BAVENCIO®

awelumab 20 mg/ml

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

▼ 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.

Skrócona informacja o leku Bavencio® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Skład: 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. **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 osmolalność wynosi od 285 do 350 mOsm/kg. **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); jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma*, UC), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów. Dawkowanie: Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w monoterapii to 800 mg 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. Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie i 5 mg aksytynibu przyjmowane doustnie dwa razy na dobę (w odstępie 12 godzin) z posiłkiem lub bez posiłku do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Informacje dotyczące dawkowania aksytynibu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego aksytynib. *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. **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 (AIAT) 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 AIAT większa ponad 5 razy niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej większe ponad 3 razy 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. Zapalenie trzustki – podejrzenie zapalenia trzustki – wstrzymać leczenie. Potwierdzone zapalenie trzustki – przerwać leczenie na stałe. Zapalenie mięśnia sercowego – podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego – wstrzymać leczenie. Potwierdzone zapalenie mięśnia sercowego – przerwać leczenie na stałe. Endokrynopatie (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, hiperglikemia) – endokrynopatie stopnia 3. lub 4. – wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1. 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. Reakcje skórne – wysypka stopnia 3. – wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1. Wysypka stopnia 4. lub nawracająca wysypka stopnia 3. lub potwierdzony zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna rozpływna martwica naskórka – przerwać leczenie na stałe. Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (w tym zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zespół Guillain-Barré) – w przypadku klinicznych objawów podmiotowych lub przedmiotowych stopnia 2. lub 3. nieopisanego powyżej działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego – wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1. W przypadku: zagrażającego życiu działania niepożądanego stopnia 4. (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej); nawracającego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3.; wymogu stosowania 10 mg na dobę lub więcej prednizonu, lub jego odpowiednika przez ponad 12 tygodni; uporczywego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3. utrzymującego się przez 12 tygodni lub dłużej – 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). *Modyfikacje leczenia w przypadku stosowania produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem:* Jeśli aktywność AspAT lub AIAT jest ≥ 3 razy niż górna granica normy, ale < 5 razy niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej jest ≥ 1,5 raza niż górna granica normy, ale < 3 razy niż górna granica normy, należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Bavencio i aksytynibem do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1. Jeśli nasilenie działań niepożądanych się utrzymuje (dłużej niż 5 dni), należy rozważyć leczenie kortykosteroidami, prednizonem lub odpowiednikiem, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. Należy rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Bavencio lub aksytynibem lub sekwencyjne wznowienie leczenia produktem leczniczym Bavencio i aksytynibem po powrocie do normy. W przypadku ponownego podawania aksytynibu należy rozważyć zmniejszenie dawki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aksytynib. Jeśli aktywność AspAT lub AIAT jest ≥ 5 razy niż górna granica normy lub > 3 razy niż górna granica normy przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny całkowitej ≥ 2 razy niż górna granica normy lub jeśli stężenie bilirubiny całkowitej jest ≥ 3 razy niż górna granica normy należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Bavencio i aksytynibem i rozważyć leczenie kortykosteroidami. *Informacje dotyczące modyfikacji dawki aksytynibu w trakcie stosowania z produktem leczniczym Bavencio:* W przypadku podawania produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego aksytynib w celu uzyskania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki aksytynibu. *Szczególne grupy pacjentów: Osoby w podeszłym wieku:* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bavencio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Ekspozycja u dzieci i młodzieży otrzymujących 20 mg/kg mc. awelumabu była podobna lub większa w porównaniu z ekspozycją u dorosłych otrzymujących 10 mg/kg mc. lub 800 mg awelumabu. U dzieci i młodzieży otrzymujących 10 mg/kg mc. awelumabu ekspozycja była mniejsza w porównaniu z ekspozycją u dorosłych, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. 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. 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 dożylnej. 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 dożylnej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Reakcje związane z infuzją: U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg. 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. 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. 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. W badaniach klinicznych wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, u 98,6% (433/439) reakcje wystąpiły w trakcie pierwszych 4 infuzji, a 2,7% (12/439) z nich miało nasilenie stopnia ≥ 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 występujące 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. 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 ≥ 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. *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem. 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 ≥ 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. *Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego. 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 ≥ 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. *Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z gastroenterologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne (w tym obrazowe), aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego 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 podejrzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. *Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z kardiologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne, aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Jeśli w ciągu 24 godzin podawania kortykosteroidów nie nastąpi poprawa, należy rozważyć dodatkową immunosupresję (np. mykofenolan, infliksymab, globulina antytymocytarna). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego:* U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1. 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. *Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność):* Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. 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. *Niedoczynność kory nadnerczy:* W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia ≥ 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 ≤ 10 mg na dobę. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. *Cukrzyca typu 1:* Awelumab może powodować cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową. 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 ≥ 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. Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. W przypadku zapalenia nerek stopnia ≥ 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 ≤ 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 mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i zespół Guillain-Barré. 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. *Hepatotoksyczność (w skojarzeniu z aksytynibem):* Hepatotoksyczność występowała u pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem z wyższą od oczekiwanej częstością podwyższonej aktywności AIAT i AspAT stopnia 3. i 4. w porównaniu z samym awelumabem. Pacjentów należy częściej monitorować pod kątem zmian czynności wątroby i objawów w porównaniu do stosowania awelumabu w monoterapii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku hepatotoksyczności stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz zaprzestać stosowania w przypadku hepatotoksyczności stopnia 3. lub 4. W przypadku działań niepożądanych stopnia ≥ 2. należy rozważyć stosowanie kortykosteroidów. 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". **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Awelumab powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (30,0%), nudności (23,6%), biegunka (18,5%), zaparcia (18,1%), zmniejszenie apetytu (17,6%), działania niepożądane związane z infuzją (15,9%), wymioty (15,6%) i zmniejszenie masy ciała (14,5%). Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3. należały: niedokrwistość (5,6%), nadciśnienie tętnicze (3,9%), hiponatremia (3,6%), duszność (3,5%) i ból brzucha (2,6%). Do ciężkich działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją. Wykaz działań niepożądanych: Bezpieczeństwo stosowania awelumabu w monoterapii oceniano w badaniach klinicznych u 2082 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym MCC czy miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, otrzymujących 10 mg/kg mc. awelumabu co 2 tygodnie. Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W każdej grupie częstości działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych. **Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Bardzo często: niedokrwistość. Często: limfopenia, małopłytkowość. Niezbyt często: eozynofilia§. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Niezbyt często: nadwrażliwość, nadwrażliwość na produkt leczniczy. Rzadko: reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość typu I. **Zaburzenia endokrynologiczne:** Często: niedoczynność tarczycy*, nadczynność tarczycy*. Niezbyt często: niedoczynność kory nadnerczy*, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*, zapalenie tarczycy*, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy*. Rzadko: ostra niedoczynność kory nadnerczy*, niedoczynność przysadki*. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Bardzo często: zmniejszenie apetytu. Często: hiponatremia. Niezbyt często: hiperglikemia*. Rzadko: cukrzyca*, cukrzyca typu 1*. **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa. Niezbyt często: miastenia†, zespół miasteniczny†. Rzadko: zespół Guillain-Barré*, zespół Millera-Fishera*. **Zaburzenia oka:** Rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka*. **Zaburzenia serca:** Rzadko: zapalenie mięśnia sercowego*. **Zaburzenia naczyniowe:** Często: nadciśnienie tętnicze. Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Bardzo często: kaszel, duszność. Często: zapalenie płuc*. Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc*. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Bardzo często: nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha. Często: suchość w jamie ustnej. Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego*. Rzadko: zapalenie trzustki*, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego*, zapalenie jelita cienkiego i grubego*, autoimmunologiczne zapalenie trzustki*, zapalenie jelita cienkiego*, zapalenie odbytnicy*. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Niezbyt często: autoimmunologiczne zapalenie wątroby*. Rzadko: ostra niewydolność wątroby*, niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby*, hepatotoksyczność*. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Często: świąd*, wysypka*, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa*. Niezbyt często: egzema, zapalenie skóry, swędząca wysypka*, łuszczyca*, rumień*, wysypka rumieniowa*, uogólniona wysypka*, wysypka plamista*, wysypka grudkowa*. Rzadko: rumień wielopostaciowy*, plamica*, bielactwo*, uogólniony świąd*, złuszczające zapalenie skóry*, pemfigoid*, łuszczycopodobne zapalenie skóry*, wysypka polekowa*, liszaj płaski*. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Bardzo często: ból pleców, ból stawów. Często: ból mięśni. Niezbyt często: zapalenie mięśni*, reumatoidalne zapalenie stawów*. Rzadko: zapalenie stawów*, zapalenie wielostawowe*, zapalenie kilku stawów*. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Niezbyt często: niewydolność nerek*, zapalenie nerek*. Rzadko: cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego*. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Bardzo często: zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy. Często: osłabienie, dreszcze, choroba grypopodobna. Rzadko: zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej*. **Badania diagnostyczne:** Bardzo często: zmniejszenie masy ciała. Często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, wzrost aktywności amylazy. Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*. Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz*, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny*, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi*. **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:** Bardzo często: reakcja związana z infuzją. * Działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego w oparciu o badanie lekarskie. † Działania niepożądane wystąpiły u około 4000 pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, którzy nie zostali objęci analizą zbiorczą. § Reakcję obserwowano wyłącznie w badaniu EMR100070-003 (część B) po terminie zakończenia zbierania danych do analizy zbiorczej, dlatego częstość jest oszacowana. *Rak nerkowokomórkowy (RCC, renal cell carcinoma):* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem oceniano w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 489 pacjentów z zaawansowanym RCC, którzy otrzymywali 10 mg awelumabu na kg mc. co 2 tygodnie i 5 mg aksytynibu doustnie dwa razy na dobę. Działania niepożądane najczęściej występujące w tej populacji pacjentów to biegunka (62,8%), nadciśnienie tętnicze (49,3%), zmęczenie (42,9%), nudności (33,5%), chrypka (32,7%), zmniejszenie apetytu (26,0%), niedoczynność tarczycy (25,2%), kaszel (23,7%), ból głowy (21,3%), duszność (20,9%) i ból stawów (20,9%). Wykaz działań niepożądanych: Przedstawiono działania niepożądane obserwowane u 489 pacjentów z zaawansowanym RCC leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem w dwóch badaniach klinicznych. Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W każdej grupie częstości działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych. **Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem w badaniach klinicznych B9991002 i B9991003. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** Niezbyt często: wysypka krostkowa. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Często: niedokrwistość, małopłytkowość. Niezbyt często: limfopenia, eozynofilia. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Często: nadwrażliwość. **Zaburzenia endokrynologiczne:** Bardzo często: niedoczynność tarczycy. Często: nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy. Niezbyt często: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Bardzo często: zmniejszenie apetytu. Często: hiperglikemia. Niezbyt często: cukrzyca, cukrzyca typu 1. **Zaburzenia układu nerwowego:** Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy. Często: neuropatia obwodowa. Niezbyt często: miastenia, zespół miasteniczny. **Zaburzenia serca:** Niezbyt często: zapalenie mięśnia sercowego. **Zaburzenia naczyniowe:** Bardzo często: nadciśnienie tętnicze. Często: niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Bardzo często: chrypka, kaszel, duszność. Często: zapalenie płuc. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Bardzo często: biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha. Często: suchość w jamie ustnej, zapalenie jelita grubego. Niezbyt często: autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie jelit, niedrożność jelit, martwicze zapalenie trzustki. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Często: nieprawidłowa czynność wątroby. Niezbyt często: zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzenia czynności wątroby. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Bardzo często: wysypka, świąd. Często: swędząca wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, uogólniony świąd, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, egzema, uogólniona wysypka. Niezbyt często: wysypka polekowa, rumień wielopostaciowy, łuszczyca. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Bardzo często: ból stawów, ból pleców, ból mięśni. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Często: ostre uszkodzenie nerek. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Bardzo często: zmęczenie, dreszcze, osłabienie, gorączka. Często: obrzęk obwodowy, schorzenia grypopodobne. **Badania diagnostyczne:** Bardzo często: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Często: wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz. Niezbyt często: zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby. **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:** Bardzo często: reakcja związana z infuzją.

Opis wybranych działań niepożądanych: Dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w monoterapii pochodzenia immunologicznego opracowano w oparciu o 2082 pacjentów, w tym 1650 pacjentów z guzami litymi biorących udział w badaniu I fazy EMR100070-001, 88 pacjentów z MCC biorących udział w badaniu EMR100070-003 i 344 pacjentów z UC biorących udział w badaniu B9991001, natomiast dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem opracowano w oparciu o 489 pacjentów z RCC biorących udział w badaniach B9991002 i B9991003. *Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego:* Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,3% (28/2082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta miało nasilenie 4. stopnia, a u 6 (0,3%) pacjentów 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 13,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 8,1 tygodnia (zakres: 4 dni do ponad 4,9 miesiąca). U 0,4% (9/2082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Wszystkich z 28 pacjentów z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 21 (75%) z 28 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu terapii wynoszącą 9 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 18 (64,3%) z 28 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych. Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 0,6% (3/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. U żadnego spośród leczonych pacjentów nie wystąpiło zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ≥ 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: 2,7 miesiąca do 8,6 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 3,3 tygodnia do ponad 7,9 miesiąca). Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Wszyscy 3 pacjenci z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego byli leczeni dużymi dawkami kortykosteroidów przez medianę czasu wynoszącą 3,3 miesiąca (zakres: 3 tygodnie do 22,3 miesiąca). U 2 (66,7%) z 3 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych. *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego:* Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,0% (21/2082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 2 (0,1%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, a u 16 (0,8%) pacjentów miało nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 9 dni do 14,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do ponad 7,4 miesiąca). U 0,6% (13/2082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 21 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 20 (95,2%) z 21 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 17 dni (zakres: 1 dzień do 4,1 miesiąca). U 12 (57,1%) z 21 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych. Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 6,3% (31/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 18 (3,7%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia, a u 3 (0,6%) pacjentów miało nasilenie 4. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 2,1 tygodnia do 14,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 2 dni do 8,9 miesiąca). U 4,7% (23/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono na zapalenie wątroby, w tym 30 (96,8%) pacjentów leczono kortykosteroidami, a 1 pacjenta niesteroidowym produktem immunosupresyjnym. 28 (90,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,4 tygodnia (zakres: 1 dzień do 10,2 miesiąca). U 27 (87,1%) z 31 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% (31/2082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 10 (0,45%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: 2 dni do 11,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 14 miesięcy). U 0,5% (11/2082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 19 (61,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 19 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 22 (71%) z 31 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych. Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 2,7% (13/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 9 (1,8%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,1 miesiąca (zakres: 2,3 tygodnia do 14 miesięcy). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 9 miesięcy). U 0,4% (2/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 13 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 12 (92,3%) z 13 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 5 dni do 4,6 miesiąca). U 10 (76,9%) z 13 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych. *Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego:* Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (1/4000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem. *Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego:* Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (5/4000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem. *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: Zaburzenia czynności tarczycy:* Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 6,7% (140/2082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, w tym u 127 (6,1%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 23 (1,1%) nadczynność tarczycy, a u 7 (0,3%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 4 (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 12,8 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 3 dni do ponad 27,6 miesiąca). U 0,2% (4/2082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 14 (10%) z 140 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych. Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 24,7% (121/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem, w tym u 111 (22,7%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 17 (3,5%) nadczynność tarczycy, a u 7 (1,4%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 19,3 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 8 dni do ponad 23,9 miesiąca). U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 15 (12,4%) z 121 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych. *Niedoczynność kory nadnerczy:* Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 0,5% (11/2082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 7,6 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 2 dni do ponad 10,4 miesiąca). U 0,1% (2/2082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 11 pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 5 (45,5%) z 11 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≥ 40 mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą wynoszącą 2 dni (zakres: 1 dzień do 24 dni). U 3 pacjentów (27,3%) niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych. Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 1,8% (9/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 8,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3 dni do ponad 15,5 miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego nie spowodowała przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. 8 (88,9%) pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, przy czym 2 (25%) z 8 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (≥ 40 mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą czasu wynoszącą 8 dni (zakres: 5 dni do 11 dni). U 4 (44,4%) z 9 pacjentów niedoczynnością kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych. *Cukrzyca typu 1:* U 0,2% (5/2082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiła cukrzyca typu 1, bez alternatywnej etiologii. U wszystkich 5 pacjentów wystąpiła cukrzyca typu 1 stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 18,7 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 14 dni do ponad 4,8 miesiąca). U 0,1% (2/2082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Cukrzyca typu 1 ustąpiła u 2 (40%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych. U 1,0% (5/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem wystąpiła cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii. Wśród tych pacjentów u 1 (0,2%) pacjenta cukrzyca typu 1 miała nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 1,1 miesiąca do 7,3 miesiąca). U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Wszystkich 5 pacjentów z cukrzycą typu 1 leczono insuliną. U żadnego z pacjentów cukrzyca typu 1 nie ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych. *Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego:* U 0,3% (7/2082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. U 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 7,1 tygodnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 9 dni do 6,1 miesiąca). U 0,2% (4/2082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami. U 6 (85,7%) z tych 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego stosowano duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 2,5 tygodnia (zakres: 6 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego ustąpiło u 4 (57,1%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych. U 0,4% (2/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 2,9 tygodnia do 1,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 tygodnia (zakres: ponad 4 dni do 1,3 tygodnia). Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Obu pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono dużymi dawkami kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 1,1 tygodnia (zakres: 3 dni do 1,9 tygodnia). U 1 (50%) z 2 pacjentów zapalenie nerek ustąpiło do momentu zakończenia zbierania danych. *Hepatotoksyczność (w skojarzeniu z aksytynibem):* Wśród pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem zgłoszono zwiększoną aktywność AIAT i AspAT 3. i 4. stopnia odpowiednio u 9% i 7% pacjentów. U pacjentów z aktywnością AIAT ≥ 3 razy niż górna granica normy (2.-4. stopień, n = 82) aktywność AIAT zmniejszyła się do 0.-1. stopnia u 92%. Spośród 73 pacjentów, u których wznowiono podawanie awelumabu (59%) lub aksytynibu (85%) w monoterapii lub w ich skojarzeniu (55%), u 66% nie wystąpił nawrót aktywności AIAT ≥ 3 razy niż górna granica normy. *Immunogenność:* W badaniu EMR107000-003 w populacji MCC wśród 204 pacjentów (88 z części A i 116 z części B) z co najmniej jednym ważnym wynikiem dotyczącym obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) w dowolnym punkcie czasowym leczenia awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylnej co 2 tygodnie 189 pacjentów (79 z części A i 110 z części B) można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia, a 16 (8,5%) (7 z części A i 9 z części B) miało wynik pozytywny. W badaniu B9991001 w grupie pacjentów z UC wśród 344 pacjentów z co najmniej jednym ważnym wynikiem dotyczącym obecności ADA w dowolnym punkcie czasowym leczonych awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylnej co 2 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką podtrzymującą (ang. *best supportive care*, BSC) 325 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 62 (19,1%) miało wynik pozytywny. W badaniach B9991002 i B9991003 w populacji pacjentów z RCC wśród 480 pacjentów z co najmniej jednym ważnym wynikiem dotyczącym obecności ADA uzyskanym w dowolnym momencie terapii awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylnej co 2 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem 5 mg dwa razy na dobę 453 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 66 (14,6%) pacjentów miało wynik pozytywny. Ogółem nie wykazano, aby wytworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko awelumabowi prowadziło do zmiany profilu farmakokinetycznego, zwiększenia częstości występowania reakcji na infuzję lub wpływu na skuteczność. 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia. **Numer pozwolenia wydany przez Komisję Europejską (KE):** EU/1/17/1214/001. **Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Informacji udziela podmiot prowadzący reklamę na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego:** Merck Sp. z o.o., tel. +48 22 53 59 700, faks: +48 22 53 59 703; www.merck.pl. **Zgłaszanie działań niepożądanych:** drug.safety.easterneurope@merckgroup.com; **informacja medyczna:** medinfo_pl@merckgroup.com. Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml: * **Cena hurtowa brutto/wysokość dopłaty świadczeniobiorcy:** 3882,82 PLN/produkt bezpłatny refundowany w ramach programów lekowych, załączniki B.117 „Leczenie raka z komórek Merkla awelumabem"; B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym".

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1.03.2023 r.

Na podstawie ChPL z 12.2022

Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 16B, 02-092 Warszawa, tel.: (22) 335 61 00, fax: (22) 335 61 11, warsaw.office@pfizer.com. Informacja Medyczna dla Pacjentów i Lekarzy: tel.: (22) 335 61 00 (należy wybrać 2), Medical.info.pl@pfizer.com. W przypadku wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. prosimy o kontakt z Działem Monitorowania Bezpieczeństwa Leku Pfizer Polska: e-mail: POL.AEReporting@pfizer.com lub fax bezpłatny: 008001124454, lub tel.: (22) 335 63 26.