

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bavencio 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg αβελουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 200 mg αβελουμάμπης.

Η αβελουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που στρέφεται έναντι της ανοσοτροποποιητικής πρωτεΐνης-συνδέτη κυτταρικής επιφάνειας PD-L1 και παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο διάλυμα. Το pH του διαλύματος βρίσκεται στο εύρος 5,0 - 5,6 και η οσμωτικότητα είναι μεταξύ 270 και 330 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bavencio ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία το καρκίνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Bavencio είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες.

Η χορήγηση του Bavencio πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Ασθενείς με ακτινολογικά επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου που δεν σχετίζεται με σημαντική κλινική επιδείνωση, κατάσταση οριζόμενη ως απουσία νέων ή επιδεινούμενων συμπτωμάτων, απουσία αλλαγής στην κατάσταση απόδοσης για περισσότερο από δύο εβδομάδες, και απουσία ανάγκης για θεραπεία διάσωσης, μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικό και με παρακεταμόλη πριν από τις πρώτες 4 εγχύσεις του Bavencio. Εάν η τέταρτη έγχυση ολοκληρωθεί

χωρίς σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τις επόμενες δόσεις θα πρέπει να χορηγείται κατά την κρίση του γιατρού.

Τροποποιήσεις της θεραπείας

Η κλιμάκωση ή η μείωση της δόσης δεν συνιστάται. Καθυστέρηση ή διακοπή της χορήγησης ενδέχεται να απαιτείται με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα· βλ. Πίνακα 1.

Λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Πίνακας 1: Οδηγίες για την παύση ή διακοπή του Bavencio

| Ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία | Βαρύτητα* | Τροποποίηση της θεραπείας |
|---|---|---|
| Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις | Βαθμού 1 σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση | Μείωση του ρυθμού έγχυσης κατά 50% |
| | Βαθμού 2 σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση | Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1· εκ νέου έναρξη της έγχυσης με 50% βραδύτερο ρυθμό |
| | Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση | Οριστική διακοπή |
| Πνευμονίτιδα | Βαθμού 2 πνευμονίτιδα | Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1 |
| | Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 πνευμονίτιδα ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα | Οριστική διακοπή |
| Ηπατίτιδα | Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) υψηλότερη από 3 και μέχρι 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 1,5 και μέχρι 3 φορές το ULN | Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1 |
| | AST ή ALT υψηλότερη από 5 φορές το ULN ή ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 3 φορές το ULN | Οριστική διακοπή |
| Κολίτιδα | Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα ή διάρροια | Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1 |
| | Βαθμού 4 κολίτιδα ή διάρροια ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 κολίτιδα | Οριστική διακοπή |
| Ενδοκρινοπάθειες (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπεργλυκαιμία) | Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινοπάθειες | Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1 |
| Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία | Κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 1,5 έως και 6 φορές το ULN | Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1 |
| | Κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 6 φορές το ULN | Οριστική διακοπή |

| Ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία | Βαρύτητα* | Τροποποίηση της θεραπείας |
|--|---|--|
| Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένης μυοκαρδίτιδας, μυοσίτιδας, υποϋποφυσισμού, ραγοειδίτιδας, συνδρόμου Guillain-Barré) | Για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> • Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κλινικά σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που δεν περιγράφεται παραπάνω. | Παύση μέχρι τη βελτίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε Βαθμού 0-1 |
| | Για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> • Απειλητική για τη ζωή ή Βαθμού 4 ανεπιθύμητη ενέργεια (συμπεριλαμβανομένων ενδοκρινολογικών ελεγχόμενων με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) • Υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια • Απαίτηση για 10 mg ή περισσότερο πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα για περισσότερο από 12 εβδομάδες • Επίμονες Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που διαρκούν 12 εβδομάδες ή περισσότερο | Οριστική διακοπή |

* Η τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute) Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών) (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bavencio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για δοσολογικές συστάσεις σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για δοσολογικές συστάσεις σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το Bavencio προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση εφόδου ή bolus.

Το Bavencio πρέπει να αραιώνεται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%). Χορηγείται για 60 λεπτά ως ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας εν σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 μικρόμετρων.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι βαριές, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, όπως πυρεξία, ρίγη, έξαψη, υπόταση, δύσπνοια, συριγμό, οσφυαλγία, κοιλιακό πόνο και κνίδωση.

Για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η αβελουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Για Βαθμού 1 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να επιβραδυνθεί κατά 50% για την τρέχουσα έγχυση. Για ασθενείς με Βαθμού 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η έγχυση πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι τη βελτίωση σε Βαθμού 1 ή την πλήρη υποχώρηση, οπότε η έγχυση θα ξεκινήσει εκ νέου με βραδύτερο κατά 50% ρυθμό έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση υποτροπής Βαθμού 1 ή Βαθμού 2 σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει να λαμβάνει αβελουμάμπη υπό στενή παρακολούθηση, μετά την κατάλληλη τροποποίηση του ρυθμού έγχυσης και την προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη και αντισταμινικό (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές δοκιμές, 98,6% (433/439) των ασθενών με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις είχαν μια πρώτη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εγχύσεων από τους οποίους 2,7% (12/439) ήταν Βαθμού ≥ 3 . Στο υπόλοιπο 1,4% (6/439) των ασθενών, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν μετά τις πρώτες 4 εγχύσεις και ήταν όλες Βαθμού 1 ή Βαθμού 2.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι περισσότερες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμπη ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της αβελουμάμπης, χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και υποστηρικτική φροντίδα.

Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να γίνεται επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Εάν χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας, όταν παρουσιαστεί βελτίωση θα πρέπει να αρχίζει βαθμιαία μείωση διάρκειας τουλάχιστον 1 μηνός.

Σε ασθενείς των οποίων οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη. Έχει αναφερθεί μία θανατηφόρος περίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας και πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες εκτός από σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινογραφική απεικόνιση.

Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση, και οριστική διακοπή για Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη. Έχουν αναφερθεί δύο θανατηφόρες περιπτώσεις σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στην ηπατική λειτουργία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας και πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες εκτός από σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα.

Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση, και οριστική διακοπή για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας και πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες εκτός από σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για συμβάματα Βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών).

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση, και οριστική διακοπή για Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις

Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και

συμπτώματα ενδοκρινοπαθειών. Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινολογικές μέχρι την πλήρη υποχώρηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός/υπερθυρεοειδισμός)

Διαταραχές του θυρεοειδούς μπορούν να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Η διαχείριση του υποθυρεοειδισμού πρέπει να γίνεται με θεραπεία υποκατάστασης και του υπερθυρεοειδισμού με αντιθυρεοειδικό φαρμακευτικό προϊόν, όπως απαιτείται.

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 διαταραχές του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ενδοφλεβίως ή ισοδύναμου από του στόματος) για Βαθμού ≥ 3 επινεφριδιακή ανεπάρκεια, ακολουθούμενα από βαθμιαία μείωση έως την επίτευξη ενός επιπέδου ≤ 10 mg/ημέρα.

Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2).

Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1

Η αβελουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης διαβητικής κετοξέωσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Ξεκινήστε θεραπεία με ινσουλίνη για σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1. Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης και χορήγηση αντιυπεργλυκαιμικών σε ασθενείς με Βαθμού ≥ 3 υπεργλυκαιμία. Η θεραπεία με αβελουμάμπη θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου όταν επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος μέσω της θεραπείας υποκατάστασης ινσουλίνης.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Η αβελουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένη κρεατινίνη ορού πριν τη θεραπεία και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή (αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου, ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών) για Βαθμού ≥ 2 νεφρίτιδα. Πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης για Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 νεφρίτιδα μέχρι την πλήρη υποχώρηση σε \leq Βαθμού 1, και οριστική διακοπή για Βαθμού 4 νεφρίτιδα.

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών: μυοκαρδίτιδα συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, μυοσίτιδα, υποϋποφυσισμός, ραγοειδίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παράγραφο 4.8).

Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, διασφαλίστε την επαρκή αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνεται παύση της αβελουμάμπης και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η αβελουμάμπη θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου όταν η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια επανέλθει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα μετά τη βαθμιαία μείωση

των κορτικοστεροειδών. Πρέπει να γίνεται οριστική διακοπή της αβελουμάμπης για οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που υποτροπιάζει και για Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες

Οι ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές: ενεργό μετάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενεργό ή προηγούμενο αυτοάνοσο νόσημα, ιστορικό άλλων κακοηθειών εντός των τελευταίων 5 ετών, μεταμόσχευση οργάνου, καταστάσεις που απαιτούν θεραπευτική ανοσοκαταστολή ή ενεργό λοίμωξη με HIV, ή ηπατίτιδα Β ή C.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την αβελουμάμπη.

Η αβελουμάμπη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των καταβολικών οδών, συνεπώς δεν αναμένεται ότι η αβελουμάμπη θα έχει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να καθοδηγούνται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ενόσω λαμβάνουν αβελουμάμπη και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αβελουμάμπη και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση της αβελουμάμπης.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση αβελουμάμπης σε έγκυο γυναίκα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την αβελουμάμπη. Ωστόσο, σε μοντέλα κύησης σε τρωκτικά, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης PD-L1 έχει καταδειχθεί ότι διαταράσσει την ανοχή στο έμβρυο και έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν δυνητικό κίνδυνο, με βάση τον μηχανισμό δράσης της, ότι η χορήγηση αβελουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων ποσοστών αποβολής ή θνησιγένειας.

Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες IgG1 είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό. Επομένως, υπάρχει πιθανότητα μεταφοράς της αβελουμάμπης από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν συνιστάται η χρήση της αβελουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με αβελουμάμπη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αβελουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εφόσον είναι γνωστό ότι τα αντισώματα μπορούν να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να καθοδηγούνται να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση λόγω της πιθανότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η επίδραση της αβελουμάμπης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα είναι άγνωστη.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της αβελουμάμπης στη γονιμότητα, δεν προέκυψαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε πιθήκους με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 1 μηνός και 3 μηνών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αβελουμάμπη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση μετά τη χορήγηση της αβελουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να είναι επιφυλακτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να βεβαιωθούν ότι η αβελουμάμπη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αβελουμάμπη συνδέεται συχνότερα με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των βαριών αντιδράσεων, υποχώρησαν πλήρως μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή την παύση της αβελουμάμπης (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Η ασφάλεια της αβελουμάμπης έχει αξιολογηθεί σε 1.738 ασθενείς με συμπαγείς όγκους συμπεριλαμβανομένου μεταστατικού MCC, οι οποίοι έλαβαν 10 mg/kg αβελουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες στις κλινικές μελέτες. Σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμπη ήταν κόπωση (32,4%), ναυτία (25,1%), διάρροια (18,9%), μειωμένη όρεξη (18,4%), δυσκοιλιότητα (18,4%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (17,1%), μειωμένο σωματικό βάρος (16,6%) και έμετος (16,2%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν αναιμία (6,0%), δύσπνοια (3,9%) και κοιλιακός πόνος (3,0%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για 88 ασθενείς με μεταστατικό MCC που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για 1.650 ασθενείς σε μια μελέτη φάσης I σε άλλους συμπαγείς όγκους παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και τη συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη στην κλινική μελέτη EMR100070-003 και ανεπιθύμητες ενέργειες από μια μελέτη φάσης I (EMR100070-001) σε άλλους συμπαγείς όγκους

| Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου |
|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | |
| Πολύ συχνές | Αναιμία |
| Συχνές | Λεμφοπενία |
| Όχι συχνές | Θρομβοπενία, ηωσινοφιλία [§] |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | |
| Όχι συχνές | Υπερευαισθησία στο φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση υπερευαισθησίας, υπερευαισθησία τύπου I |

| | |
|---|--|
| Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | |
| Συχνές | Υποθυρεοειδισμός* |
| Όχι συχνές | Επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υπερθυρεοειδισμός*, θυρεοειδίτιδα*, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα*, οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια*, αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός*, υποϋποφυσισμός* |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | |
| Πολύ συχνές | Μειωμένη όρεξη |
| Όχι συχνές | Σακχαρώδης διαβήτης*, σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1* |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | |
| Συχνές | Πονοκέφαλος, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια |
| Όχι συχνές | Σύνδρομο Guillain-Barré* |
| Οφθαλμικές διαταραχές | |
| Όχι συχνές | Ραγοειδίτιδα* |
| Καρδιακές διαταραχές | |
| Σπάνιες | Μυοκαρδίτιδα* |
| Αγγειακές διαταραχές | |
| Συχνές | Υπέρταση, υπόταση |
| Όχι συχνές | Έξαψη |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | |
| Πολύ συχνές | Βήχας, δύσπνοια |
| Συχνές | Πνευμονίτιδα* |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | |
| Πολύ συχνές | Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακός πόνος |
| Συχνές | Ξηροστομία |
| Όχι συχνές | Κολίτιδα*, αυτοάνοση κολίτιδα*, εντεροκολίτιδα*, ειλεός |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | |
| Όχι συχνές | Αυτοάνοση ηπατίτιδα*, οξεία ηπατική ανεπάρκεια*, ηπατική ανεπάρκεια*, ηπατίτιδα* |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | |
| Συχνές | Εξάνθημα*, κνησμός*, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα*, ξηροδερμία |
| Όχι συχνές | Κνηστώδεις εξάνθημα*, ερύθημα*, γενικευμένο εξάνθημα*, ψωρίαση*, ερυθρηματώδεις εξάνθημα*, κηλιδώδεις εξάνθημα*, βλατιδώδεις εξάνθημα*, απολεπιστική δερματίτιδα*, πολύμορφο ερύθημα*, πεμφιγοειδές*, γενικευμένος κνησμός*, έκζεμα, δερματίτιδα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | |
| Πολύ συχνές | Οσφυαλγία, αρθραλγία |
| Συχνές | Μυαλγία |
| Όχι συχνές | Μυοσίτιδα* |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | |
| Όχι συχνές | Διαμεσοσωληνιακή νεφρίτιδα* |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | |
| Πολύ συχνές | Κόπωση, πυρεξία, περιφερικό οίδημα |
| Συχνές | Εξασθένηση, ρίγη, γριπώδης συνδρομή |
| Όχι συχνές | Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης* |
| Παρακλινικές εξετάσεις | |
| Πολύ συχνές | Μειωμένο σωματικό βάρος |
| Συχνές | Γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, αμυλάση αυξημένη, λιπάση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη |
| Όχι συχνές | Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη*, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη*, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη*, τρανσαμινάσες αυξημένες* |

| | |
|---|--|
| Συχνότητα | Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | |
| Πολύ συχνές | Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση |

* Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση με βάση την ιατρική ανασκόπηση

§ Αντίδραση που παρατηρήθηκε μόνο από τη μελέτη EMR100070-003 (μέρος Β) μετά την αποκοπή των δεδομένων της συγκεντρωτικής ανάλυσης, εξ ου και η εκτίμηση της συχνότητας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα για τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε 1.650 ασθενείς στη μελέτη φάσης Ι EMR100070-001 σε άλλους συμπαγείς όγκους και 88 ασθενείς στη μελέτη EMR100070-003 οι οποίοι έλαβαν αβελουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, 1,2% (21/1.738) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξε 1 (0,1%) ασθενής με θανατηφόρο έκβαση, 1 (0,1%) ασθενής με Βαθμού 4, και 5 (0,3%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 11 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 7 εβδομάδες (εύρος: 4 ημέρες έως περισσότερο από 4 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,3% (6/1.738) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας. Και οι 21 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 17 (81%) από τους 21 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 8 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 2,3 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 12 (57%) από τους 21 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, 0,9% (16/1.738) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 2 (0,1%) ασθενείς με θανατηφόρο έκβαση και 11 (0,6%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας ήταν 3,2 μήνες (εύρος: 1 εβδομάδα έως 15 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως περισσότερο από 7,4 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,5% (9/1.738) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδας. Και οι 16 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 15 (94%) από τους 16 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 14 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 2,5 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 9 (56%) από τους 16 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, 1,5% (26/1.738) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 7 (0,4%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 11 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 6 εβδομάδες (εύρος: 1 ημέρα έως περισσότερο από 14 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,5% (9/1.738) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας. Και οι 26 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και 15 (58%) από τους 26 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κορτικοστεροειδή για διάμεσο χρονικό διάστημα 19 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 2,3 μήνες). Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα είχε υποχωρήσει πλήρως σε 18 (70%) από τους 26 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, 6% (98/1.738) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς, από τους οποίους 90 (5%) ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, 7 (0,4%) με υπερθυρεοειδισμό, και 4 (0,2%) με θυρεοειδίτιδα. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξαν 3 (0,2%) ασθενείς με Βαθμού 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση διαταραχών του θυρεοειδούς ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 2 εβδομάδες έως 13 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί (εύρος: 1 ημέρα έως περισσότερο από 26 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,1% (2/1.738) των ασθενών λόγω σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό διαταραχών του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές του θυρεοειδούς είχαν υποχωρήσει πλήρως σε 7 (7%) από τους 98 ασθενείς κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, 0,5% (8/1.738) των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Από αυτούς τους ασθενείς, υπήρξε 1 (0,1%) ασθενής με Βαθμού 3.

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εκδήλωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί (εύρος: 2 ημέρες έως περισσότερο από 6 μήνες).

Η αβελουμάμπη διακόπηκε στο 0,1% (2/1.738) των ασθενών λόγω σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Και οι 8 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό επινεφριδιακή ανεπάρκεια έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, 4 (50%) από τους 8 ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης συστηματικά κορτικοστεροειδή (≥ 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) συνοδευόμενα από βαθμιαία μείωση για διάμεσο χρονικό διάστημα 1 ημέρας (εύρος: 1 ημέρα έως 24 ημέρες). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια είχε υποχωρήσει πλήρως σε 1 ασθενή με κορτικοειδή θεραπεία κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων.

Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1

Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 1 χωρίς εναλλακτική αιτιολογία εμφανίστηκε στο 0,1% (2/1.738) των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων δύο Βαθμού 3 αντιδράσεων που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της αβελουμάμπης.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα εμφανίστηκε στο 0,1% (1/1.738) των ασθενών που έλαβαν αβελουμάμπη που οδήγησε σε οριστική διακοπή της αβελουμάμπης.

Ανοσογονικότητα

Από τους 1.738 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αβελουμάμπη 10 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες, 1.627 ήταν αξιολογήσιμοι για αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 96 (5,9%) ήταν θετικοί. Στους θετικούς για ADA ασθενείς, μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (περίπου 40% και 25% στους ασθενείς που ήταν κάποια στιγμή θετικοί για ADA και στους ασθενείς που δεν ήταν ποτέ θετικοί για ADA, αντίστοιχα). Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής επίπτωσης ανοσογονικότητας, η επίδραση των ADA στη

φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι αβέβαιη, ενώ η επίδραση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων (nAb) είναι άγνωστη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε τρεις ασθενείς αναφέρθηκε υπερδοσολογία με 5% έως 10% πάνω από τη συνιστώμενη δόση αβελουμάμπης. Οι ασθενείς δεν παρουσίασαν συμπτώματα, δεν χρειάστηκαν θεραπεία για την υπερδοσολογία, και συνέχισαν τη θεραπεία με αβελουμάμπη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η θεραπεία στοχεύει στη διαχείριση των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC31.

Μηχανισμός δράσης

Η αβελουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που στρέφεται έναντι του συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1). Η αβελουμάμπη δεσμεύει τον PD-L1 και αποκλείει την αλληλεπίδραση μεταξύ του PD-L1 και των υποδοχέων προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) και B7.1. Αυτό αναιρεί τις κατασταλτικές επιδράσεις του PD-L1 στα κυτταροτοξικά CD8⁺ T-κύτταρα, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των αντικαρκινικών αποκρίσεων των T-κυττάρων.

Η αβελουμάμπη έχει επίσης καταδειχθεί ότι επάγει τη μεσολαβούμενη από κύτταρα-φυσικούς φονείς (NK) άμεση λύση των κυττάρων του όγκου μέσω αντιγονοεξαρτώμενης κυτταρομεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνωμα κυττάρων Merkel (μελέτη EMR100070-003)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβελουμάμπης διερευνήθηκε στη μελέτη EMR100070-003 με δύο μέρη. Το Μέρος A ήταν μια μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό MCC, των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί ενώ λάμβαναν ή αφού είχαν λάβει χημειοθεραπεία χορηγούμενη για απομακρυσμένη μεταστατική νόσο, με προσδόκιμο ζωής πάνω από 3 μήνες. Το μέρος B συμπεριέλαβε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό MCC οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με συστηματική θεραπεία στο μεταστατικό περιβάλλον.

Οι ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη μετάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενεργό ή προηγούμενο αυτοάνοσο νόσημα, ιστορικό άλλων κακοηθειών εντός των τελευταίων 5 ετών, μεταμόσχευση οργάνου, καταστάσεις που απαιτούν θεραπευτική ανοσοκαταστολή ή ενεργό λοίμωξη με HIV, ή ηπατίτιδα Β ή C αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς έλαβαν αβελουμάμπη σε δόση 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Ασθενείς με ακτινολογικά επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου που δεν

σχετίζεται με σημαντική κλινική επιδείνωση, κατάσταση οριζόμενη ως απουσία νέων ή επιδεινούμενων συμπτωμάτων, απουσία αλλαγής στην κατάσταση απόδοσης για περισσότερο από δύο εβδομάδες, και απουσία ανάγκης για θεραπεία διάσωσης, μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία.

Αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες, όπως αξιολογήθηκαν από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Τελικού Σημείου (IERC) χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) έκδ. 1.1.

Για το Μέρος A, το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR), ενώ τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης της αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) και την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS).

Για το Μέρος A, μια ενημερωμένη ανάλυση αποτελεσματικότητας διενεργήθηκε και στους 88 ασθενείς μετά από ελάχιστη παρακολούθηση 24 μηνών. Οι ασθενείς έλαβαν διάμεσο αριθμό 7 δόσεων αβελουμάμπης (εύρος: 1 δόση έως 72 δόσεις), και η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 17 εβδομάδες (εύρος: 2 εβδομάδες έως 158 εβδομάδες).

Από τους 88 ασθενείς, 65 (74%) ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος: 33 έτη έως 88 έτη), 81 (92%) ασθενείς ήταν λευκοί, και 49 (56%) ασθενείς και 39 (44%) ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 και 1, αντίστοιχα.

Συνολικά, 52 (59%) ασθενείς αναφέρθηκε ότι είχαν λάβει 1 προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία για MCC, 26 (30%) με 2 προηγούμενες θεραπείες, και 10 (11%) με 3 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες. Σαράντα επτά (53%) από τους ασθενείς είχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις.

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη στη συνιστώμενη δόση για τη μελέτη EMR100070-003, Μέρος A, ενημερωμένα με ελάχιστη παρακολούθηση 24 μηνών.

Πίνακας 3: Ανταπόκριση στην αβελουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR10070-003 (Μέρος Α)*

| Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (Μέρος Α) (κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC) | Αποτελέσματα (N=88) |
|---|---|
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) Ποσοστό ανταπόκρισης, CR+PR** n (%) (95% CI) | 29 (33,0%) (23,3-43,8) |
| Επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR) Πλήρης ανταπόκριση (CR)** n (%) Μερική ανταπόκριση (PR)** n (%) | 10 (11,4%) 19 (21,6%) |
| Διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)^α Διάρκεια, μήνες (95% CI) Ελάχιστη, μέγιστη (μήνες) ≥6 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥12 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥24 μήνες κατά K-M, (95% CI) | NR (18, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί) 2,8-31,8+ 93% (75-98) 71% (51-85) 67% (46-81) |
| Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) Διάρκεια PFS, μήνες (95% CI) Ποσοστό PFS 6 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 12 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 24 μηνών κατά K-M, (95% CI) | 2,7 (1,4-6,9) 40% (29-50) 29% (19-39) 26% (16-36) |

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης·RECIST: Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους·IERC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Τελικού Σημείου·K-M: Kaplan-Meier·NR: Δεν επετεύχθη·+υποδηλώνει λογοκριμένη τιμή

* Δεδομένα αποτελεσματικότητας ενημερωμένα με ελάχιστη παρακολούθηση 24 μηνών (ημερομηνία αποκοπής 26 Σεπτεμβρίου 2017)

** Η CR ή PR επιβεβαιώθηκε σε μετέπειτα αξιολόγηση του όγκου

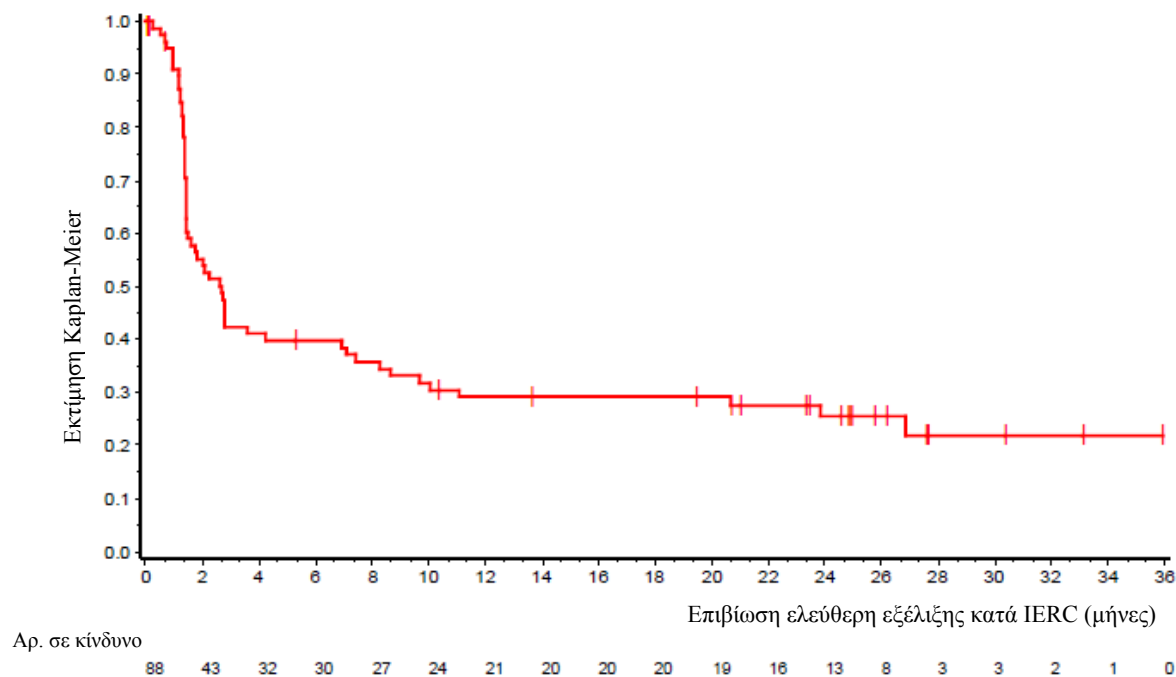
^α Με βάση τον αριθμό ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (CR ή PR)

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανταπόκριση ήταν 6 εβδομάδες (εύρος: 6 εβδομάδες έως 36 εβδομάδες) μετά την πρώτη δόση αβελουμάμπης. Είκοσι δύο από τους 29 (76%) ασθενείς με ανταπόκριση ανταποκρίθηκαν εντός 7 εβδομάδων μετά την πρώτη δόση αβελουμάμπης.

Η ενημερωμένη καμπύλη Kaplan-Meier της PFS των 88 ασθενών (Μέρος Α) με μεταστατικό MCC παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Ενημερωμένες εκτιμήσεις Kaplan-Meier της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης (PFS) κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC (Μέρος Α, ελάχιστη παρακολούθηση 24 μηνών)

Εκτίμηση επιβίωσης γινομένου ορίου (N=88)



Δείγματα όγκου αξιολογήθηκαν για έκφραση καρκινικών κυττάρων PD-L1 και για πολυομαϊό κυττάρων Merkel (MCV) με χρήση μιας υπό έρευνα ανοσοϊστοχημικής (IHC) δοκιμασίας. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει την έκφραση PD-L1 και την κατάσταση MCV των ασθενών με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Α).

Πίνακας 4: Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης κατά έκφραση PD-L1 και κατάσταση όγκου MCV σε ασθενείς με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Α)

| | Αβελουμάμπη ORR (95% CI) |
|--|-------------------------------------|
| Έκφραση PD-L1 κατά την αποκοπή 1% | N=74 ^α |
| Θετική (n=58) | 36,2% (24,0-49,9) |
| Αρνητική (n=16) | 18,8% (4,0-45,6) |
| Έκφραση PD-L1 κατά την αποκοπή 5% | N=74 ^α |
| Θετική (n=19) | 57,9% (33,5-79,7) |
| Αρνητική (n=55) | 23,6% (13,2-37,0) |
| Κατάσταση όγκου IHC-MCV | N=77 ^β |
| Θετική (n=46) | 28,3% (16,0-43,5) |
| Αρνητική (n=31) | 35,5% (19,2-54,6) |

IHC: Ανοσοϊστοχημεία· MCV: πολυομαϊός κυττάρων Merkel· ORR: ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης

^α Με βάση δεδομένα από ασθενείς αξιολογήσιμους για PD-L1

^β Με βάση δεδομένα από ασθενείς αξιολογήσιμους για MCV μέσω ανοσοϊστοχημείας (IHC)

Η κλινική χρησιμότητα του PD-L1 ως προβλεπτικός βιοδείκτης στο MCC δεν έχει τεκμηριωθεί.

Για το Μέρος Β, το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διαρκής ανταπόκριση, οριζόμενη ως αντικειμενική ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR)) με διάρκεια τουλάχιστον 6 μήνες· τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης συμπεριλάμβαναν τα BOR, DOR, PFS, και OS.

Η προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση για το Μέρος Β συμπεριέλαβε 39 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αβελουμάμπης και 29 ασθενείς με τουλάχιστον 13 εβδομάδες παρακολούθησης κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων (ημερομηνία αποκοπής 24 Μαρτίου 2017).

Από τους 39 ασθενείς, 30 (77%) ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 75 έτη (εύρος: 47 έως 88 έτη), 33 (85%) ήταν λευκοί, και 31 (79%) και 8 (21%) είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 και 1, αντίστοιχα. Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας βασίστηκαν σε 29 ασθενείς με 13 εβδομάδες παρακολούθησης. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν 62,1% (95% CI: 42,3-79,3) με 4 (14%) από τους ασθενείς να αναφέρουν ότι είχαν πλήρη ανταπόκριση και 14 (48%) ότι είχαν μερική ανταπόκριση. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί (95% CI: 4 μήνες, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί) με ελάχιστη διάρκεια 1,2 μηνών έως μέγιστη διάρκεια 8,3 μηνών. Η ανάλυση της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης (PFS) βασίστηκε σε 39 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αβελουμάμπης, με διάμεση PFS 9,1 μηνών (95% CI: 1,9, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί) και εκτιμώμενο ποσοστό PFS 3 μηνών κατά Kaplan-Meier 67% (95% CI: 48-80).

Η επακόλουθη ενδιάμεση ανάλυση για το Μέρος Β διενεργήθηκε με 74 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αβελουμάμπης και 39 ασθενείς με τουλάχιστον 6 μήνες παρακολούθησης κατά τον χρόνο αποκοπής των δεδομένων (ημερομηνία αποκοπής 26 Σεπτεμβρίου 2017). Από τους 74 ασθενείς, 51 (69%) ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 74 έτη (εύρος: 47 έως 89 έτη), 49 (66%) ήταν λευκοί, και 51 (69%) και 23 (31%) είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 και 1, αντίστοιχα.

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει την επακόλουθη ενδιάμεση ανάλυση των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανομένης μιας εκτίμησης των ποσοστών 6 μηνών κατά Kaplan-Meier για DOR και PFS, σε ασθενείς που έλαβαν αβελουμάμπη στη συνιστώμενη δόση για τη μελέτη EMR100070-003, Μέρος Β.

Πίνακας 5: Επακόλουθη ενδιάμεση ανάλυση της ανταπόκρισης στην αβελουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταστατικό MCC στη μελέτη EMR100070-003 (Μέρος Β)*

| Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (Μέρος Β) (κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC) | Αποτελέσματα |
|---|--|
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) Ποσοστό ανταπόκρισης, CR+PR** n (%) (95% CI) | (N=39) 20 (51,3%) (34,8-67,6) |
| Επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR) Πλήρης ανταπόκριση (CR)** n (%) Μερική ανταπόκριση (PR)** n (%) | (N=39) 7 (17,9%) 13 (33,3%) |
| Διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)^a Διάμεση, μήνες (95% CI) Ελάχιστη, μέγιστη (μήνες) ≥ 3 μήνες κατά K-M, (95% CI) ≥ 6 μήνες κατά K-M, (95% CI) | (N=39) 11,3 (5,6, δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί) 1,2-13,8 84% (59-95) 73% (46-88) |
| Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) Διάμεση PFS, μήνες (95% CI) Ποσοστό PFS 3 μηνών κατά K-M, (95% CI) Ποσοστό PFS 6 μηνών κατά K-M, (95% CI) | (N=74) 4,2 (2,9-12,7) 61% (48-73) 46% (32-59) |

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης· RECIST: Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους· IERC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Τελικού Σημείου· K-M: Kaplan-Meier

* Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας (ημερομηνία αποκοπής 26 Σεπτεμβρίου 2017) συμπεριέλαβαν 39 ασθενείς με ελάχιστη παρακολούθηση 6 μηνών για αναλύσεις ORR, BOR και DOR, και 74 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση PFS.

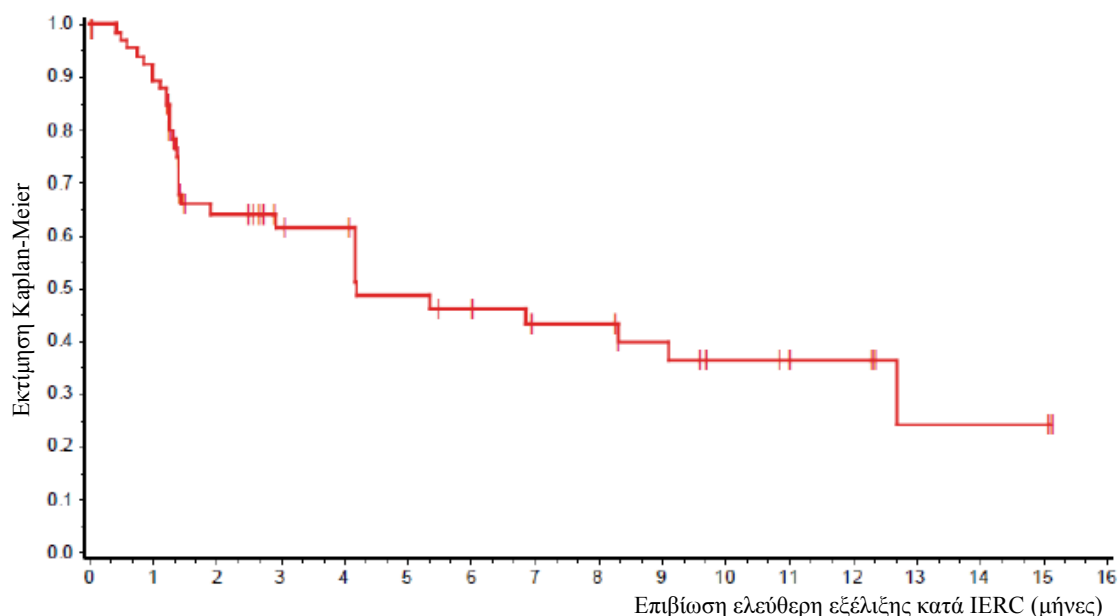
** Η CR ή PR επιβεβαιώθηκε σε μετέπειτα αξιολόγηση του όγκου

^a Με βάση τον αριθμό ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (CR ή PR)

Η Εικόνα 2 παρουσιάζει την καμπύλη Kaplan-Meier για PFS από την επακόλουθη ενδιάμεση ανάλυση με 74 ασθενείς που εντάχθηκαν στο Μέρος Β οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αβελουμάμπης πριν από την αποκοπή των δεδομένων.

Εικόνα 2: Ενημερωμένες εκτιμήσεις Kaplan-Meier της επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης (PFS) κατά RECIST έκδ. 1.1, IERC (Μέρος Β, N=74)*

Εκτίμηση επιβίωσης γινομένου ορίου (N=74)



Αρ. σε κίνδυνο

74 58 32 26 25 19 17 14 14 11 7 6 5 2 2 2 0

* Τα ενημερωμένα δεδομένα επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης συμπεριλαμβάνουν 74 ασθενείς που εντάχθηκαν στο Μέρος Β οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αβελουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Bavencio σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος κυττάρων Merkel (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η αβελουμάμπη αναμένεται να κατανέμεται στη συστηματική κυκλοφορία και σε μικρότερο βαθμό στον εξωκυττάριο χώρο. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 4,72 l.

Όπως συμβαίνει με μια περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή, ο όγκος κατανομής της αβελουμάμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι μικρός. Όπως είναι αναμενόμενο για ένα αντίσωμα, η αβελουμάμπη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος με ειδικό τρόπο.

Αποβολή

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού από 1.629 ασθενείς, η τιμή της ολικής συστηματικής κάθαρσης (CL) είναι 0,59 l/ημέρα. Στη συμπληρωματική ανάλυση, η CL της αβελουμάμπης βρέθηκε ότι μειώνεται με την πάροδο του χρόνου: η μεγαλύτερη μέση μέγιστη μείωση (% συντελεστής διακύμανσης [CV%]) από την τιμή κατά την έναρξη με διαφορετικούς τύπους όγκου ήταν περίπου 32,1% (CV 36,2%).

Συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της αβελουμάμπης επετεύχθησαν μετά από περίπου 4 έως 6 εβδομάδες (2 έως 3 κύκλοι) επαναλαμβανόμενης χορήγησης στα 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, και η συστηματική συσσώρευση ήταν υψηλότερη κατά περίπου 1,25 φορές.

Η ημίσεια ζωή ($t_{1/2}$) αποβολής στη συνιστώμενη δόση είναι 6,1 ημέρες με βάση τη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση της αβελουμάμπης αυξήθηκε δοσο-αναλογικά στο εύρος δόσης 10 mg/kg έως 20 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υπέδειξε απουσία διαφοράς στην ολική συστηματική κάθαρση της αβελουμάμπης με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, την κατάσταση PD-L1, το καρκινικό φορτίο, τη νεφρική δυσλειτουργία και την ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η ολική συστηματική κάθαρση αυξάνεται με το σωματικό βάρος. Η έκθεση σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν περίπου ομοιόμορφη σε ένα μεγάλο εύρος τιμών σωματικού βάρους (30 έως 204 kg) για δοσολογία κανονικοποιημένη για σωματικό βάρος.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της αβελουμάμπης μεταξύ ασθενών με ήπια (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 60 έως 89 ml/min, κάθαρση κρεατινίνης Cockcroft-Gault (CrCL) n=623), μέτρια (GFR 30 έως 59 ml/min, n=320) και ασθενών με φυσιολογική (GFR \geq 90 ml/min, n=671) νεφρική λειτουργία.

Η αβελουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της αβελουμάμπης μεταξύ ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη \leq ULN και AST $>$ ULN ή χολερυθρίνη υψηλότερη από 1 και μέχρι 1,5 φορές το ULN, n=217) και φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη και AST \leq ULN, n=1.388) σε μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού. Η ηπατική δυσλειτουργία καθορίστηκε μέσω των κριτηρίων ηπατικής δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI).

Η αβελουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη υψηλότερη από 1,5 και μέχρι 3 φορές το ULN) ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $>$ 3 φορές το ULN).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους *Cynomolgus* στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως δόσεις 20, 60 ή 140 mg/kg μία φορά την εβδομάδα για 1 μήνα και 3 μήνες, ακολουθούμενες από μια περίοδο ανάκαμψης 2 μηνών μετά την περίοδο χορήγησης δόσεων διάρκειας 3 μηνών. Περιαγγειακή περίσφιξη μονοπύρηνων κυττάρων παρατηρήθηκε στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό πιθήκων που έλαβαν αγωγή με αβελουμάμπη ≥ 20 mg/kg για 3 μήνες. Αν και δεν υπήρξε σαφής σχέση δόσης-ανταπόκρισης, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι αυτό εύρημα σχετιζόταν με τη θεραπεία με αβελουμάμπη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την αβελουμάμπη. Η οδός PD-1/PD-L1 πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη διατήρηση της ανοχής στο έμβryo καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο αποκλεισμός της σηματοδότησης PD-L1 έχει καταδειχθεί σε μοντέλα κύησης σε τρωκτικά ότι διαταράσσει την ανοχή στο έμβryo και έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της εμβρυϊκής απώλειας. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν δυνητικό κίνδυνο ότι η χορήγηση αβελουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων ποσοστών αποβολής ή θνησιγένειας.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση του δυναμικού της αβελουμάμπης για ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση ή γονοτοξικότητα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με την αβελουμάμπη. Στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 1 μηνός και 3 μηνών σε πιθήκους, δεν προέκυψαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα. Πολλοί από τους αρσενικούς πιθήκους που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν σεξουαλικά ανώριμοι και έτσι δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με τις επιδράσεις στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Παγόμορφο οξικό οξύ
Πολυσορβικό 20
Υδροξείδιο του νατρίου
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα

Από μικροβιολογική άποψη, αφού ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιωθεί και να εγχυθεί αμέσως.

Μετά την προετοιμασία της έγχυσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 20°C έως 25°C και σε φωτισμό δωματίου. Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η

μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να εγχυθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης εντός χρήσης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πώμα εισχώρησης από αλοβουτυλικό ελαστικό και σφράγιση αλουμινίου εφοδιασμένη με αποσπώμενο πλαστικό πώμα.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Bavencio είναι συμβατό με σάκκους έγχυσης πολυαιθυλενίου, πολυπροπυλενίου και οξικού αιθυλενοβινυλίου, γυάλινες φιάλες, σετ έγχυσης χλωριούχου πολυβινυλίου και φίλτρα εντός γραμμής με μεμβράνες πολυαιθεροσουλφόνης με μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα.

Οδηγίες χειρισμού

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική για την προετοιμασία του διαλύματος για έγχυση.

- Το φιαλίδιο πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το Bavencio είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο διάλυμα. Εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη, το φιαλίδιο πρέπει απορρίπτεται.
- Πρέπει να χρησιμοποιείται σάκκος έγχυσης κατάλληλου μεγέθους (κατά προτίμηση 250 ml) που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%). Ο κατάλληλος όγκος του Bavencio πρέπει να αναρροφηθεί από το(α) φιαλίδιο(α) και να μεταφερθεί στον σάκκο έγχυσης. Οποιαδήποτε μερικώς χρησιμοποιημένα ή κενά φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειγνύεται αναστρέφοντας απαλά τον σάκκο για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού ή η υπερβολική διάτμηση του διαλύματος.
- Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται για να διασφαλιστεί ότι είναι διαυγές, άχρωμο και απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την προετοιμασία.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής. Χορηγείτε το διάλυμα για έγχυση χρησιμοποιώντας εν σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 μικρόμετρων, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Μετά τη χορήγηση του Bavencio, η γραμμή πρέπει να εκπλένεται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%).

Μην καταψύχετε ή αναταράσσετε το αραιωμένο διάλυμα. Εάν έχει ψυχθεί, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα στους σάκκους ενδοφλέβιας έγχυσης να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1214/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Σεπτεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I:
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω
φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος
EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε
επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της
ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις
φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην
ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις
του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης
νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου
ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή
ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την έναρξη κυκλοφορίας του Bavencio σε κάθε Κράτος Μέλος, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην αύξηση της ευαισθητοποίησης και στην παροχή πληροφοριών σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα ορισμένων σημαντικών αναγνωρισμένων κινδύνων της αβελουμάμπης, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, ηπατίτιδας, κολίτιδας, διαταραχών του θυρεοειδούς, επινεφριδιακής ανεπάρκειας, σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1, νεφρίτιδας και νεφρικής δυσλειτουργίας, μυοκαρδίτιδας, μυοσίτιδας, υποϋποφυσισμού, ραγοειδίτιδας, συνδρόμου Guillain-Barré και σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και τον τρόπο αντιμετώπισής τους.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Bavencio, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν και να χρησιμοποιούν το Bavencio έχουν πρόσβαση σε/έχουν προμηθευτεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Φυλλάδιο για τον Επαγγελματία Υγείας / Συχνές Ερωτήσεις
- Φυλλάδιο Πληροφοριών για τον Ασθενή
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό πρέπει να περιλαμβάνει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Φυλλάδιο για τους επαγγελματίες υγείας

Το Φυλλάδιο για τον Επαγγελματία Υγείας / Συχνές Ερωτήσεις θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Σχετικές πληροφορίες (π.χ. σοβαρότητα, βαρύτητα, συχνότητα, χρόνος μέχρι την εμφάνιση, αναστρεψιμότητα κατά περίπτωση) των ακόλουθων ανησυχιών για την ασφάλεια που σχετίζονται με τη χρήση του Bavencio:
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα
 - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές (σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές του θυρεοειδούς, επινεφριδιακή ανεπάρκεια)
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία
 - Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης μυοκαρδίτιδας, μυοσίτιδας, υποϋποφυσισμού, ραγοειδίτιδας και συνδρόμου Guillain-Barré
 - Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- Περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Λεπτομέρειες σχετικά με τους τρόπους ελαχιστοποίησης των ανησυχιών για την ασφάλεια μέσω της κατάλληλης παρακολούθησης και διαχείρισης.
- Υπενθύμιση να διανεμηθεί το φυλλάδιο για τον ασθενή με την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Bavencio και να τους δοθεί η συμβουλή να έχουν μαζί τους την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς ανά πάσα στιγμή και να τη δείχνουν σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας μπορεί να τους παρέχει θεραπεία.
- Υπενθύμιση να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς/φροντιστές σχετικά με τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών και την ανάγκη να τα αναφέρουν αμέσως στον γιατρό τους.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει

- Το φύλλο οδηγιών χρήσης

- Φυλλάδιο Πληροφοριών για τον Ασθενή
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Το Φυλλάδιο Πληροφοριών για τον Ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Σύντομη εισαγωγή στο εργαλείο και τον σκοπό του
- Σύντομη εισαγωγή στη θεραπεία με το Bavencio
- Σύσταση να συμβουλευθούν οι ασθενείς το φύλλο οδηγιών χρήσης
- Πληροφορίες ότι η αβελουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, οι οποίες απαιτείται να αντιμετωπιστούν αμέσως και προειδοποιητικό μήνυμα σχετικά με τη σημασία της επίγνωσης των σημείων και συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της λήψης θεραπείας με αβελουμάμπη
- Υπενθύμιση της σημασίας να συμβουλευθούν οι ασθενείς τον γιατρό τους πριν από οποιαδήποτε αλλαγή θεραπείας ή σε περίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Σύντομη εισαγωγή στην αβελουμάμπη (ένδειξη και σκοπός αυτού του εργαλείου)
- Περιγραφή των κύριων σημείων και συμπτωμάτων των ακόλουθων ανησυχιών για την ασφάλεια και υπενθύμιση της σημασίας να ενημερώνουν οι ασθενείς τον θεράποντα γιατρό τους αμέσως εάν εμφανιστούν, επιμένουν ή επιδεινωθούν συμπτώματα:
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα
 - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές (σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές του θυρεοειδούς, επινεφριδιακή ανεπάρκεια)
 - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία
 - Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης μυοκαρδίτιδας, μυοσίτιδας, υποϋποφυσισμού, ραγοειδίτιδας και συνδρόμου Guillain-Barré
 - Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία να συμβουλευτούν τον γιατρό τους αμέσως σε περίπτωση που αναπτύξουν οποιαδήποτε από τα παρατιθέμενα σημεία και συμπτώματα και τη σημασία του να μην επιχειρήσουν να τα αντιμετωπίσουν μόνοι τους.
- Υπενθύμιση να έχουν οι ασθενείς μαζί τους την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς ανά πάσα στιγμή και να τη δείχνουν σε όλους τους επαγγελματίες υγείας μπορεί να τους παρέχουν θεραπεία.
- Η κάρτα θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει προτροπή να καταχωρηθούν οι λεπτομέρειες επικοινωνίας του γιατρού, καθώς και ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρέχουν θεραπεία στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, συμπεριλαμβανομένης επείγουσας κατάστασης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Bavencio.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

| Περιγραφή | Αναμενόμενη ημερομηνία |
|--|-------------------------------|
| Για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα για τους πρωτοθεραπευόμενους με χημειοθεραπεία ασθενείς, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης EMR100070-003 - Μέρος Β. | 30 Ιανουαρίου 2020 |

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bavencio 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
αβελουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg αβελουμάμπης.
Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 200 mg αβελουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, παγόμορφο οξικό οξύ, πολυσορβικό 20, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

200 mg/10 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για μία χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1214/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Bavencio 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
αβελουμάμπη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Bavencio 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αβελουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bavencio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bavencio
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bavencio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bavencio
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Bavencio και ποια είναι η χρήση του

Το Bavencio περιέχει τη δραστική ουσία αβελουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος πρωτεΐνης) που συνδέεται σε έναν ειδικό στόχο στον οργανισμό που ονομάζεται PD-L1.

Το Bavencio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC), **ένας σπάνιος τύπος καρκίνου του δέρματος**, όταν είναι μεταστατικό (έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος).

Το PD-L1 βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων MCC, και συμβάλλει στην προστασία των καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού). Το Bavencio συνδέεται στο PD-L1, και αποκλείει αυτήν την προστατευτική δράση, επιτρέποντας στο ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bavencio

Μην χρησιμοποιήσετε το Bavencio

σε περίπτωση αλλεργίας στην αβελουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αιματολογικές εξετάσεις και παρακολούθηση του βάρους:

Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική υγεία σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Bavencio.

Θα κάνετε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το βάρος σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν λάβετε το Bavencio:

Μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4). Παρακαλούμε προσέξτε ότι αυτά τα συμπτώματα είναι μερικές φορές καθυστερημένα, και μπορεί να αναπτυχθούν μετά την τελευταία σας δόση. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά, θα πρέπει να **αναζητήσετε επείγουσα ιατρική φροντίδα**:

- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις·
- προβλήματα λόγω φλεγμονής των πνευμόνων σας (πνευμονίτιδα)·
- φλεγμονή του ήπατός σας (ηπατίτιδα)·
- φλεγμονή των εντέρων σας (κολίτιδα), διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα) ή περισσότερες κενώσεις από το συνηθισμένο·
- προβλήματα με τους αδένες σας που παράγουν ορμόνες (τον θυρεοειδή, τα επινεφρίδια και την υπόφυση) που μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας αυτών των αδένων·
- διαβήτη Τύπου 1, συμπεριλαμβανομένου οξέος στο αίμα που παράγεται από τον διαβήτη (διαβητική κετοξέωση)·
- προβλήματα με τους νεφρούς σας·
- φλεγμονή των μυών σας (μυοσίτιδα)·
- φλεγμονή της καρδιάς σας (μυοκαρδίτιδα).

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα όταν παίρνετε το Bavencio **μην** προσπαθήσετε να τα αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί

- να σας δώσει άλλα φάρμακα ώστε να προληφθούν οι επιπλοκές και να μειωθούν τα συμπτώματά σας,
- να καθυστερήσει την επόμενη δόση του Bavencio,
- ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία με το Bavencio.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Bavencio εάν:

- έχετε κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (μια κατάσταση στην οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε ή είχατε ποτέ ιογενή λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή ηπατίτιδας C (HCV)
- λαμβάνετε φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.

Παιδιά και έφηβοι

Το Bavencio δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Bavencio

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

Το Bavencio μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Bavencio εάν είστε έγκυος εκτός εάν ο γιατρός σας το συνιστά ειδικά.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέσα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Bavencio και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία σας δόση.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενόσω λαμβάνετε Bavencio και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία σας δόση.

Δεν είναι γνωστό εάν το Bavencio περνά στο μητρικό γάλα σας. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας έχει χορηγηθεί το Bavencio εάν δεν αισθάνεστε αρκετά καλά για να το πράξετε. Η κόπωση είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Bavencio και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή για χειρισμό μηχανημάτων.

Το Bavencio έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο

Το Bavencio περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bavencio

Το Bavencio θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική, υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

Πόσο Bavencio θα σας χορηγείται

Η ποσότητα του Bavencio θα σας χορηγείται με βάση το σωματικό σας βάρος. Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg αβελουμάμπης ανά κιλό σωματικού βάρους.

Ανάλογα με τη δόση σας, η κατάλληλη ποσότητα του Bavencio θα προστεθεί σε έναν σάκκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν τη χρήση. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδιο Bavencio για να ληφθεί η απαιτούμενη δόση.

Πώς θα σας χορηγείται το Bavencio

Το Bavencio θα σας χορηγείται ως έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα (ενδοφλεβίως) σε διάστημα 1 ώρας, κάθε 2 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Bavencio

Για τουλάχιστον τις πρώτες 4 θεραπείες, θα λάβετε παρακεταμόλη και ένα αντιισταμινικό πριν σας χορηγηθεί το Bavencio, για να βοηθήσουν στην αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την έγχυση. Ανάλογα με το πώς ο οργανισμός σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει να σας χορηγεί αυτά τα φάρμακα πριν από όλες τις θεραπείες σας με το Bavencio.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση του Bavencio

Είναι πολύ σημαντικό να τηρείτε όλα τα ραντεβού σας για να λαμβάνετε το Bavencio. Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, ρωτήστε τον γιατρό σας πότε μπορεί να προγραμματιστεί η επόμενη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Bavencio

Μη σταματήσετε τη θεραπεία με το Bavencio εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να διακόψει την επίδραση του φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν εβδομάδες ή μήνες μετά την τελευταία σας δόση.

Το Bavencio δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε μέρη του σώματός σας (βλ. παράγραφο 2). Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οργανισμό σας και ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο και χρειάζονται θεραπεία ή παύση του Bavencio.

Αναζητήστε επειγούσα ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσετε φλεγμονή σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας ή εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα, ή σε περίπτωση επιδείνωσής τους.

- Σημεία σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων όπως **δύσπνοια ή συριγμός, ρίγη ή τρέμουλο, εξάνθημα με εξογκώματα ή πομποί του δέρματος, έξαψη, χαμηλή αρτηριακή πίεση** (ζάλη, κόπωση, ναυτία), **πυρετός, οσφυαλγία και κοιλιακός πόνος**. Αυτό είναι πολύ συχνό.
- Σημεία φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα) μπορεί να είναι **δυσκολία στην αναπνοή ή βήχας**. Αυτό είναι συχνό.
- Σημεία φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **κιτρίνισμα του δέρματός σας** (ίκτερος) ή του **λευκού των ματιών σας, έντονη ναυτία ή έμετος, πόνος στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας** (κοιλιακή χώρα), **υπνηλία, σκουρόχρωμα ούρα** (στο χρώμα του τσαγιού), **αιμορραγία ή μώλωπες που εμφανίζονται ευκολότερα από το φυσιολογικό, μικρότερο αίσθημα πείνας από το συνηθισμένο, κόπωση ή μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής των εντέρων (κολίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **διάρροια** (υδαρή κόπρανα) ή **περισσότερες κενώσεις του εντέρου από το συνηθισμένο, αίμα στα κόπρανά σας ή σκουρόχρωμα, πισσώδη, κολλώδη κόπρανα**, ή **έντονο στομαχικό (κοιλιακό) πόνο ή ευαισθησία**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής των αδένων που παράγουν ορμόνες (ο θυρεοειδής, τα επινεφρίδια και η υπόφυση) μπορεί να περιλαμβάνουν **υπερβολική κόπωση, γρήγορο καρδιακό παλμό, αυξημένη εφίδρωση, αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά**, όπως ευερεθιστότητα ή αμνησία, **αίσθημα ψύχους, πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση** (λιποθυμία, ζάλη, κόπωση, ναυτία), **αλλαγή του βάρους ή πονοκέφαλο**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία του διαβήτη τύπου 1 μπορεί να περιλαμβάνουν **μεγαλύτερη πείνα ή δίψα από το συνηθισμένο, ανάγκη για συχνότερη ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής των νεφρών μπορεί να περιλαμβάνουν **μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, λιγότερη ούρηση από το συνηθισμένο, αίμα στα ούρα σας, ή οίδημα στους αστραγάλους σας**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής των μυών (μυοσίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **μυϊκό πόνο ή αδυναμία**. Αυτό είναι όχι συχνό.
- Τα σημεία φλεγμονής της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα) μπορεί να περιλαμβάνουν **δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη ή λιποθυμία, πυρετό, θωρακικό πόνο και σφίξιμο στο στήθος ή συμπτώματα γρίπης**. Αυτό είναι σπάνιο.

Μην προσπαθήσετε να τα αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές δοκιμές με την αβελουμάμπη:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος
- Πόνος στην κοιλιά, οσφυαλγία, πόνος των αρθρώσεων
- Αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- Πυρετός
- Οίδημα στα χέρια, τα άκρα πόδια ή τα κάτω άκρα
- Απώλεια βάρους, μικρότερο αίσθημα πείνας

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μην έχουν συμπτώματα και μπορεί να ανακαλυφθούν μόνο μέσω αιματολογικών εξετάσεων.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- Υποδραστήριοι θυρεοειδής αδένες
- Αυξήσεις ή μειώσεις της αρτηριακής πίεσης
- Αίσθημα ψύχους
- Ξηρότητα στο στόμα
- Δερματικό εξάνθημα, κνησμός

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Υπερδραστήριοι θυρεοειδής αδένες
- Ερυθρότητα στο δέρμα
- Κοιλιακός πόνος
- Κόκκινες, κνησμώδεις, φολιδωτές περιοχές στο δέρμα
- Σηψαιμία
- Μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- Υποδραστήρια υπόφυση
- Φλεγμονή των ματιών
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- Διαβήτης Τύπου 1
- Σύνδρομο Guillain-Barré (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί φλεγμονή των νεύρων και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πόνο, μούδιασμα, μυϊκή αδυναμία και δυσκολία στο βάδισμα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Bavencio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του πυκνού διαλύματος ή του αραιωμένου διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Bavencio

Η δραστική ουσία είναι η αβελουμάμπη.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 200 mg αβελουμάμπης. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg αβελουμάμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, παγόμορφο οξικό οξύ, πολυσορβικό 20, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Bavencio έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο»).

Εμφάνιση του Bavencio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Bavencio είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Η συσκευασία είναι 1 γυάλινο φιαλίδιο ανά κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χειρισμού

Προετοιμασία και χορήγηση

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική για την προετοιμασία του διαλύματος για έγχυση.

- Το φιαλίδιο πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το Bavencio είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο διάλυμα. Εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη, το φιαλίδιο πρέπει απορρίπτεται.
- Πρέπει να χρησιμοποιείται σάκκος έγχυσης κατάλληλου μεγέθους (κατά προτίμηση 250 ml) που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%). Ο κατάλληλος όγκος του Bavencio πρέπει να αναρροφηθεί από το(α) φιαλίδιο(α) και να μεταφερθεί στον σάκκο έγχυσης. Οποιαδήποτε μερικώς χρησιμοποιημένα ή κενά φιαλίδια πρέπει να απορρίπτονται.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειγνύεται αναστρέφοντας απαλά τον σάκκο για να αποφευχθεί η δημιουργία αφρού ή η υπερβολική διάτμηση του διαλύματος.
- Το διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται για να διασφαλιστεί ότι είναι διαυγές, άχρωμο και απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την προετοιμασία.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής. Χορηγείτε την έγχυση χρησιμοποιώντας εν σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 μικρόμετρων.

Μετά τη χορήγηση του Bavencio, η γραμμή πρέπει να εκπλένεται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%).

Μην καταψύχετε ή αναταράσσετε το αραιωμένο διάλυμα. Εάν έχει ψυχθεί, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα στους σάκκους ενδοφλέβιας έγχυσης να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.