

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bavencio 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di avelumab.
Un flaconcino da 10 mL contiene 200 mg di avelumab.

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata (*Programmed cell Death*, PD) PD-L1, ed è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese tramite la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Il pH della soluzione è nell'intervallo 5,0-5,6 e l'osmolalità è compresa tra 270 e 330 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (*Merkel Cell Carcinoma*, MCC) metastatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Bavencio deve essere iniziato e seguito da un medico esperto nel trattamento del cancro.

Posologia

La dose raccomandata di Bavencio è 10 mg/kg di peso corporeo somministrati per via endovenosa nell'arco di 60 minuti ogni 2 settimane.

La somministrazione di Bavencio deve proseguire in base allo schema raccomandato fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. I pazienti con progressione radiologica non associata a un peggioramento clinico significativo, definito come l'assenza di nuovi sintomi o di un peggioramento dei sintomi, nessun cambiamento del *performance status* per più di due settimane e nessuna necessità di una terapia di salvataggio, possono proseguire il trattamento.

Premedicazione

I pazienti devono ricevere una premedicazione con un antistaminico e paracetamolo prima delle prime 4 infusioni di Bavencio. Se la quarta infusione è stata completata senza reazioni correlate all'infusione, la premedicazione per le successive somministrazioni va effettuata a discrezione del medico.

Modifiche al trattamento

Non si raccomandano aumenti o riduzioni della dose. In base alla sicurezza e tollerabilità individuale può essere necessario rimandare o interrompere la somministrazione; vedere Tabella 1.

Le linee guida dettagliate per il trattamento delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

Tabella 1: Linee guida per la sospensione o l'interruzione di Bavencio

Reazione avversa correlata al trattamento	Severità*	Modifica al trattamento
Reazioni correlate all'infusione	Reazione correlata all'infusione di grado 1	Ridurre la velocità dell'infusione del 50%
	Reazione correlata all'infusione di grado 2	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1; riprendere l'infusione con una velocità ridotta del 50%
	Reazione correlata all'infusione di grado 3 o di grado 4	Interrompere definitivamente
Polmonite	Polmonite di grado 2	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Polmonite di grado 3 o di grado 4 o polmonite recidivante di grado 2	Interrompere definitivamente
Epatite	Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) superiori a 3 volte e fino a 5 volte il limite superiore della norma (LSN) o bilirubina totale superiore a 1,5 volte e fino a 3 volte il LSN	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	AST o ALT superiori a 5 volte il LSN o bilirubina totale superiore a 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
Colite	Colite o diarrea di grado 2 o di grado 3	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Colite o diarrea di grado 4 o colite recidivante di grado 3	Interrompere definitivamente
Endocrinopatie (ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, iperglicemia)	Endocrinopatie di grado 3 o di grado 4	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
Nefrite e disfunzione renale	Creatinina sierica superiore a 1,5 volte e fino a 6 volte il LSN	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Creatinina sierica superiore a 6 volte il LSN	Interrompere definitivamente

Reazione avversa correlata al trattamento	Severità*	Modifica al trattamento
Altre reazioni avverse immuno-correlate (comprendenti miocardite miosite, ipopituitarismo, uveite, sindrome di Guillain-Barré)	Per una qualsiasi delle seguenti evenienze: <ul style="list-style-type: none"> • Segni o sintomi clinici di grado 2 o di grado 3 di una reazione avversa immuno-correlata non sopra descritta. 	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Per una qualsiasi delle seguenti evenienze: <ul style="list-style-type: none"> • Reazione avversa potenzialmente letale o di grado 4 (escluse le endocrinopatie controllate con la terapia sostitutiva ormonale) • Reazione avversa immuno-correlata recidivante di grado 3 • Necessità di 10 mg o più al giorno di prednisone o equivalente per più di 12 settimane • Reazioni avverse immuno-correlate persistenti di grado 2 o di grado 3 che durano 12 settimane o più 	Interrompere definitivamente

* I gradi di tossicità sono conformi ai *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v4.03)

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bavencio nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati disponibili in pazienti con insufficienza renale severa non sono sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati disponibili in pazienti con insufficienza epatica moderata o severa non sono sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche.

Modo di somministrazione

Bavencio è destinato esclusivamente all'infusione endovenosa. Non deve essere somministrato tramite infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.

Bavencio deve essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%). Va somministrato nell'arco di 60 minuti tramite infusione endovenosa utilizzando un filtro in linea o un filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a basso legame proteico, da 0,2 micrometri.

Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti in terapia con avelumab sono state segnalate reazioni correlate all'infusione, anche di grado severo (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi delle reazioni correlate all'infusione, comprendenti piressia, brividi, vampate, ipotensione, dispnea, respiro sibilante, dorsalgia, dolore addominale e orticaria.

In caso di reazioni correlate all'infusione di grado 3 o 4, l'infusione deve essere arrestata e la terapia con avelumab interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

In presenza di reazioni correlate all'infusione di grado 1, la velocità dell'infusione in corso va ridotta del 50%. Nei pazienti con reazioni correlate all'infusione di grado 2, l'infusione va temporaneamente sospesa fino alla regressione al grado 1 o alla risoluzione della reazione, quindi ripresa con una velocità ridotta del 50% (vedere paragrafo 4.2).

In caso di recidiva di una reazione correlata all'infusione di grado 1 o 2, il paziente può continuare a ricevere avelumab sotto attento monitoraggio, dopo una modifica adeguata della velocità d'infusione e una premedicazione con paracetamolo e un antistaminico (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici, il 98,6% (433/439) dei pazienti con reazioni correlate all'infusione ha manifestato una prima reazione correlata all'infusione durante le prime 4 infusioni, il 2,7% (12/439) delle quali era di grado ≥ 3 . Nel restante 1,4% (6/439) dei pazienti, le reazioni correlate all'infusione si sono manifestate dopo le prime 4 infusioni ed erano tutte di grado 1 o 2.

Reazioni avverse immuno-correlate

La maggior parte delle reazioni avverse immuno-correlate verificatesi con avelumab è stata reversibile e gestita con la sospensione temporanea o definitiva di avelumab, la somministrazione di corticosteroidi e/o un trattamento di supporto.

In caso di sospetta reazione avversa immuno-correlata è necessaria una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, avelumab deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Se si utilizzano corticosteroidi per il trattamento di una reazione avversa, devono essere somministrati dosaggi decrescenti per almeno 1 mese dopo il miglioramento.

Nei pazienti con reazioni avverse immuno-correlate non controllabili con l'uso di corticosteroidi può essere presa in considerazione la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

Polmonite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab si sono verificati casi di polmonite immuno-correlata. Un caso letale è stato segnalato in pazienti che ricevevano avelumab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi della polmonite immuno-correlata e le cause diverse dalla polmonite immuno-correlata devono essere escluse. Una polmonite sospetta deve essere confermata radiologicamente.

I corticosteroidi devono essere somministrati per eventi di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroide).

Avelumab deve essere sospeso in caso di polmonite immuno-correlata di grado 2 fino alla sua risoluzione e interrotto definitivamente in caso di polmonite immuno-correlata di grado 3, 4 o recidivante di grado 2 (vedere paragrafo 4.2).

Epatite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab si sono verificati casi di epatite immuno-correlata. Due casi letali sono stati segnalati in pazienti che ricevevano avelumab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per alterazioni della funzione epatica e sintomi dell'epatite immuno-correlata e le cause diverse dall'epatite immuno-correlata devono essere escluse.

I corticosteroidi devono essere somministrati per eventi di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi).

Avelumab deve essere sospeso in caso di epatite immuno-correlata di grado 2 fino alla sua risoluzione e interrotto definitivamente in caso di epatite immuno-correlata di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Colite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab sono stati segnalati casi di colite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi della colite immuno-correlata e le cause diverse dalla colite immuno-correlata devono essere escluse. I corticosteroidi devono essere somministrati per eventi di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi).

Avelumab deve essere sospeso in caso di colite immuno-correlata di grado 2 o 3 fino alla sua risoluzione e interrotto definitivamente in caso di colite immuno-correlata di grado 4 o recidivante di grado 3 (vedere paragrafo 4.2).

Endocrinopatie immuno-correlate

In pazienti trattati con avelumab sono stati segnalati disturbi immuno-correlati della tiroide, insufficienza surrenalica immuno-correlata e diabete mellito di tipo 1 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di endocrinopatie. Avelumab deve essere sospeso in caso di endocrinopatie di grado 3 o 4 fino alla loro risoluzione (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi della tiroide (ipotiroidismo/ipertiroidismo)

In qualsiasi momento nel corso del trattamento possono manifestarsi disturbi della tiroide (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per alterazioni della funzione tiroidea (all'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento, come indicato in base alla valutazione clinica) e segni e sintomi clinici di disturbi della tiroide. L'ipotiroidismo deve essere trattato con una terapia sostitutiva e l'ipertiroidismo con medicinali antitiroidei, secondo necessità.

Avelumab deve essere sospeso in caso di disturbi della tiroide di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza surrenalica

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza surrenalica durante e dopo il trattamento. In caso di insufficienza surrenalica di grado ≥ 3 vanno somministrati corticosteroidi (da 1 a 2 mg/kg/die di prednisone per via endovenosa o equivalente orale), seguiti da un dosaggio decrescente fino a quando non si raggiungano dosi ≤ 10 mg/die.

Avelumab deve essere sospeso in caso di insufficienza surrenalica sintomatica di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Diabete mellito di tipo 1

Avelumab può indurre diabete mellito di tipo 1, compresa la chetoacidosi diabetica (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per iperglicemia o altri segni e sintomi di diabete. Per il diabete mellito di tipo 1 deve essere iniziato un trattamento con insulina. Avelumab deve essere sospeso e nei pazienti con iperglicemia di grado ≥ 3 devono essere somministrati antiiperglicemici. Il trattamento con avelumab deve essere ripreso quando è stato ottenuto il controllo metabolico con la terapia sostitutiva a base di insulina.

Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale

Avelumab può indurre una nefrite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per i livelli sierici elevati di creatinina prima del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di nefrite di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi). Avelumab deve essere sospeso in caso di nefrite di grado 2 o 3 fino alla risoluzione a un grado ≤ 1 e interrotto definitivamente in presenza di nefrite di grado 4.

Altre reazioni avverse immuno-correlate

Altre reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative sono state segnalate in meno dell'1% dei pazienti: miocardite anche con casi letali, miosite, ipopituitarismo, uveite e sindrome di Guillain-Barré (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sospetta reazione avversa immuno-correlata è necessaria una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, avelumab va sospeso e vanno somministrati corticosteroidi. Avelumab va ripreso quando la reazione avversa immuno-correlata regredisce al grado 1 o inferiore dopo la somministrazione di un dosaggio decrescente di corticosteroidi. Avelumab deve essere interrotto definitivamente per qualsiasi reazione avversa immuno-correlata recidivante di grado 3 e per le reazioni avverse immuno-correlate di grado 4 (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti esclusi dagli studi clinici

Sono stati esclusi dagli studi clinici i pazienti affetti dalle seguenti malattie: metastasi attive del sistema nervoso centrale; malattia autoimmune attiva o pregressa; altre neoplasie maligne pregresse negli ultimi 5 anni; trapianto d'organo; malattie che richiedono un'immunosoppressione terapeutica o infezione attiva da HIV, o epatite B o C.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con avelumab.

Avelumab è metabolizzato prevalentemente attraverso vie cataboliche, pertanto, non ci si attendono interazioni farmacocinetiche tra avelumab e altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare la gravidanza durante la somministrazione di avelumab e devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con avelumab e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose di avelumab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di avelumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Con avelumab non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione sugli animali. Tuttavia, in modelli murini di gravidanza, il blocco della trasmissione dei segnali tramite PD-L1 ha determinato la perdita della tolleranza al feto e un aumento delle perdite fetali (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano che esiste un rischio potenziale, basato sul meccanismo d'azione, che la somministrazione di avelumab durante la gravidanza possa arrecare danni al feto, compreso un aumento della percentuale di aborti o nati morti.

Le immunoglobuline IgG1 umane attraversano la barriera placentare. Pertanto, avelumab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. L'uso di avelumab non è raccomandato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con avelumab.

Allattamento

Non è noto se avelumab sia escreto nel latte materno. Poiché gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Le donne che allattano devono essere avvisate di non allattare durante il trattamento e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose, a causa del rischio potenziale di reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno.

Fertilità

L'effetto di avelumab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

Benché non siano stati condotti studi per valutare l'effetto di avelumab sulla fertilità, nella scimmia non sono stati osservati effetti evidenti sugli organi riproduttivi femminili negli studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 1 mese e 3 mesi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Avelumab altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di avelumab sono stati segnalati casi di affaticamento (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di essere prudenti durante la guida o l'uso di macchinari finché non sono certi che avelumab non dà alterazioni negative su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Avelumab è associato soprattutto a reazioni avverse immuno-correlate. La maggior parte di esse, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'avvio di una terapia medica idonea o la sospensione di avelumab (vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" in basso).

La sicurezza di avelumab è stata valutata in 1.738 pazienti con tumori solidi, tra cui il MCC metastatico, trattati negli studi clinici con 10 mg/kg di avelumab ogni 2 settimane. In questa popolazione di pazienti, le reazioni avverse più comuni con avelumab sono state affaticamento (32,4%), nausea (25,1%), diarrea (18,9%), riduzione dell'appetito (18,4%), stipsi (18,4%), reazioni correlate all'infusione (17,1%), riduzione del peso (16,6%) e vomito (16,2%).

Le reazioni avverse più comuni di grado ≥ 3 sono state anemia (6,0%), dispnea (3,9%) e dolore addominale (3,0%). Le reazioni avverse gravi sono state reazioni avverse immuno-correlate e reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate in 88 pazienti con MCC metastatico trattati con avelumab 10 mg/kg e le reazioni avverse segnalate in 1.650 pazienti in uno studio di fase I su altri tumori solidi sono riportate nella Tabella 2.

Le reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con avelumab nello studio clinico EMR100070-003 e reazioni avverse in uno studio di fase I (EMR100070-001) su altri tumori solidi

Frequenza	Reazioni avverse da farmaco
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Anemia
Comune	Linfopenia
Non comune	Trombocitopenia, eosinofilia [§]
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica di ipersensibilità, ipersensibilità di tipo I
Patologie endocrine	
Comune	Ipotiroidismo*
Non comune	Insufficienza surrenalica*, ipertiroidismo*, tiroidite*, tiroidite autoimmune*, insufficienza corticosurrenalica acuta*, ipotiroidismo autoimmune*, ipopituitarismo*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Riduzione dell'appetito
Non comune	Diabete mellito*, diabete mellito di tipo 1*
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, vertigini, neuropatia periferica
Non comune	Sindrome di Guillain-Barré*
Patologie dell'occhio	
Non comune	Uveite*
Patologie cardiache	
Raro	Miocardite*
Patologie vascolari	
Comune	Ipertensione, ipotensione
Non comune	Arrossamento
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse, dispnea
Comune	Polmonite*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, diarrea, stipsi, vomito, dolore addominale
Comune	Bocca secca
Non comune	Colite*, colite autoimmune*, enterocolite*, ileo
Patologie epatobiliari	
Non comune	Epatite autoimmune*, insufficienza epatica acuta*, insufficienza epatica*, epatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash*, prurito*, rash maculo-papulare*, secchezza cutanea
Non comune	Rash pruriginoso*, eritema*, rash generalizzato*, psoriasi*, rash eritematoso*, rash maculare*, rash papulare*, dermatite esfoliativa*, eritema multiforme*, pemfigoide*, prurito generalizzato*, eczema, dermatite

Frequenza	Reazioni avverse da farmaco
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dorsalgia, artralgia
Comune	Mialgia
Non comune	Miosite*
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Nefrite tubulo-interstiziale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento, piressia, edema periferico
Comune	Astenia, brividi, malattia simil-influenzale
Non comune	Sindrome da risposta infiammatoria sistemica*
Esami diagnostici	
Molto comune	Riduzione di peso
Comune	Aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dell'amilasi, aumento della lipasi, aumento della creatinina ematica
Non comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT)*, aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)*, aumento della creatina fosfochinasi ematica*, aumento delle transaminasi*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Molto comune	Reazione correlata all'infusione

* Reazione avversa immuno-correlata in base al giudizio del medico

§ Reazione osservata solo nello studio EMR100070-003 (parte B) dopo il cut-off dei dati dell'analisi aggregata; ne è stata pertanto stimata la frequenza

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati delle seguenti reazioni avverse immuno-correlate si basano su 1.650 pazienti dello studio di fase I EMR100070-001 su altri tumori solidi e su 88 pazienti dello studio EMR100070-003 trattati con avelumab (vedere paragrafo 5.1).

Le linee guida per il trattamento di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Polmonite immuno-correlata

In tutti gli studi clinici, l'1,2% dei pazienti (21/1.738) ha manifestato una polmonite immuno-correlata. Tra questi, 1 paziente (0,1%) ha avuto un esito letale, 1 paziente (0,1%) ha presentato una polmonite immuno-correlata di grado 4, e 5 pazienti (0,3%) di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio della polmonite immuno-correlata è stato di 2,5 mesi (intervallo: da 3 giorni a 11 mesi). La durata mediana è stata di 7 settimane (intervallo: da 4 giorni a oltre 4 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,3% dei pazienti (6/1.738) a causa di una polmonite immuno-correlata. I 21 pazienti con polmonite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 17 (81%) dei 21 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 8 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,3 mesi). La polmonite immuno-correlata si è risolta in 12 (57%) dei 21 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Epatite immuno-correlata

In tutti gli studi clinici, lo 0,9% dei pazienti (16/1.738) ha manifestato un'epatite immuno-correlata. Tra questi, 2 pazienti (0,1%) hanno avuto un esito letale e 11 pazienti (0,6%) hanno presentato un'epatite immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dell'epatite immuno-correlata è stato di 3,2 mesi (intervallo: da 1 settimana a 15 mesi). La durata mediana è stata di 2,5 settimane (intervallo: da 1 giorno a oltre 7,4 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,5% dei pazienti (9/1.738) a causa di un'epatite immuno-correlata. I 16 pazienti con epatite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 15 (94%) dei

16 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 14 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,5 mesi). L'epatite immuno-correlata si è risolta in 9 (56%) dei 16 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Colite immuno-correlata

In tutti gli studi clinici, l'1,5% dei pazienti (26/1.738) ha manifestato una colite immuno-correlata. Tra questi, 7 pazienti (0,4%) hanno presentato una colite immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio della colite immuno-correlata è stato di 2,1 mesi (intervallo: da 2 giorni a 11 mesi). La durata mediana è stata di 6 settimane (intervallo: da 1 giorno a oltre 14 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,5% dei pazienti (9/1.738) a causa di una colite immuno-correlata. I 26 pazienti con colite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 15 (58%) dei 26 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 19 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,3 mesi). La colite immuno-correlata si è risolta in 18 (70%) dei 26 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Endocrinopatie immuno-correlate

Disturbi della tiroide

In tutti gli studi clinici, il 6% dei pazienti (98/1.738) ha manifestato disturbi della tiroide immuno-correlati, di cui 90 pazienti (5%) presentavano ipotiroidismo, 7 (0,4%) presentavano ipertiroidismo e 4 (0,2%) presentavano una tiroidite. Tra questi, 3 pazienti (0,2%) hanno presentato disturbi della tiroide immuno-correlati di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dei disturbi della tiroide immuno-correlati è stato di 2,8 mesi (intervallo: da 2 settimane a 13 mesi). La durata mediana non è stata valutabile (intervallo: da 1 giorno a oltre 26 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,1% dei pazienti (2/1.738) a causa di disturbi della tiroide immuno-correlati. I disturbi della tiroide si sono risolti in 7 (7%) dei 98 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Insufficienza surrenalica immuno-correlata

In tutti gli studi clinici, lo 0,5% dei pazienti (8/1.738) ha manifestato un'insufficienza surrenalica immuno-correlata. Tra questi, 1 paziente (0,1%) ha presentato una malattia di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dell'insufficienza surrenalica immuno-correlata è stato di 2,5 mesi (intervallo: da 1 giorno a 8 mesi). La durata mediana non è stata valutabile (intervallo: da 2 giorni a oltre 6 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,1% dei pazienti (2/1.738) a causa di un'insufficienza surrenalica immuno-correlata. Gli 8 pazienti con insufficienza surrenalica immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 4 (50%) degli 8 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi sistemici a dosi elevate (≥ 40 mg di prednisone o equivalente), seguite da un dosaggio decrescente per un tempo mediano di 1 giorno (intervallo: da 1 giorno a 24 giorni). L'insufficienza surrenalica si è risolta in 1 paziente con il trattamento con corticoidi al momento del cut-off dei dati.

Diabete mellito di tipo 1

Diabete mellito di tipo 1 senza eziologia alternativa si è manifestato nello 0,1% dei pazienti (2/1.738) con due reazioni di grado 3 che hanno portato all'interruzione definitiva di avelumab.

Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale

Una nefrite immuno-correlata si è manifestata nello 0,1% dei pazienti (1/1.738) trattati con avelumab e ha portato all'interruzione definitiva di avelumab.

Immunogenicità

Dei 1.738 pazienti trattati con avelumab 10 mg/kg tramite infusione endovenosa ogni 2 settimane, 1.627 sono stati valutabili per gli anticorpi antifarmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) emergenti in seguito al trattamento e 96 (5,9%) sono risultati positivi. Per i pazienti positivi ad ADA potrebbe esserci un aumento del rischio per le reazioni correlate all'infusione (circa il 40% e il 25% per i pazienti ADA sempre positivi e per i pazienti ADA mai positivi, rispettivamente). Sulla base dei dati disponibili e della bassa incidenza di immunogenicità, l'impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia e sulla sicurezza è incerto mentre l'impatto sugli anticorpi neutralizzanti non è noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Tre pazienti hanno ricevuto dosi superiori del 5%-10% rispetto alla dose raccomandata di avelumab. I pazienti non hanno manifestato sintomi, non hanno avuto bisogno di alcun trattamento per il sovradosaggio e hanno proseguito la terapia con avelumab.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di reazioni avverse. Il trattamento è di tipo sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: **non ancora assegnato**.

Meccanismo d'azione

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano del tipo immunoglobulina G1 (IgG1) diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata (*programmed cell death*, PD) PD-L1. Avelumab si lega a PD-L1 (espresso dalle cellule tumorali e/o sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore) e ne impedisce l'interazione con i recettori PD-1 e B7.1 (situati sui linfociti T e sulle cellule che presentano l'antigene). In tal modo avelumab impedisce l'effetto soppressivo di PD-L1 sulle cellule T CD8⁺ citotossiche e ripristina la risposta antitumorale delle cellule T.

Inoltre, avelumab induce la lisi diretta delle cellule tumorali mediata dalle cellule *natural killer* (NK) attraverso la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma a cellule di Merkel (studio EMR100070-003)

L'efficacia e la sicurezza di avelumab sono state analizzate nello studio EMR100070-003, suddiviso in due parti. La parte A era uno studio multicentrico, a braccio singolo, condotto in pazienti con MCC metastatico confermato all'esame istologico, con progressione della malattia o dopo chemioterapia effettuata per metastasi distanti, con aspettativa di vita superiore a 3 mesi. La parte B comprendeva pazienti con MCC metastatico confermato all'esame istologico, naïve al trattamento con una terapia sistemica in presenza di metastasi.

Sono stati esclusi i pazienti con metastasi attive o pregresse del sistema nervoso centrale, malattia autoimmune attiva o pregressa, altre neoplasie maligne pregresse negli ultimi 5 anni, trapianto

d'organo, malattie che richiedono un'immunosoppressione terapeutica o infezione attiva da HIV, o epatite B o C.

I pazienti hanno ricevuto avelumab a dosi di 10 mg/kg ogni 2 settimane fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. I pazienti con progressione radiologica non associata a un peggioramento clinico significativo, definito come l'assenza di sintomi nuovi o di un peggioramento dei sintomi, nessun cambiamento del *performance status* per più di due settimane e nessuna necessità di una terapia di salvataggio, potevano proseguire il trattamento.

La valutazione della risposta tumorale è stata effettuata ogni 6 settimane da parte di un comitato indipendente di revisione degli esiti (*Independent Endpoint Review Committee, IERC*) in base ai criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1.

Per la parte A, la misura dell'esito principale di efficacia è stata la migliore risposta complessiva (*best overall response, BOR*) confermata; le misure dell'esito secondario di efficacia comprendevano la durata della risposta (*duration of response, DOR*) e la sopravvivenza senza progressione (*progression-free survival, PFS*).

Per la parte A, l'analisi di efficacia è stata condotta in tutti gli 88 pazienti dopo un follow-up minimo di 18 mesi. I pazienti hanno ricevuto un numero mediano di 7 dosi di avelumab (intervallo: da 1 dose a 61 dosi) e la durata mediana del trattamento è stata di 17 settimane (intervallo: da 2 settimane a 132 settimane).

Degli 88 pazienti, 65 (74%) erano di sesso maschile, l'età mediana era di 73 anni (intervallo da 33 anni a 88 anni), 81 pazienti (92%) erano caucasici e 49 pazienti (56%) e 39 pazienti (44%) avevano, rispettivamente, un *performance status* secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* di 0 e 1.

Complessivamente, 52 pazienti (59%) avevano già ricevuto 1 terapia antitumorale precedente per il MCC metastatico, 26 (30%) avevano ricevuto 2 terapie precedenti e 10 (11%) avevano ricevuto 3 o più terapie precedenti. Quarantasette pazienti (53%) presentavano metastasi viscerali.

La Tabella 3 riassume gli endpoint di efficacia nei pazienti trattati con avelumab alla dose raccomandata per lo studio EMR100070-003, parte A.

Tabella 3: Risposta ad avelumab 10 mg/kg ogni 2 settimane in pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte A)

Endpoint di efficacia (parte A) (secondo RECIST v1.1, IERC)	Risultati (N=88)
Percentuale di risposta obiettiva (<i>objective response rate, ORR</i>) Percentuale di risposta, CR+PR* n (%) (IC 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Miglior risposta complessiva (BOR) confermata Risposta completa (<i>complete response, CR</i>)* n (%) Risposta parziale (<i>partial response, PR</i>)* n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Durata della risposta (DOR)^a Mediana, mesi (IC 95%) Minimo, massimo ≥6 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥12 mesi in base a K-M, (IC 95%)	NR (18, non stimabile) 2,8; 24,9+ 93% (75; 98) 71% (51; 85)
Sopravvivenza senza progressione (PFS) PFS mediana, mesi (IC 95%) Percentuale di PFS a 6 mesi in base a K-M, (IC 95%) Percentuale di PFS a 12 mesi in base a K-M, (IC 95%)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39)

IC: intervallo di confidenza; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: comitato indipendente di revisione degli esiti; K-M: Kaplan-Meier; NR: non raggiunto; +indica un valore censurato

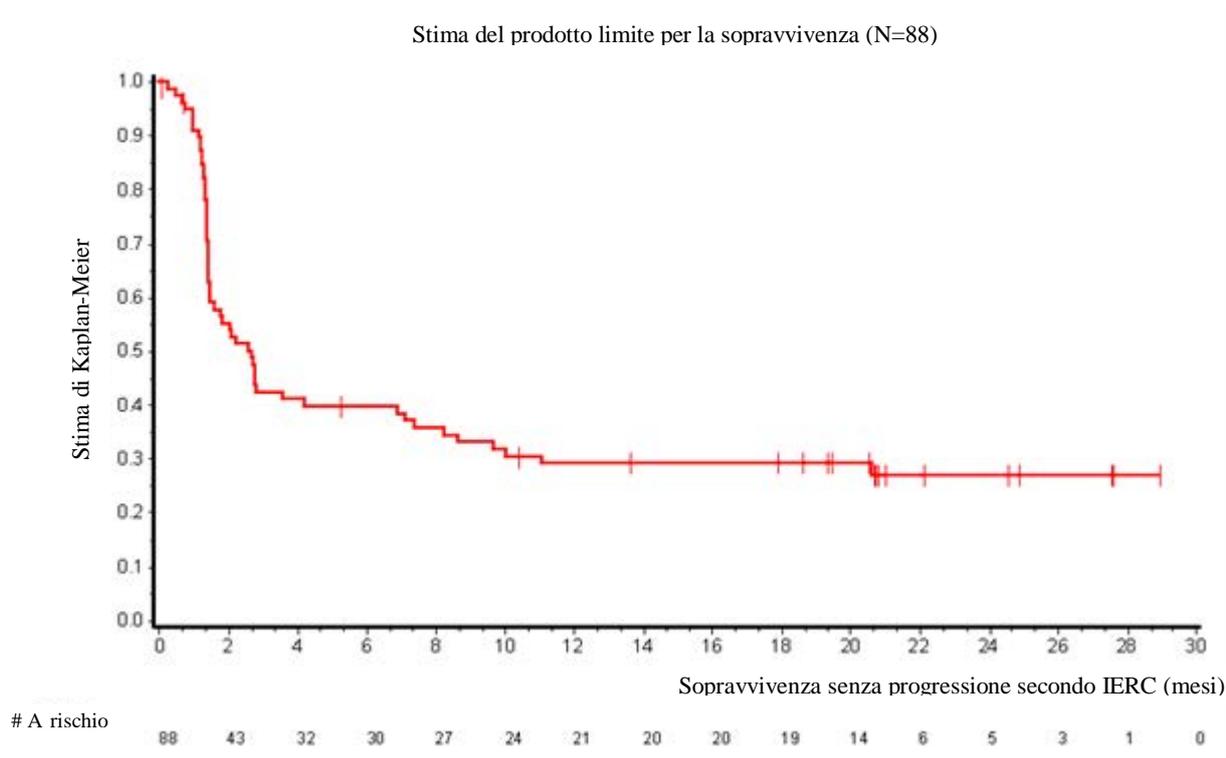
* CR o PR confermata in occasione di una valutazione successiva del tumore

^aIn base al numero di soggetti con risposta confermata (CR o PR)

Il tempo mediano alla risposta è stato di 6 settimane (intervallo: da 6 settimane a 36 settimane) dopo la prima dose di avelumab. Ventidue pazienti su 29 (76%) che presentavano una risposta hanno risposto entro 7 settimane dopo la prima dose di avelumab.

La curva di Kaplan-Meier della PFS degli 88 pazienti (parte A) con MCC metastatico è riportata nella Figura 1.

Figura 1: Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza senza progressione (PFS) secondo RECIST v1.1, IERC (parte A)



I campioni tumorali sono stati analizzati per l'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali e per il poliomavirus delle cellule di Merkel (*Merkel cell polyomavirus*, MCV) con un test immunohistochimico (*immunohistochemistry*, IHC) sperimentale. La Tabella 4 riassume l'espressione di PD-L1 e lo status di MCV dei pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte A).

Tabella 4: Percentuali di risposta obiettiva in base all'espressione di PD-L1 e allo status di MCV in pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte A)

	Avelumab ORR (IC 95%)
Espressione di PD-L1 al cut-off dell'1%	N=74 ^a
Positivo (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negativo (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
Espressione di PD-L1 al cut-off del 5%	N=74 ^a
Positivo (n=19)	57,9% (33,5; 79,7)
Negativo (n=55)	23,6% (13,2; 37,0)
Status tumorale IHC-MCV	N=77 ^b
Positivo (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negativo (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: immunohistochimica; MCV: poliomavirus delle cellule di Merkel; ORR: percentuale di risposta obiettiva (*objective response rate*)

^a In base ai dati dei pazienti valutabili per PD-L1

^b In base ai dati dei pazienti valutabili per MCV tramite immunohistochimica (IHC)

L'utilità clinica di PD-L1 come biomarcatore predittivo nel MCC non è stata stabilita.

Per la parte B, la misura dell'esito principale di efficacia è stata la risposta duratura, definita come risposta obiettiva (risposta completa (CR) o risposta parziale (PR)) con durata di almeno 6 mesi; le misure dell'esito secondario comprendevano BOR, DOR, PFS e sopravvivenza globale (*overall survival*, OS).

Per la parte B, un'analisi preliminare di efficacia è stata condotta con 39 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose. Di questi, 30 (77%) erano di sesso maschile, l'età mediana era di 75 anni (intervallo: da 47 anni a 88 anni), 33 pazienti (85%) erano caucasici e 31 pazienti (79%) e 8 pazienti (21%) avevano, rispettivamente, un *performance status* (ECOG) di 0 e 1. Ventinove pazienti avevano almeno 13 settimane di follow-up al momento del cut-off dei dati.

La Tabella 5 riassume gli endpoint di efficacia nei pazienti che ricevevano avelumab alla dose raccomandata nello studio EMR100070-003, parte B.

Tabella 5: Risposta ad avelumab 10 mg/kg ogni 2 settimane in pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte B)

Endpoint di efficacia (parte B) (secondo RECIST v1.1, IERC)	Risultati
Percentuale di risposta obiettiva (ORR) Percentuale di risposta, CR+PR* n (%) (IC 95%)	(N=29) 18 (62,1%) (42,3; 79,3)
Miglior risposta complessiva (BOR) confermata Risposta completa (CR)* n (%) Risposta parziale (PR)* n (%)	(N=29) 4 (13,8%) 14 (48,3%)
Durata della risposta (DOR)^a Mediana, mesi (IC 95%) Minimo, massimo ≥3 mesi in base a K-M, (IC 95%)	(N=29) NR (4,0; non stimabile) 1,2+; 8,3+ 93% (61; 99)
Sopravvivenza senza progressione (PFS) PFS mediana, mesi (IC 95%) Percentuale di PFS a 3 mesi in base a K-M, (IC 95%)	(N=39) 9,1 (1,9; non stimabile) 67% (48; 80)

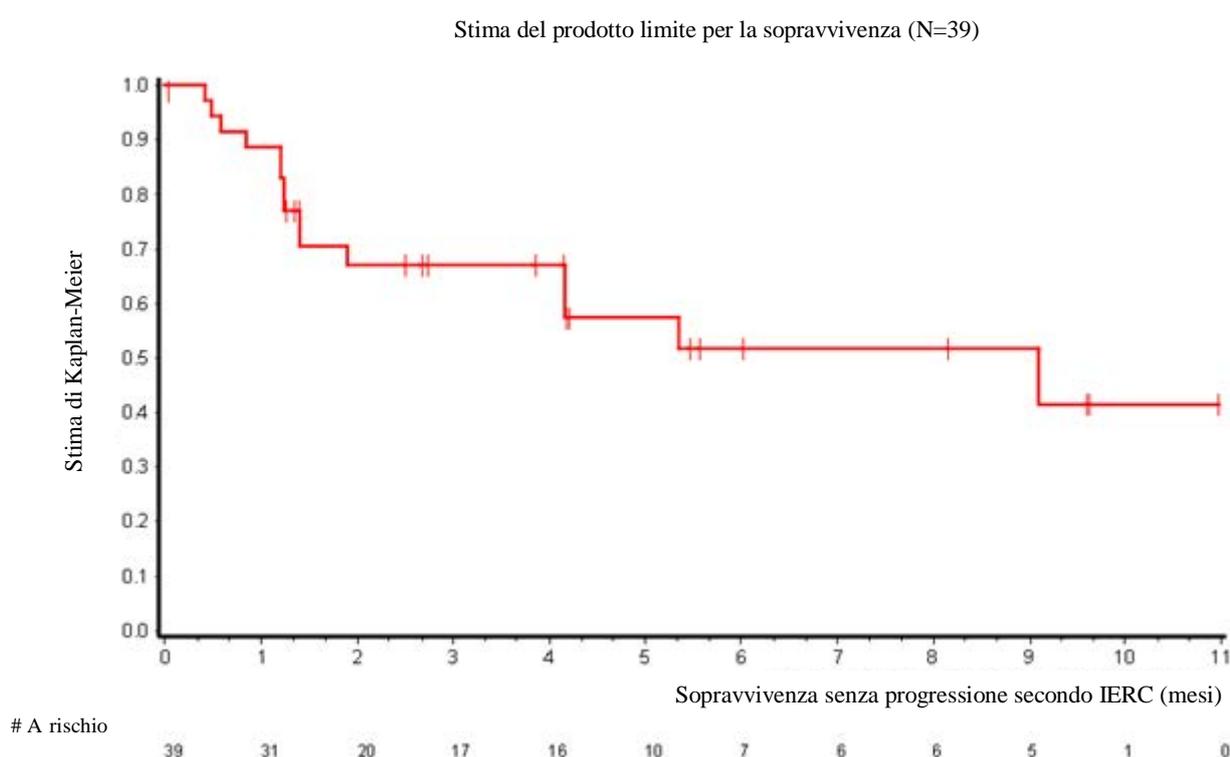
IC: intervallo di confidenza; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: comitato indipendente di revisione degli esiti; K-M: Kaplan-Meier; NR: non raggiunto; +indica un valore censurato

* CR o PR confermata in occasione di una valutazione successiva del tumore

^a In base al numero di soggetti con risposta confermata (CR o PR)

La Figura 2 riporta la curva di Kaplan-Meier della PFS per i 39 pazienti arruolati nella parte B che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco dello studio prima del cut-off dei dati per l'analisi preliminare.

Figura 2: Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza senza progressione (PFS) secondo RECIST v1.1, IERC (parte B)



Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Bavencio in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

Approvazione condizionale

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Si ritiene che avelumab si distribuisca nella circolazione sistemica e in misura minore nello spazio extracellulare. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è stato di 4,72 L.

In linea con una distribuzione extravascolare limitata, il volume di distribuzione di avelumab allo stato stazionario è basso. Come previsto per un anticorpo, avelumab non si lega in modo specifico alle proteine plasmatiche.

Eliminazione

In base a un’analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 1.629 pazienti, il valore della clearance sistemica totale (CL) è di 0,59 L/die. Nell’analisi supplementare, la CL di avelumab diminuiva nel tempo: la riduzione massima media più alta (% di coefficiente di variazione [CV%]) dal valore basale con diversi tipi di tumore è stata del 32,1% circa (CV 36,2%).

Le concentrazioni di avelumab allo stato stazionario sono state raggiunte dopo circa 4-6 settimane (da 2 a 3 cicli) di somministrazioni ripetute di 10 mg/kg ogni 2 settimane e l’accumulo sistemico è stato di circa 1,25 volte.

L'emivita terminale ($t_{1/2}$) alla dose raccomandata è di 6,1 giorni in base all'analisi farmacocinetica di popolazione.

Linearità/Non linearità

L'esposizione ad avelumab aumentava in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dose compreso tra 10 mg/kg e 20 mg/kg ogni 2 settimane.

Popolazioni particolari

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze nella clearance sistemica totale di avelumab in base all'età, al sesso, alla razza, allo stato di PD-L1, alla carica tumorale, all'insufficienza renale e all'insufficienza epatica lieve o moderata.

La clearance sistemica totale aumenta con il peso corporeo. L'esposizione allo stato stazionario era pressoché uniforme in un ampio intervallo di peso corporeo (da 30 a 204 kg) per le dosi normalizzate in base al peso corporeo.

Insufficienza renale

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di avelumab tra pazienti con insufficienza renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) da 60 a 89 mL/min, clearance della creatinina secondo Cockcroft-Gault (CrCL); n=623), moderata (GFR da 30 a 59 mL/min, n=320) e pazienti con funzione renale normale (GFR \geq 90 mL/min, n=671).

Avelumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale severa (GFR da 15 a 29 mL/min).

Insufficienza epatica

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di avelumab tra pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina \leq LSN e AST $>$ LSN o bilirubina compresa tra 1 e 1,5 volte il LSN, n=217) e pazienti con funzione epatica normale (bilirubina e AST \leq LSN, n=1.388) in un'analisi farmacocinetica di popolazione. L'insufficienza epatica è stata definita in base ai criteri del *National Cancer Institute* (NCI) per la disfunzione epatica.

Avelumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina compresa tra 1,5 e 3 volte il LSN) o severa (bilirubina $>$ 3 volte il LSN).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute in scimmie *Cynomolgus* che ricevevano dosi endovenose di 20, 60 o 140 mg/kg una volta alla settimana per 1 mese e 3 mesi, seguite da un periodo di riposo di 2 mesi dopo il periodo di somministrazione di 3 mesi. Nel cervello e nel midollo spinale delle scimmie trattate con avelumab a dosi \geq 20 mg/kg per 3 mesi sono stati osservati agglomerati perivascolari di cellule mononucleate. Benché non sia stata osservata alcuna correlazione dose-risposta evidente, non può essere escluso che questo riscontro sia correlato al trattamento con avelumab.

Con avelumab non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali. Si ritiene che la via PD-1/PD-L1 partecipi al mantenimento della tolleranza nei confronti del feto nell'intera gravidanza. In modelli murini di gravidanza, il blocco della trasmissione dei segnali mediati da PD-L1 ha determinato la perdita della tolleranza al feto e un aumento delle perdite fetali. Questi risultati indicano che esiste un rischio potenziale che la somministrazione di avelumab durante la gravidanza possa arrecare danni al feto, compreso un aumento della percentuale di aborti o nati morti.

Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale cancerogeno o la genotossicità di avelumab.

Con avelumab non sono stati effettuati studi sulla fertilità. Negli studi tossicologici a dosi ripetute di 1 mese e 3 mesi nella scimmia non sono stati riscontrati effetti evidenti sugli organi riproduttivi femminili. Molte scimmie di sesso maschile utilizzate in questi studi erano sessualmente immature e pertanto non possono essere tratte conclusioni esplicite sugli effetti sugli organi riproduttivi maschili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido acetico glaciale
Polisorbato 20
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso
2 anni

Dopo l'apertura

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere diluito e somministrato immediatamente dopo l'apertura.

Dopo la preparazione dell'infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a 20°C-25°C in ambiente illuminato. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione diluita deve essere somministrata immediatamente.

Se non viene usata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di concentrato in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo in gomma alobutilica e sigillo in alluminio chiuso con una capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Bavencio è compatibile con sacche per infusione in polietilene, polipropilene ed etilene vinil acetato, flaconi in vetro, set per infusione in polivinilcloruro e filtri in linea con membrane in polietersulfone con pori di 0,2 micrometri.

La soluzione diluita non deve essere conservata per un periodo superiore a un totale di 24 ore in frigorifero (2°C-8°C) o a un massimo di 8 ore a temperatura ambiente (20°C-25°C). Se sono stati conservati in frigorifero, attendere che i flaconcini e/o le sacche endovenose raggiungano la temperatura ambiente prima dell'uso.

Istruzioni per l'uso

Adottare una tecnica asettica per la preparazione della soluzione per infusione.

- Il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle o alterazioni di colore. Bavencio è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Se la soluzione è torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle, il flaconcino deve essere eliminato.
- Usare una sacca per infusione di misura idonea (preferibilmente da 250 mL) contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%). Prelevare il volume necessario di Bavencio dal flaconcino o dai flaconcini e trasferirlo nella sacca per infusione. I flaconcini parzialmente usati o vuoti devono essere eliminati.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca, per evitare la formazione di schiuma o forze di taglio eccessive nella soluzione.
- Ispezionare la soluzione per verificare che sia limpida, incolore e priva di particelle visibili. La soluzione diluita deve essere usata immediatamente dopo la preparazione.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea endovenosa. Somministrare la soluzione per infusione utilizzando un filtro in linea o un filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a basso legame proteico, da 0,2 micrometri, come descritto nel paragrafo 4.2.

Dopo la somministrazione di Bavencio, la linea d'infusione deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%).

Non congelare né agitare la soluzione diluita.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1214/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Bavencio in ciascun Stato Membro (SM), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e tutti gli altri aspetti del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il programma educativo si prefigge di aumentare la consapevolezza e fornire informazioni sui segni e sintomi di alcuni importanti rischi identificati di avelumab, tra cui polmonite immuno-correlata, epatite, colite, disturbi della tiroide, insufficienza surrenalica, diabete mellito di tipo 1, nefrite e disfunzione renale, miocardite, miosite, ipopituitarismo, uveite, sindrome di Guillain-Barre e reazioni correlate all'infusione, e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione deve accertarsi che in ciascun SM in cui Bavencio è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti che, rispettivamente, prescriveranno e utilizzeranno Bavencio, abbiano accesso al seguente pacchetto educativo o che questo venga loro fornito:

- Brochure con "Domande e Risposte" per gli operatori sanitari
- Brochure informativa per il paziente
- Scheda di allerta per il paziente

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- La Brochure con "Domande e Risposte" per gli operatori sanitari.

La Brochure con "Domande e Risposte" per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni rilevanti (ad es., gravità, severità, frequenza, tempo all'insorgenza, reversibilità se applicabile) dei seguenti problemi di sicurezza associati all'uso di Bavencio:
 - Polmonite immuno-correlata
 - Epatite immuno-correlata
 - Colite immuno-correlata
 - Endocrinopatie immuno-correlate (diabete mellito, disturbi della tiroide, insufficienza surrenalica)
 - Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale
 - Altre reazioni avverse immuno-correlate, tra cui miocardite, miosite, ipopituitarismo, uveite e sindrome di Guillain-Barre
 - Reazioni correlate all'infusione
- Descrizione dei segni e dei sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate.
- Dettagli su come ridurre al minimo i problemi di sicurezza attraverso il monitoraggio e la gestione adeguati.
- Promemoria relativo alla distribuzione della Brochure informativa per il paziente assieme alla Scheda di allerta a tutti i pazienti che ricevono il trattamento con Bavencio e relativo al fatto di informare i pazienti di portare la Scheda di allerta sempre con sé e di mostrarla a qualsiasi operatore sanitario che potrebbe trattarli.
- Promemoria relativo alla formazione dei pazienti/degli assistenti riguardo ai sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate e alla necessità di segnalarle immediatamente al medico.

Il materiale educativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo
- La Brochure informativa per il paziente
- La Scheda di allerta per il paziente

La Brochure informativa per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Breve introduzione allo strumento e suo scopo
- Breve introduzione al trattamento con Bavencio

- Raccomandazione di consultare il foglio illustrativo
- Informazioni circa il fatto che avelumab può causare effetti indesiderati gravi durante o dopo il trattamento, che devono essere trattati immediatamente e un avviso sull'importanza di essere consapevoli dei segni e dei sintomi mentre si assume il trattamento con avelumab
- Promemoria circa l'importanza di consultare il medico prima di qualunque variazione in termini di trattamento o in caso di effetti indesiderati

La Scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Breve introduzione su avelumab (indicazione e scopo di questo strumento)
- Descrizione dei segni e dei sintomi principali dei seguenti problema di sicurezza e un promemoria relativo all'importanza di segnalare immediatamente al proprio medico l'eventuale comparsa, persistenza o peggioramento dei sintomi:
 - Polmonite immuno-correlata
 - Epatite immuno-correlata
 - Colite immuno-correlata
 - Endocrinopatie immuno-correlate (diabete mellito, disturbi della tiroide, insufficienza surrenalica)
 - Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale
 - Altre reazioni avverse immuno-correlate, tra cui miocardite, miosite, ipopituitarismo, uveite e sindrome di Guillain-Barre
 - Reazioni correlate all'infusione
- Avviso per i pazienti sull'importanza di consultare immediatamente il proprio medico nel caso in cui si sviluppi qualunque segno o sintomo elencato e sull'importanza di non tentare di curarsi da soli.
- Promemoria in merito al portare la Scheda di allerta per il paziente sempre con sé e di esibirla a tutti gli operatori sanitari che potrebbero trattarli.
- Nella Scheda deve inoltre essere suggerito di inserire i recapiti del medico e di includere un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, riguardo al fatto che il paziente sta utilizzando Bavencio.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia per i pazienti trattati, naïve alla chemioterapia, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio EMR100070-003 - Parte B.	30 gennaio 2020

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bavencio 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
avelumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di avelumab.
Un flaconcino da 10 mL contiene 200 mg di avelumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

200 mg/10 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Esclusivamente monouso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1214/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bavencio 20 mg/mL concentrato sterile
avelumab
e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg/10 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Bavencio 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione avelumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Bavencio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bavencio
3. Come usare Bavencio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bavencio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Bavencio e a cosa serve

Bavencio contiene il principio attivo avelumab, un anticorpo monoclonale (un particolare tipo di proteina) che si lega a un bersaglio specifico dell'organismo denominato ligando del recettore di morte cellulare programmata (PD-L1).

Bavencio è usato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (MCC), **un tumore raro della pelle**, quando questo è in fase metastatica (quando il tumore si è diffuso in altri organi).

L'interazione PD-L1 permette al tumore di proteggersi dal sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo). Bavencio inattiva PD-L1 presente sulla superficie delle cellule del MCC e blocca questo effetto protettivo; ciò consente al sistema immunitario a combattere il tumore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bavencio

Non usi Bavencio

se è allergico ad avelumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Analisi del sangue e controllo del peso:

Il medico controllerà le sue condizioni di salute generali prima e durante il trattamento con Bavencio. Durante il trattamento verranno effettuate analisi del sangue e il medico controllerà il suo peso prima e durante il trattamento.

Si rivolga al medico prima di ricevere Bavencio:

Il medicinale può provocare i seguenti effetti indesiderati (vedere paragrafo 4). Notare che talvolta questi sintomi si manifestano con ritardo e possono presentarsi dopo l'ultima dose. Se uno qualsiasi di questi sintomi la riguarda, **si rivolga urgentemente a un medico:**

- reazioni correlate all'infusione;
- problemi dovuti a un'infezione dei polmoni (polmonite);
- infiammazione del fegato (epatite);
- infiammazione dell'intestino (colite), diarrea (feci liquide, sciolte o molli) o aumento dei movimenti intestinali;
- problemi alle ghiandole ormonali (tiroide, surreni e ipofisi) che possono comprometterne il funzionamento;
- diabete di tipo 1, comprendente la presenza nel sangue di acidi prodotti dal diabete (chetoacidosi diabetica);
- problemi ai reni;
- infiammazione ai muscoli (miosite);
- infiammazione del cuore (miocardite).

Se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi mentre prende Bavencio, **non** cerchi di trattarlo da solo con altri medicinali. Il medico potrebbe:

- darle altri medicinali per prevenire complicanze e ridurre i sintomi,
- ritardare la dose successiva di Bavencio,
- o interrompere definitivamente il trattamento con Bavencio.

Consulti il medico o l'infermiere prima di ricevere Bavencio se:

- ha una malattia autoimmune (una malattia in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS);
- ha o ha avuto un'infezione virale cronica del fegato, come l'epatite B (HBV) o l'epatite C (HCV);
- riceve medicinali che sopprimono il sistema immunitario;
- ha ricevuto un trapianto d'organo.

Bambini e adolescenti

Bavencio non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Bavencio

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

Bavencio può danneggiare il feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non deve usare Bavencio se è in gravidanza, a meno che il medico non lo raccomandi in modo specifico.

Se lei è una donna in età fertile, deve usare contraccettivi efficaci durante il trattamento con Bavencio e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Allattamento

Se sta allattando con latte materno, informi il medico.

Non allatti con latte materno finché riceve Bavencio e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Non è noto se Bavencio passi nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se non si sente sufficientemente bene, **non** guidi e non utilizzi macchinari dopo che le è stato somministrato Bavencio. La stanchezza è un effetto indesiderato molto comune di Bavencio, che può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Bavencio ha un basso contenuto di sodio

Bavencio contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose e quindi è praticamente senza sodio.

3. Come usare Bavencio

Bavencio le sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto la supervisione di un medico esperto.

Quanto Bavencio le sarà somministrato

La quantità di Bavencio che le sarà somministrata si baserà sul suo peso corporeo. La dose raccomandata è 10 mg di avelumab per chilogrammo di peso corporeo.

A seconda della dose, la quantità corretta di Bavencio verrà aggiunta prima dell'uso a una sacca per infusione contenente una soluzione di cloruro di sodio. Per ottenere la dose richiesta, può essere necessario più di un flaconcino di Bavencio.

Come le sarà somministrato Bavencio

Bavencio le sarà somministrato sotto forma di infusione (flebo) in una vena (via endovenosa) nell'arco di 1 ora, ogni 2 settimane. Il medico stabilirà il numero di somministrazioni di cui ha bisogno.

Prima della somministrazione di Bavencio

Almeno per quanto riguarda le prime 4 somministrazioni, le verrà dato paracetamolo e un antistaminico prima del trattamento con Bavencio per prevenire possibili effetti indesiderati del trattamento correlati all'infusione. A seconda di come il suo organismo risponde al trattamento, il medico potrebbe decidere di continuare a somministrarle questi medicinali prima di tutti i trattamenti con Bavencio.

Se salta una dose di Bavencio

È molto importante presentarsi a tutti gli appuntamenti per la somministrazione di Bavencio. Se salta un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Bavencio

Non interrompa il trattamento con Bavencio senza averne discusso con il medico. Se interrompe il trattamento, l'effetto del medicinale può cessare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni effetti indesiderati possono manifestarsi anche settimane o mesi dopo l'ultima dose.

Bavencio agisce sul sistema immunitario e può causare infiammazioni in alcune parti del corpo (vedere paragrafo 2). L'infiammazione può causare danni gravi all'organismo e alcune condizioni infiammatorie possono portare alla morte e richiedono un trattamento o la sospensione di Bavencio.

Si rivolga urgentemente a un medico in caso di infiammazione in una qualsiasi parte del corpo o se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi, o se peggiorano.

- Segni di reazioni correlate all'infusione come **respiro corto o respiro sibilante, brividi o tremore, eruzione cutanea con bolle, vampate di calore, bassa pressione sanguigna** (capogiro, affaticamento, nausea), **febbre, mal di schiena e dolore addominale**. Questi effetti sono molto comuni.
- Segni di infiammazione dei polmoni (polmonite) come **difficoltà a respirare o tosse**. Questi effetti sono comuni.
- Segni di infiammazione del fegato (epatite) come **colorazione giallastra della pelle** (ittero) o del **bianco degli occhi, nausea o vomito intenso, dolore alla parte destra dell'addome, sonnolenza, urine scure** (colore del tè), **maggiore predisposizione a sanguinamenti o a lividi, minore appetito del solito, stanchezza o risultati anomali nei test della funzione epatica**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione dell'intestino (colite) come **diarrea o più movimenti intestinali del solito, sangue nelle feci o feci scure, simili al catrame, appiccicose o dolore addominale intenso o sensibilità eccessiva**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione delle ghiandole ormonali (tiroide, surreni e ipofisi) come **estrema stanchezza, battito cardiaco accelerato, aumento della sudorazione, alterazioni dell'umore o del comportamento** come irritabilità o smemoratezza, **sensazione di freddo, pressione sanguigna molto bassa** (svenimento, capogiro, affaticamento, nausea), **variazioni di peso o mal di testa**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di diabete di tipo 1 come **sensazione di fame o sete maggiore del solito, necessità di urinare più frequentemente, perdita di peso e sensazione di stanchezza**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione dei reni possono comprendere **alterazioni nei test della funzione renale, ridotta produzione di urine, sangue nelle urine o gonfiore alle caviglie**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione dei muscoli (miosite) come **dolore o debolezza muscolare**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione del cuore (miocardite) come **difficoltà a respirare, capogiro o svenimento, febbre, dolore al torace e sensazione di costrizione al torace o sintomi simil-influenzali**. Questi effetti sono rari.

Non cerchi di trattare i sintomi da solo con altri medicinali.

Altri effetti indesiderati

Negli studi clinici condotti con avelumab sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Riduzione del numero di globuli rossi
- Nausea, diarrea, stitichezza, vomito
- Dolore all'addome, mal di schiena, dolore alle articolazioni
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Febbre
- Gonfiore alle braccia, ai piedi o alle gambe
- Perdita di peso, appetito ridotto

Alcuni effetti indesiderati possono essere privi di sintomi e riscontrabili solo tramite analisi del sangue.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Riduzione del numero dei globuli bianchi
- Attività ridotta della ghiandola tiroide
- Aumento o riduzione della pressione sanguigna
- Sensazione di freddo
- Secchezza alla bocca
- Eruzione cutanea, prurito

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue
- Attività aumentata della ghiandola tiroide
- Arrossamento alla pelle
- Dolore addominale
- Chiazze arrossate, pruriginose e squamose sulla pelle
- Infezione del sangue (sepsi)
- Ridotta secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali
- Attività ridotta della ghiandola ipofisaria
- Infiammazione dell'occhio
- Aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- Diabete di tipo 1
- Sindrome di Guillain-Barré (una malattia del sistema immunitario che provoca un'inflammatione ai nervi e può causare dolore, intorpidimento, debolezza muscolare e difficoltà a camminare).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bavencio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo EXP/Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare i residui non utilizzati del concentrato o della soluzione per infusione diluita per un uso futuro.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bavencio

Il principio attivo è avelumab.

Un flaconcino da 10 mL contiene 200 mg di avelumab. Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di avelumab.

Gli altri componenti sono mannitolo, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 “Bavencio ha un basso contenuto di sodio”).

Descrizione dell’aspetto di Bavencio e contenuto della confezione

Bavencio è un concentrato limpido, da incolore a giallo chiaro per soluzione per infusione (concentrato sterile).

La confezione contiene 1 flaconcino di vetro per scatola.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Regno Unito

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l’uso

Preparazione e somministrazione

Adottare una tecnica asettica per la preparazione della soluzione per infusione.

- Il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle o alterazioni di colore. Bavencio è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Se la soluzione è torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle, il flaconcino deve essere eliminato.
- Usare una sacca per infusione di misura idonea (preferibilmente da 250 mL) contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%). Prelevare il volume necessario di Bavencio dal flaconcino o dai flaconcini e trasferirlo nella sacca per infusione. I flaconcini parzialmente usati o vuoti devono essere eliminati.

- Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca, per evitare la formazione di schiuma o forze di taglio eccessive nella soluzione.
- Ispezionare la soluzione per verificare che sia limpida, incolore e priva di particelle visibili. La soluzione diluita deve essere usata immediatamente dopo la preparazione.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea endovenosa. Somministrare l'infusione utilizzando un filtro in linea o un filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a basso legame proteico, da 0,2 micrometri.

Dopo la somministrazione di Bavencio, la linea d'infusione deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).