmęczenie (32,4%), nudności (25,1%), biegunkę (18,9%), zmniejszenie apetytu (18,4%), zaparcie (18,4%), działania niepożądane związane z infuzją (17,1%), zmniejszenie masy ciała (16,6%) i wymioty (16,2%).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$  należały: niedokrwistość (6,0%), duszność (3,9%) i ból brzucha (3,0%). Ciężkie działania niepożądane obejmowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u 88 pacjentów z przerzutowym MCC leczonych awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. i działania niepożądane obserwowane u 1 650 pacjentów z innymi guzami litymi biorących udział w badaniu klinicznym I fazy.

Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano od najcięższych do najlżejszych.

**Tabela 2: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w badaniu klinicznym EMR100070-003 i działania niepożądane obserwowane u pacjentów z innymi guzami litymi w badaniu klinicznym I fazy (EMR100070-001)**

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane leku</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Limfopenia
Niezbyt często	Małopłytkowość, eozynofilia <sup>§</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość na produkt leczniczy, reakcja anafilaktyczna w związku z nadwrażliwością, nadwrażliwość typu I
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	Niedoczynność tarczycy*
Niezbyt często	Niewydolność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy*, zapalenie tarczycy*, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*, ostra niewydolność kory nadnerczy*, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy*, niedoczynność przysadki*
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	Cukrzyca*, cukrzyca typu 1*
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Zespół Guillain-Barré*
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka*
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Niezbyt często	Uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Kaszel, duszność
Często	Zapalenie płuc*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha
Często	Suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego*, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego*, zapalenie jelit*, niedrożność jelit
Rzadko	Zapalenie trzustki*
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*, ostra niewydolność wątroby*, niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Wysypka*, świąd*, wysypka plamisto-grudkowa*, suchość skóry
Niezbyt często	Swędząca wysypka*, rumień*, uogólniona wysypka*, łuszczyca*, wysypka rumieniowa*, wysypka plamista*, wysypka grudkowa*, złuszczone zapalenie skóry*, rumień wielopostaciowy*, pemfigoid*, uogólniony świąd*, egzema, zapalenie skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Ból pleców, ból stawów
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*

Częstość występowania	Działania niepożądane leku
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy
Często	Oslabienie, dreszcze, choroba grypopodobna
Niezbyt często	Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej*
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
Często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy, wzrost stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi*, zwiększenie aktywności aminotransferaz*
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Bardzo często	Reakcja związana z infuzją

\* Działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego w oparciu o badanie lekarskie

§ Reakcję obserwowano wyłącznie w badaniu EMR100070-003 (część B) po terminie zakończenia zbierania danych do analizy zbiorczej dlatego częstość jest oszacowana

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące poniższych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opracowano w oparciu o 1 650 pacjentów z innymi guzami łagodnymi biorących udział w badaniu I fazy EMR100070-001 i 88 pacjentów biorących udział w badaniu EMR100070-003, którzy otrzymywali awelumab (patrz punkt 5.1).

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

#### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,2% (21/1 738) pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Wśród tych pacjentów u 1 (0,1%) pacjenta zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, u 1 (0,1%) pacjenta miało nasilenie 4. stopnia, a u 5 (0,3%) pacjentów 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 11 miesięcy). Mediana czasu trwania wynosiła 7 tygodni (zakres: 4 dni do ponad 4 miesięcy).

U 0,3% (6/1 738) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Wszystkich z 21 pacjentów z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 17 (81%) z 21 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu terapii wynoszącą 8 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 12 (57%) z 21 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

#### Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 0,9% (16/1 738) pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Wśród tych pacjentów u 2 (0,1%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, a u 11 (0,6%) pacjentów miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,2 miesiąca (zakres: 1 tydzień do 15 miesięcy). Mediana czasu trwania wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do ponad 7,4 miesiąca).

U 0,5% (9/1 738) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 16 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 15 (94%) z 16 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 14 dni (zakres: 1 dzień do 2,5 miesiąca). U 9 (56%) z 16 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

#### Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,5% (26/1 738) pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Wśród tych pacjentów, u 7 (0,4%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 2 dni do 11 miesięcy). Mediana czasu trwania wynosiła 6 tygodni (zakres: 1 dzień do ponad 14 miesięcy).

U 0,5% (9/1 738) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 26 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 15 (58%) z 26 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 19 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 18 (70%) z 26 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

#### Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

##### Zaburzenia czynności tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 6% (98/1 738) pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, w tym u 90 (5%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 7 (0,4%) nadczynność tarczycy, a u 4 (0,2%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 3 (0,2%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 2 tygodnie do 13 miesięcy). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 1 dzień do 26 miesięcy).

U 0,1% (2/1 738) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 7 (7%) z 98 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

##### Niewydolność kory nadnerczy

Niewydolność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 0,5% (8/1 738) pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Wśród tych pacjentów u 1 (0,1%) pacjenta miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia niewydolności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do 8 miesięcy). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 2 dni do ponad 6 miesięcy).

U 0,1% (2/1 738) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na niewydolność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 8 pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 4 (50%) z 8 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym ( $\geq 40$  mg prednizonu lub jego odpowiednik), po których następowało stopniowe zmniejszanie dawki z medianą wynoszącą 1 dzień (zakres: 1 dzień do 24 dni). U 1 pacjenta otrzymującego leczenie kortykosteroidami niewydolność kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

### Cukrzyca typu 1

U 0,1% (2/1 738) pacjentów wystąpiła cukrzyca typu 1, bez alternatywnej etiologii, w tym 3 działania niepożądane stopnia 3, które prowadziły do przerwania stosowania awelumabu na stałe.

### Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U 0,1% (1/1 738) pacjentów otrzymujących awelumab wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego prowadzące do przerwania stosowania awelumabu na stałe.

### Immunogenność

Wśród 1 738 pacjentów otrzymujących awelumab w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie, 1 627 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności w trakcie leczenia przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). 96 (5,9%) pacjentów miało wynik pozytywny. U pacjentów z pozytywnym wynikiem pod kątem obecności ADA może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (odpowiednio u około 40% i 25% pacjentów, którzy na jakimś etapie mieli pozytywny wynik pod kątem obecności ADA i którzy nigdy nie mieli pozytywnego wyniku pod kątem obecności ADA). W oparciu o dostępne dane, w tym niewielką częstość występowania immunogenności, wpływ ADA na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania jest niepewny, natomiast wpływ przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralizing antibodies*, nAb) jest nieznany.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłoszono trzy przypadki przedawkowania, po podaniu awelumabu w dawce od 5% do 10% większej niż zalecana. U pacjentów nie wystąpiły żadne objawy, nie wymagali oni żadnego leczenia przedawkowania i kontynuowali leczenie awelumabem.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych działań niepożądanych. Leczenie jest objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC31.

#### Mechanizm działania

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8<sup>+</sup>, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T.

Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. natural killer) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### Rak z komórek Merkla (badanie EMR100070-003)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu badano w składającym się z dwóch części badaniu EMR100070-003. Część A była jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniem przeprowadzonym z udziałem pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym MCC, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii stosowanej w leczeniu przerzutów do odległych narządów, z przewidywaną długością przeżycia powyżej 3 miesięcy. Do części B włączono pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym MCC, którzy wcześniej nie otrzymywali ogólnoustrojowego leczenia choroby przerzutowej.

Z badania wyłączono pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) obecnie występujących lub w wywiadzie, występującą chorobą autoimmunologiczną lub chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, innymi nowotworami złośliwymi w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, po przeszczepie narządu, z chorobami wymagającymi leczenia immunosupresyjnego lub ze stwierdzonym zakażeniem HIV lub zapaleniem wątroby typu B lub C.

Pacjenci otrzymywali awelumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby potwierdzona badaniem radiologicznym niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego definiowanym jako wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie obecnych, u których nie obserwowano zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż dwa tygodnie i u których nie było konieczności zastosowania leczenia ratującego życie, mogli kontynuować leczenie.

Oceny odpowiedzi guza przeprowadzano co 6 tygodni. Były one przeprowadzane przez Niezależną Komisję ds. Oceny Punktu Końcowego (ang. *Independent Endpoint Review Committee*, IERC) z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) wersja 1.1.

W części A miarą głównego punktu końcowego w zakresie skuteczności była potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*, BOR), drugorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności był czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) i czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

W części A, zaktualizowaną analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich 88 pacjentów po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Pacjenci otrzymali średnio 7 dawek awelumabu (zakres: 1 dawka do 95 dawek), natomiast mediana czasu trwania leczenia wynosiła 17 tygodni (zakres: 2 tygodnie do 208 tygodni).

Wśród 88 pacjentów było 65 (74%) mężczyzn, średnia wieku wynosiła 73 lata (zakres: 33 lata do 88 lat), 81 (92%) było rasy kaukaskiej, a 49 (56%) i 39 (44%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG).

Ogółem 52 (59%) pacjentów otrzymało w przeszłości 1 terapię przeciwnowotworową w związku z MCC, 26 (30%) otrzymało 2 terapie i 10 (11%) otrzymało 3 terapie lub więcej. Czterdziestu siedmiu (53%) pacjentów miało przerzuty do narządów wewnętrznych.

W tabeli 3 podsumowano zaktualizowane punkty końcowe skuteczności u pacjentów otrzymujących awelumab w zalecanej dawce w części A badania EMR100070-003, uwzględniając minimalny okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy.

**Tabela 3: Odpowiedź na awelumab w dawce 10 mg/kg mc. podawany co 2 tygodnie u pacjentów z przerzutowym MCC w badaniu EMR100070-003 (część A)\***

<b>Punkty końcowe skuteczności (Część A) (według kryteriów RECIST wersja 1.1, IERC)</b>	<b>Wyniki (N=88)</b>
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</b> Odsetek odpowiedzi, CR+PR** n (%) (95% CI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
<b>Potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (BOR)</b> Odpowiedź całkowita (CR)** n (%) Odpowiedź częściowa (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)<sup>a</sup></b> Mediana, miesiące (95% CI) Minimum, maksimum (miesiące) ≥ 6 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 12 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 24 miesiące według K-M, (95% CI) ≥ 36 miesięcy według K-M, (95% CI)	40,5 (18; niemożliwy do oszacowania) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
<b>Czas przeżycia bez progresji (PFS)</b> Mediana PFS, miesiące (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 6 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 24 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 36 miesiącach, (95% CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

CI: przedział ufności; RECIST: kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych; IERC: Niezależna Komisja ds. Oceny Punku Końcowego; K-M: Kaplan-Meier; +oznacza wartość ocenianą

\* Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności z uwzględnieniem okresu obserwacji wynoszącego 36 miesięcy (data graniczna 14 września 2018 r.)

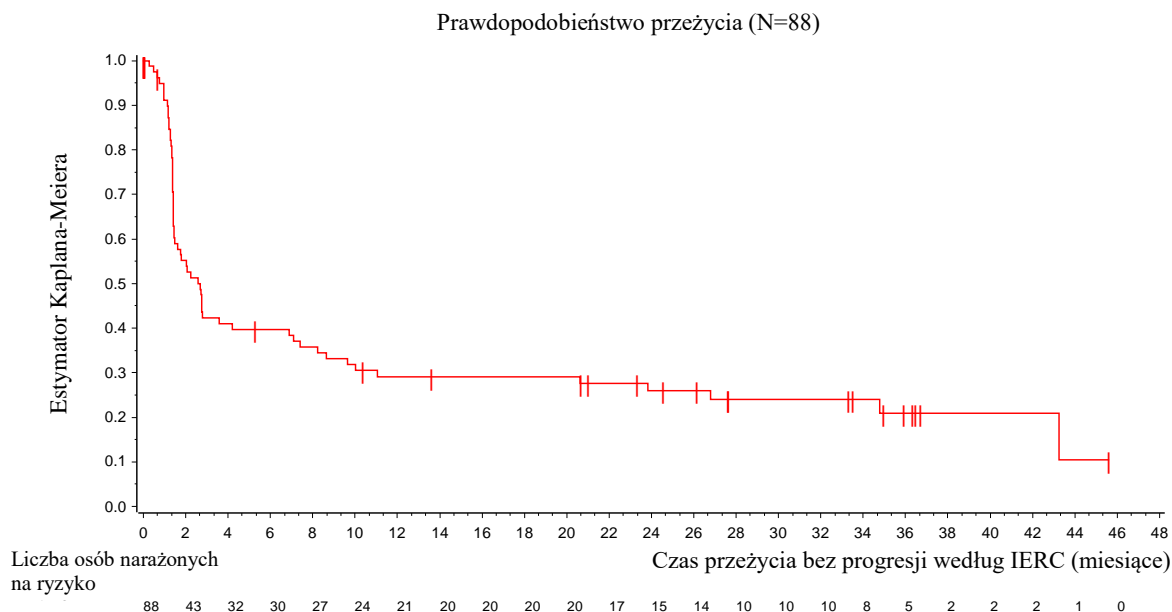
\*\* CR (odpowiedź całkowita) lub PR (odpowiedź częściowa) potwierdzono podczas kolejnej oceny guza

<sup>a</sup> W oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR)

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 6 tygodni (zakres: od 6 do 36 tygodni) od podania pierwszej dawki awelumabu. U dwudziestu dwóch z 29 (76%) pacjentów odpowiedź wystąpiła w ciągu 7 tygodni od podania pierwszej dawki awelumabu.

Rysunek 1 przedstawia zaktualizowaną krzywą Kaplana-Meiera dla PFS u 88 pacjentów (część A) z przerzutowym MCC.

**Rysunek 1: Zaktualizowany szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część A, minimalny okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy)**



Próbki guzów badano pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach guza i obecności poliomawirusa związanego z komórkami Merkla (ang. *Merkel cell polyomavirus*, MCV), stosując badanie immunohistochemiczne. Tabela 4 zawiera zestawienie wyników dla ekspresji PD-L1 i statusu MCV u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część A).

**Tabela 4: Odsetek obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV guza u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część A).**

	<b>Awelumab ORR (95% CI)</b>
<b>Ekspresja PD-L1 z punktem odcięcia wynoszącym 1%</b>	N=74 <sup>a</sup>
Dodatnia (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Ujemna (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
<b>Ekspresja PD-L1 z punktem odcięcia wynoszącym 5%</b>	N=74 <sup>a</sup>
Dodatnia (n=19)	57,9% (33,5; 79,7)
Ujemna (n=55)	23,6% (13,2; 37,0)
<b>Status IHC-MCV guza</b>	N=77 <sup>b</sup>
Dodatni (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Ujemny (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: badanie immunohistochemiczne; MCV: poliomawirus związany z komórkami Merkla; ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi

<sup>a</sup> W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny ekspresji PD-L1

<sup>b</sup> W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny pod kątem statusu MCV z zastosowaniem badania immunohistochemicznego (IHC)

Nie określono przydatności klinicznej PD-L1 jako markera prognostycznego dla MCC.

W części B głównym punktem końcowym w zakresie skuteczności była trwała odpowiedź zdefiniowana jako obiektywna odpowiedź (odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR)) utrzymująca się przez co najmniej 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe obejmowały BOR, DOR, PFS i OS.



We wcześniej zdefiniowanej analizie wstępnej części B uwzględniono 39 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę awelumabu, oraz 29 pacjentów po minimum 13-tygodniowym okresie obserwacji w momencie zakończenia zbierania danych do analizy (data graniczna 24 marca 2017 r.).

Wśród 39 pacjentów było 30 (77%) mężczyzn, mediana wieku wynosiła 75 lat (zakres: 47 do 88 lat), 33 (85%) pacjentów było rasy kaukaskiej, a 31 (79%) i 8 (21%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG. Punkty końcowe skuteczności oparto na wynikach u 29 pacjentów po 13-tygodniowym okresie obserwacji. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 62,1% (95% CI: 42,3; 79,3), gdzie u 4 (14%) pacjentów odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 14 (48%) odpowiedź częściową. Oszacowanie mediany czasu trwania odpowiedzi nie było możliwe (95% CI: 4 miesiące; niemożliwy do oszacowania), natomiast czas trwania odpowiedzi wynosił od co najmniej 1,2 miesiąca do maksymalnie 8,3 miesiąca. Analizę czasu przeżycia bez progresji (PFS) oparto na wynikach u 39 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę awelumabu. Mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca (95% CI: 1,9; niemożliwy do oszacowania), a szacowany 3-miesięczny odsetek PFS wg. Kaplana-Meiera wyniósł 67% (95% CI: 48; 80).

Po zakończeniu włączania pacjentów do części B przeprowadzono kolejną analizę wstępną z uwzględnieniem 116 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę awelumabu i po minimum 7-miesięcznym okresie obserwacji w momencie zakończenia zbierania danych do analizy (data graniczna 14 września 2018 r.). Wśród 116 pacjentów było 81 (70%) mężczyzn, mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres: 41 do 93 lat), 75 (65%) pacjentów było rasy kaukaskiej, a 72 (62%) i 44 (38%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG.

W tabeli 5 podsumowano kolejną analizę wstępną punktów końcowych skuteczności, w tym szacowane 6-miesięczne odsetki wg. Kaplana-Meiera dla DOR i PFS, u pacjentów otrzymujących awelumab w zalecanej dawce w części B badania EMR100070-003.

**Tabela 5: Kolejna analiza wstępna odpowiedzi na awelumab w dawce 10 mg/kg mc. podawany co 2 tygodnie u pacjentów z przerzutowym MCC w badaniu EMR100070-003 (część B)\***

<b>Punkty końcowe skuteczności (Część B) (według kryteriów RECIST wersja 1.1, IERC)</b>	<b>Wyniki (N=116)</b>
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</b> Odsetek odpowiedzi, CR+PR** n (%) (95% CI)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
<b>Potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (BOR)</b> Odpowiedź całkowita (CR)** n (%) Odpowiedź częściowa (PR)** n (%)	16 (13,8%) 30 (25,9%)
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)<sup>a</sup></b> Mediana, miesiące (95% CI) Minimum, maksimum (miesiące) ≥ 3 miesiące według K-M, (95% CI) ≥ 6 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 12 miesięcy według K-M, (95% CI)	15,2 (10,2; niemożliwy do oszacowania) 1,2; 22,1 89% (75; 95) 78% (62; 87) 60% (40; 75)
<b>Czas przeżycia bez progresji (PFS)</b> Mediana PFS, miesiące (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 3 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 6 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 29% (21; 38)

CI: przedział ufności; RECIST: kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych; IERC: Niezależna Komisja ds.

Oceny Punktu Końcowego; K-M: Kaplan-Meier

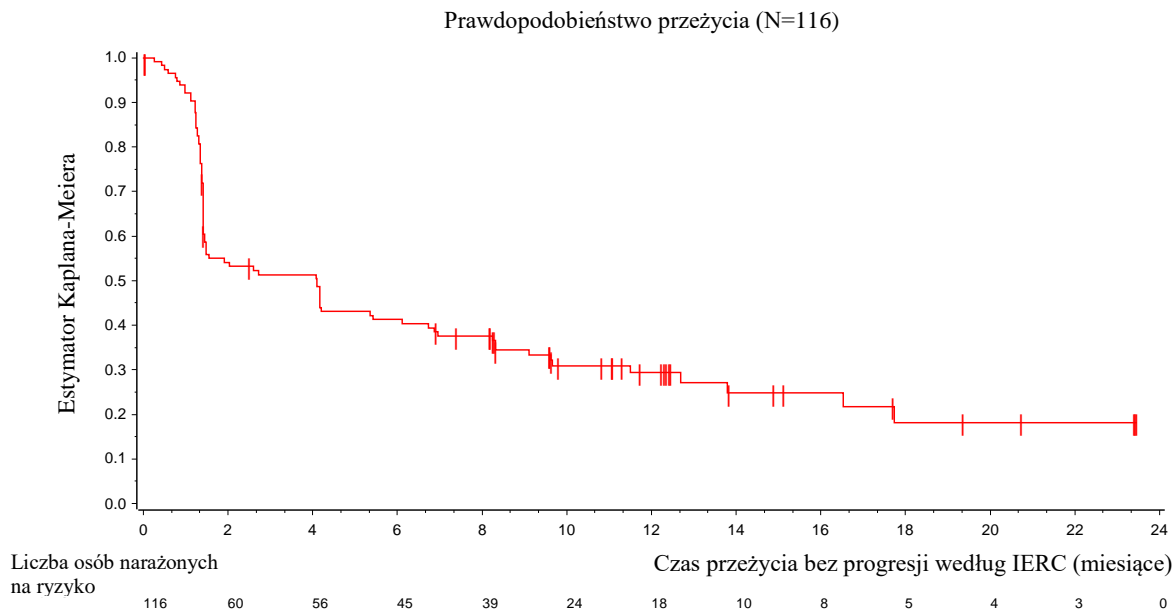
\* Dane dotyczące skuteczności po minimum 7-miesięcznym okresie obserwacji (data graniczna 14 września 2018 r.)

\*\* CR lub PR potwierdzono podczas kolejnej oceny guza

<sup>a</sup> W oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR)

Rysunek 2 przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w oparciu o kolejną analizę wstępną u 116 pacjentów włączonych do części B po minimum 7-miesięcznym okresie obserwacji.

**Rysunek 2: Zaktualizowany szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część B, N=116)**



### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bavencio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z MCC (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

Przewiduje się, że dystrybucja awelumabu odbywa się w krążeniu ogólnoustrojowym i w mniejszym stopniu w przestrzeni pozakomórkowej. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 4,72 l.

W związku z ograniczoną dystrybucją w przestrzeni pozakomórkowej, objętość dystrybucji awelumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka. Zgodnie z przewidywaniami dla przeciwciała, awelumab nie wiąże się z białkami osocza w swoisty sposób.

### Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacji obejmującej 1 629 pacjentów, wartość całkowitego klirensu układowego (CL) wynosi 0,59 l na dobę. W analizie dodatkowej zaobserwowano, że CL awelumabu zmniejsza się z czasem: największe średnie maksymalne zmniejszenie (% współczynnik zmienności [ang. *coefficient of variation*, CV%]) od wartości w punkcie początkowym dla różnych rodzajów raka wynosiło około 32,1% (CV 36,2%).

Stan stacjonarny stężenia awelumabu uzyskiwano po około 4 do 6 tygodni (2 do 3 cykli) wielokrotnego podawania w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a kumulacja ustrojowa była około 1,25-krotna.

W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyki okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) przy zalecanej dawce wynosi 6,1 dnia.

#### Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na awelumab wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawki od 10 mg/kg mc. do 20 mg/kg masy ciała, podawanej co 2 tygodnie.

#### Szczególne grupy pacjentów

Populacyjna analiza farmakokinetyki wskazuje na brak różnic w całkowitym klirensie układowym awelumabu w zależności od wieku, płci, rasy, statusu PD-L1, wielkości guza, zaburzeń czynności nerek i łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.

Całkowity klirens układowy zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała. Ekspozycja w stanie stacjonarnym była mniej więcej taka sama wśród szerokiego zakresu mas ciała (30 do 204 kg) dla dawki znormalizowanej dla masy ciała.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) 60 do 89 ml/min, klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*, CrCL) wg wzoru Cockcrofta-Gaulta; n=623), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30 do 59 ml/min, n=320) i pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR  $\geq$  90 ml/min, n=671).

Awelumabu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR 15 do 29 ml/min).

#### Zaburzenia czynności wątroby

W populacyjnej analizie farmakokinetyki nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $\leq$  górnej granicy normy i aktywność AspAT  $>$  górnej granicy normy lub stężenie bilirubiny od 1 do 1,5 razy większe niż górna granica normy, n=217) i z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT  $\leq$  górnej granicy normy, n=1 388). Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowano w oparciu o kryteria Krajowego Instytutu ds. Raka (ang. *National Cancer Institute*, NCI) dla zaburzeń czynności wątroby.

Awelumabu nie badano u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $>$  3 razy większe niż górna granica normy).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym dożylnie dawek 20, 60 lub 140 mg na kg mc. raz na tydzień u małp cynomolgus przez 1 miesiąc i 3 miesiące, z 2-miesięcznym okresem powrotu do stanu normalnego następującym po 3-miesięcznym okresie dawkowania, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U małp otrzymujących awelumab w dawce  $\geq$  20 mg/kg mc. przez 3 miesiące obserwowano okołonaczyniowe nagromadzanie się komórek jednojądrzastych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Mimo że nie obserwowano jednoznacznego związku między dawką a reakcją, nie można wykluczyć, że było to związane z otrzymywaniem awelumabu.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu awelumabu na reprodukcję. Uważa się, że ścieżka PD-1/PD-L1 odgrywa rolę w podtrzymywaniu tolerancji wobec płodu w okresie ciąży. W mysich modelach ciąży wykazano, że blokowanie sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję wobec płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień. Wyniki te wskazują na potencjalne ryzyko, że podanie awelumabu w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód, w tym zwiększać częstość poronień lub martwych urodzeń.

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze lub genotoksyczne awelumabu.

Nie przeprowadzono badań wpływu awelumabu na płodność. W 1-miesięcznym i 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp nie odnotowano istotnego wpływu na żeńskie narządy rozrodcze. Wiele samców małp poddanych badaniu nie osiągnęło dojrzałości płciowej, i w związku z tym, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących męskich narządów rozrodczych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kwas octowy lodowaty  
Polisorbat 20  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Zamknięta fiolka  
2 lata

#### Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu produkt leczniczy należy rozcieńczyć i natychmiast podać we wlewie.

#### Po przygotowaniu wlewu

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C i przy sztucznym oświetleniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy natychmiast podać we wlewie, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia drobnoustrojami. Jeśli roztwór nie jest użyty natychmiast, odpowiedzialność za warunki i okres przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy halobutylowej i aluminiowym zamknięciem ze zdejmowanym plastikowym wieczkiem.

Wielkość opakowania to 1 fiolka.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Bavencio jest kompatybilny z polietylenowymi, polipropylenowymi i wykonanymi z kopolimeru etylenu i octanu winylu workami infuzyjnymi, szklanymi butelkami, zestawami do infuzji z polichlorku winylu i filtrami linii infuzyjnych z błonami polieterosulfonowymi ze średnicą porów 0,2 mikrometra.

### Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno odbywać się z zastosowaniem zasad aseptyki.

- Należy sprawdzić wzrokowo fiolkę pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Produkt leczniczy Bavencio jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.
- Należy użyć worka infuzyjnego o odpowiedniej wielkości (najlepiej 250 ml) zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego Bavencio z fiolki (fiolatek) i wstrzyknąć ją do worka infuzyjnego. Wszelkie częściowo zużyte lub puste fiolki należy wyrzucić.
- Rozcieńczony roztwór należy ostrożnie zmieszać, odwracając worek, aby uniknąć powstawania piany lub nadmiernego ścinania się roztworu.
- Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i czy nie zawiera żadnych widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną. Roztwór do infuzji należy podać przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka, jak opisano w punkcie 4.2.

Po podaniu produktu leczniczego Bavencio linię należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu ani nie potrząsać nim. Jeśli produkt był przechowywany w lodówce, przed użyciem należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór w workach infuzyjnych osiągnie temperaturę pokojową.

### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1214/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 sierpnia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO  
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY  
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST  
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA  
WARUNKOWEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Bavencio w każdym z państw członkowskich, podmiot odpowiedzialny musi ustalić treść i format programu edukacyjnego, w tym środek komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwym organem krajowym.

Program edukacyjny ma na celu zwiększanie świadomości i zapewnianie informacji na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych określonych ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych z przyjmowaniem awelumabu, w tym zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego, zapalenia wątroby, zapalenia jelita grubego, zaburzeń czynności tarczycy, niewydolności kory nadnerczy, cukrzycy typu 1, zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni, niedoczynności przysadki, zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu Guillain-Barré i reakcji związanych z infuzją oraz jak je leczyć.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Bavencio jest dopuszczony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego i pacjenci/opiekunowie, którzy będą przepisywali i stosowali produkt leczniczy Bavencio będą mieli dostęp do poniższych materiałów edukacyjnych/otrzymają poniższe materiały edukacyjne:

- Broszura dla fachowego personelu medycznego / Broszura z najczęściej zadawanymi pytaniami.
- Broszura z informacjami dla pacjenta.
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**Materiały edukacyjne dla lekarza** powinny zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego.
- Broszurę dla fachowego personelu medycznego.

**Broszura dla fachowego personelu medycznego / Broszura z najczęściej zadawanymi pytaniami** będzie zawierała poniższe kluczowe elementy:

- Istotne informacje (np. ciężkość, nasilenie, częstość, czas do wystąpienia, odwracalność, gdzie dotyczy) na temat poniższych zidentyfikowanych ryzyk dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Bavencio:
  - zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego,
  - zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego,
  - zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego,
  - endokrynopatie pochodzenia immunologicznego (cukrzyca, zaburzenia czynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy),
  - zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego,
  - inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka i zespół Guillain-Barré,
  - reakcje związane z infuzją.
- Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.
- Szczegóły dotyczące sposobów minimalizowania ryzyk dotyczących bezpieczeństwa stosując odpowiednie monitorowanie i leczenie.
- Przypomnienie o konieczności przekazania wszystkim pacjentom otrzymującym leczenie produktem leczniczym Bavencio Broszury dla pacjenta i Karty ostrzegawczej dla pacjenta oraz poinstruowanie pacjentów by przez cały czas nosili Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przy sobie i pokazywali ją każdej osobie należącej do fachowego personelu medycznego, która zapewnia im leczenie.
- Przypomnieniem, aby poinformować pacjentów/opiekunów o objawach działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego oraz konieczności natychmiastowego zgłaszania ich lekarzowi.

**Materiały edukacyjne dla pacjenta** powinny zawierać:

- Ulotkę dla pacjenta.
- Broszurę z informacjami dla pacjenta.
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

**Broszura z informacjami dla pacjenta** będzie zawierała poniższe kluczowe informacje:

- Krótkie wprowadzenie do narzędzia i jego celu.
- Krótkie wprowadzenie do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Bavencio,
- Zalecenie dotyczące zapoznania się z treścią ulotki dla pacjenta.
- Informację na temat tego, że awelumab może powodować ciężkie działania niepożądane występujące w czasie lub po zakończeniu leczenia, które wymagają natychmiastowego leczenia oraz ostrzeżenie dotyczące tego jak ważne jest zdawanie sobie sprawy z objawów przedmiotowych i podmiotowych występujących podczas leczenia awelumabem.
- Przypomnienie o tym jak ważne jest skonsultowanie się z lekarzem przed wszelkimi zmianami leczenia lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

**Karta ostrzegawcza dla pacjenta** będzie zawierała poniższe kluczowe informacje:

- Krótkie wprowadzenie do awelumabu (wskazanie i cele tego narzędzia).
- Opis głównych objawów przedmiotowych i podmiotowych poniższych ryzyk dotyczących bezpieczeństwa oraz przypomnienie o tym jak ważne jest natychmiastowe poinformowanie lekarza w przypadku wystąpienia, utrzymywania się lub nasilenia się tych objawów:
  - zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego,
  - zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego,
  - zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego,
  - endokrynopatie pochodzenia immunologicznego (cukrzyca, zaburzenia czynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy),
  - zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego,
  - inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka i zespół Guillain-Barré,
  - reakcje związane z infuzją.
- Ostrzeżenie dla pacjentów o tym jak ważne jest natychmiastowe poinformowanie lekarza w przypadku wystąpienia któregoś z wymienionych objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz jak ważne jest by pacjenci nie usiłowali samodzielnie ich leczyć.
- Przypomnienie by zawsze nosić przy sobie Kartę ostrzegawczą dla pacjenta oraz by pokazywać ją każdej osobie należącej do fachowego personelu medycznego, która zapewnia leczenie.
- Na karcie powinno również znajdować się miejsce na wpisanie danych kontaktowych lekarza oraz powinna zawierać ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego zapewniającego leczenie pacjentowi w dowolnym momencie, również w nagłych wypadkach, na temat tego, że pacjent przyjmuje produkt leczniczy Bavencio.

#### **E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności u pacjentów nie otrzymujących wcześniej chemioterapii, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki końcowe badania EMR100070-003 - część B	30 styczeń 2020 r.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
awelumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu.  
Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, kwas octowy lodowaty, polisorbata 20, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

200 mg/10 ml

1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1214/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat jałowy  
awelumab  
*iv.* po rozcieńczeniu

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

200 mg/10 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Bavencio 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji awelumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bavencio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bavencio
3. Jak stosować lek Bavencio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bavencio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Bavencio i w jakim celu się go stosuje

Lek Bavencio zawiera substancję czynną awelumab, czyli monoklonalne przeciwciało (rodzaj białka), które wiąże się z ligandem PD-L1.

Lek Bavencio jest stosowany w leczeniu dorosłych z rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC) z przerzutami (rozprzestrzenienie się do innych części organizmu), który jest **rzadko występującym rodzajem raka skóry**.

PD-L1 występuje na powierzchni komórek MCC i przyczynia się do ochrony komórek nowotworowych przed działaniem układu immunologicznego (naturalny system obronny organizmu). Lek Bavencio wiąże się z PD-L1 i blokuje to działanie ochronne, umożliwiając układowi immunologicznemu atakowanie komórek nowotworowych.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bavencio

##### Kiedy nie stosować leku Bavencio

Jeśli pacjent ma uczulenie na awelumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Badania krwi i kontrole masy ciała:

Lekarz będzie sprawdzał ogólny stan zdrowia pacjenta przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Bavencio.

W trakcie leczenia będą przeprowadzane badania krwi. Lekarz będzie kontrolował masę ciała pacjenta przed leczeniem i w trakcie leczenia.

Przed zastosowaniem leku Bavencio należy porozmawiać z lekarzem:

Lek może powodować działania niepożądane (patrz punkt 4). Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach objawy mogą wystąpić z opóźnieniem i mogą pojawić się po otrzymaniu ostatniej dawki. Pacjent powinien **uzyskać natychmiastową pomoc medyczną** jeśli wystąpią:

- reakcje związane z infuzją;
- dolegliwości spowodowane zapaleniem płuc;
- zapalenie wątroby;
- zapalenie jelit, biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce) lub częstsze niż zwykle wypróżnianie się;
- choroby gruczołów wytwarzających hormony (tarczyca, nadnercza i przysadka), które mogą wpływać na pracę tych gruczołów;
- cukrzyca typu 1, w tym obecność ciał ketonowych we krwi spowodowana cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa);
- choroby nerek;
- zapalenie mięśni;
- zapalenie trzustki;
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego).

Jeśli w trakcie przyjmowania leku Bavencio pojawi się któryś z powyższych objawów, **nie należy próbować** leczyć ich samodzielnie z zastosowaniem innych leków. Lekarz może:

- zalecić pacjentowi inne leki, aby zapobiec wystąpieniu powikłań i złagodzić objawy,
- wstrzymać podanie kolejnej dawki leku Bavencio,
- lub przerwać na stałe stosowanie leku Bavencio.

Przed otrzymaniem leku Bavencio należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjent ma chorobę autoimmunologiczną (choroba, w której organizm atakuje własne komórki);
- pacjent jest zakażony ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub choruje na zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- pacjent kiedykolwiek chorował na przewlekłe, wirusowe zapalenie wątroby, w tym zapalenie wątroby typu B (HBV) lub zapalenie wątroby typu C (HCV);
- pacjent otrzymuje leki hamujące działanie układu immunologicznego;
- pacjent przeszedł operację przeszczepienia narządu.

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku Bavencio nie było badane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Bavencio a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża**

Lek Bavencio może działać szkodliwie na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentki w ciąży nie mogą stosować leku Bavencio, o ile lekarz nie zdecyduje inaczej.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania leku Bavencio i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki.

### **Karmienie piersią**

Pacjentki karmiące piersią powinny o tym poinformować lekarza.

**Nie należy** karmić piersią w trakcie stosowania leku Bavencio i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki.

Nie wiadomo, czy lek Bavencio przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli pacjent po otrzymaniu leku nie czuje się wystarczająco dobrze, **nie powinien** prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Zmęczenie jest bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Bavencio i może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Bavencio zawiera niewielką ilość sodu**

Lek Bavencio zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą dawkę i w związku z tym lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Bavencio**

Pacjent otrzyma lek Bavencio w szpitalu lub klinice pod nadzorem doświadczonego lekarza.

### **Otrzymywana dawka leku Bavencio**

Dawka leku Bavencio otrzymywana przez pacjenta będzie zależała od jego masy ciała. Zalecana dawka wynosi 10 mg awelumabu na kilogram masy ciała.

W zależności od dawki, przed podaniem, do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu zostanie dodana odpowiednia ilość leku Bavencio. Do uzyskania wymaganej dawki konieczne może być zastosowanie więcej niż jednej fiolki leku Bavencio.

### **Sposób otrzymywania leku Bavencio**

Pacjent będzie otrzymywał lek Bavencio we wlewie (kroplówce) do żyły, trwającym 1 godzinę co 2 tygodnie. Lekarz zdecyduje o ilości cykli leczenia.

### **Przed otrzymaniem leku Bavencio**

Przez co najmniej pierwsze 4 cykle leczenia, przed zastosowaniem leku Bavencio pacjent otrzyma paracetamol i lek antyhistaminowy aby pomóc zapobiec wystąpieniu możliwych działań niepożądanych związanych z infuzją. W zależności od reakcji organizmu pacjenta na leczenie, lekarz może podjąć decyzję o kontynuowaniu podawania tych leków przed wszystkimi cyklami leczenia lekiem Bavencio.

### **Pominięcie dawki leku Bavencio**

Istotne jest aby pacjent przychodził na wszystkie wizyty w celu otrzymania leku Bavencio. W przypadku pominięcia wizyty należy zapytać lekarza o termin podania kolejnej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Bavencio**

**Nie należy** przerywać stosowania leku Bavencio, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Przerwanie leczenia może prowadzić do braku działania leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre działania niepożądane mogą wystąpić po kilku tygodniach lub miesiącach od otrzymania ostatniej dawki.

Lek Bavencio wywiera wpływ na układ immunologiczny i może powodować stany zapalne w różnych częściach organizmu (patrz punkt 2). Stany zapalne mogą wyrządzić poważne szkody w organizmie,

a niektóre z nich mogą nawet prowadzić do zgonu i dlatego wymagają leczenia lub przerwania stosowania leku Bavencio.

**Należy uzyskać natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia stanu zapalnego w jakiegokolwiek części organizmu,** wystąpienia lub nasilenia któregoś z poniższych objawów podmiotowych lub przedmiotowych.

- Objawy reakcji związanych z infuzją takie jak **duszności lub świszczący oddech, dreszcze lub drżenie, wysypka grudkowa lub pęcherze na skórze, uderzenia gorąca, niskie ciśnienie krwi** (zawroty głowy, zmęczenie, nudności), **gorączka, ból pleców i ból brzucha**. Występują bardzo często.
- Objawy zapalenia płuc, w tym **trudności z oddychaniem lub kaszel**. Występują często.
- Objawy zapalenia wątroby, w tym **zażółcenie skóry** (żółtaczka) lub **białkówki oczu, silne nudności lub wymioty, ból z prawej strony brzucha, senność, ciemny mocz** (w kolorze herbaty), **częstsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków, mniejsze niż zwykle uczucie głodu, zmęczenie lub nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia jelit, w tym **biegunka** (luźne stolce) lub **częstsze niż zwykle wypróżnianie się, krew w stolcach lub ciemne, smoliste, klejące się stolce**, albo **silny ból lub tkliwość brzucha**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia gruczołów wytwarzających hormony (tarczyca, nadnercza i przysadka), w tym **skrajne zmęczenie, szybkie bicie serca, zwiększone pocenie się, zmiany w nastroju lub zachowaniu**, takie jak drażliwość lub roztargnienie, **uczucie zimna, bardzo niskie ciśnienie krwi** (omdlenia, zawroty głowy, zmęczenie, nudności), **zmiana masy ciała lub ból głowy**. Występują niezbyt często.
- Objawy cukrzycy typu 1, w tym **większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, potrzeba częstszego oddawania moczu, zmniejszenie masy ciała i uczucie zmęczenia**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia nerek, w tym **nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, rzadsze niż zwykle oddawanie moczu, obecność krwi w moczu lub obrzęk kostek**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia mięśni, w tym **ból lub osłabienie mięśni**. Występują niezbyt często.
- Objawy zapalenia trzustki, w tym **ból brzucha, nudności i wymioty**. Występują rzadko.
- Objawy zapalenia serca (zapalenie mięśnia sercowego), w tym **problemy z oddychaniem, zawroty głowy lub omdlenia, gorączka, ból w klatce piersiowej i uczucie ucisku w klatce piersiowej lub objawy grypopodobne**. Występują rzadko.

**Pacjent nie powinien próbować leczyć się samodzielnie przyjmując inne leki.**

#### **Inne działania niepożądane**

W badaniach klinicznych awelumabu zgłaszano niżej wymienione działania niepożądane.

#### **Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)**

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych,
- nudności, luźne stolce, zaparcie, wymioty,
- ból w obrębie brzucha, ból pleców, ból stawów,
- uczucie zmęczenia lub osłabienia,

- gorączka,
- obrzęk rąk, stóp lub nóg,
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszone uczucie głodu.

Niektóre z działań niepożądanych mogą przebiegać bezobjawowo, a ich wykrycie będzie możliwe wyłącznie na podstawie badań krwi.

#### **Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)**

- zmniejszenie liczby krwinek białych,
- niedoczynność tarczycy,
- wzrost lub spadek ciśnienia krwi,
- uczucie zimna,
- suchość w jamie ustnej,
- wysypka na skórze, świąd.

#### **Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)**

- zmniejszenie liczby płytek krwi,
- nadczynność tarczycy,
- zaczerwienienie skóry,
- ból brzucha,
- czerwone, swędzące, pokryte łuską zmiany skórne,
- reakcja zapalna całego organizmu (zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej),
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez gruczoły nadnerczy,
- niedoczynność przysadki,
- zapalenie oka,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi,
- cukrzyca typu 1,
- zespół Guillain-Barré (choroba układu immunologicznego, która powoduje zapalenie nerwów i może przejawiać się bólem, drętwieniem i osłabieniem mięśni oraz problemami z chodzeniem).

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Bavencio**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać żadnych nieużytych porcji koncentratu lub rozcieńczonego roztworu w celu ponownego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Bavencio**

Substancją czynną leku jest awelumab.

Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu.

Pozostałe składniki to: mannitol, kwas octowy lodowaty, polisorbat 20, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Bavencio zawiera niewielką ilość sodu”).

### **Jak wygląda lek Bavencio i co zawiera opakowanie**

Lek Bavencio jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Wielkość opakowania to 1 szklana fiolka w pudełku.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

### **Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Przygotowanie i podanie

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno odbywać się z zastosowaniem zasad aseptyki.

- Należy sprawdzić wzrokowo fiolkę pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Produkt leczniczy Bavencio jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.

- Należy użyć worka infuzyjnego o odpowiedniej wielkości (najlepiej 250 ml) zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego Bavencio z fiolki (fiolek) i wstrzyknąć ją do worka infuzyjnego. Wszelkie częściowo zużyte lub puste fiolki należy wyrzucić.
- Rozcieńczony roztwór należy ostrożnie mieszać, odwracając worek, aby uniknąć powstawania piany lub nadmiernego ścinania się roztworu.
- Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i czy nie zawiera żadnych widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną. Infuzję należy podać przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

Po podaniu produktu leczniczego Bavencio linię należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu ani nie potrząsać nim. Jeśli produkt był przechowywany w lodówce, przed użyciem należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór w workach infuzyjnych osiągnie temperaturę pokojową.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**



## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji awelumab, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Dokonano oceny objawów zapalenia trzustki, identyfikując 16 ciężkich przypadków i 1 nieciężki przypadek u pacjentów leczonych awelumabem, wszystkie te przypadki zgłoszono w badaniach klinicznych. Pięć spośród tych przypadków oceniono jako prawdopodobnie związane z awelumabem: 1 przypadek dotyczył awelumabu podawanego w monoterapii, co jest jedynym zatwierdzonym wskazaniem w UE, a pozostałe 4 przypadki dotyczyły awelumabu podawanego w terapii skojarzonej. Trzy spośród przypadków, które wystąpiły w terapii skojarzonej dotyczyły awelumabu podawanego w skojarzeniu z aksytynibem, z czego 2 zakończyły się zgonem. Wszystkie 5 przypadków uznano za związane z czynnikami zakłócającymi i problematyczne dla ekstrapolacji wyników z przypadków, zgłoszonych w terapii skojarzonej, na stosowanie w monoterapii - wskazanie zatwierdzone w UE. Niemniej jednak uznano za wiarygodny efekt klasy związany z inhibitorami PD-1 i PD-L1 oraz zapaleniem trzustki pochodzenia immunologicznego. Z tego względu należy zaktualizować ChPL, aby uwzględnić zapalenie trzustki jako rzadkie działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego związane ze stosowaniem awelumabu.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji awelumab komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) awelumab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.