

BAVENCIO + INLYTA
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg.
Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg.

Avelumab este un anticorp monoclonal IgG1 uman care țintește proteina ligand PD-L1 de pe suprafața celulei imunomodulatoare și este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. pH-ul soluției se situează în intervalul 5,0-5,6, iar osmolalitatea este cuprinsă între 270 și 330 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM).

Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic care nu manifestă progresie după chimioterapia pe bază de platină.

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea cancerului.

Doze

Doza recomandată de Bavencio în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Bavencio trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Doza recomandată de Bavencio în asociere cu axitinib este de 800 mg, administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte de administrarea primelor 4 perfuzii cu Bavencio. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nicio reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual; vezi Tabelul 1.

La pct. 4.4 sunt prezentate recomandări detaliate privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse mediate imun.

Tabelul 1: Recomandări pentru amânarea sau întreruperea administrării Bavencio

Reacția adversă asociată tratamentului	Severitate*	Modificarea tratamentului
Reacții asociate perfuziei	Reacție de gradul 1 asociată perfuziei	Se reduce viteza perfuziei cu 50%
	Reacție de gradul 2 asociată perfuziei	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1; se reia perfuzia cu o viteză redusă cu 50%
	Reacție de gradul 3 sau gradul 4 asociată perfuziei	Se întrerupe definitiv administrarea
Pneumonită	Pneumonită de gradul 2	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Pneumonită de gradul 3 sau gradul 4 sau pneumonită de gradul 2 recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea
Hepatită Pentru Bavencio în asociere cu axitinib, a se vedea mai jos	Valori serice ale aspartat-aminotransferazei (AST) sau ale alanin-aminotransferazei (ALT) care depășesc de 3 ori până la 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoare a bilirubinei totale care depășește de 1,5 ori până la 3 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Valori serice ale AST sau ALT care depășesc de 5 ori LSVN sau valori ale bilirubinei totale care depășesc de 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv administrarea
Colită	Colită sau diaree de gradul 2 sau gradul 3	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Colită sau diaree de gradul 4 sau colită de gradul 3 recurentă	Se întrerupe definitiv administrarea

Reacția adversă asociată tratamentului	Severitate*	Modificarea tratamentului
Pancreatită	Pancreatită suspectată	Se amână administrarea
	Pancreatită confirmată	Se întrerupe definitiv administrarea
Miocardită	Miocardită suspectată	Se amână administrarea
	Miocardită confirmată	Se întrerupe definitiv administrarea
Patologii endocrine (hipotiroidie, hipertiroidie, insuficiență suprarenaliană, hiperglicemie)	Patologii endocrine de gradul 3 sau gradul 4	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
Nefrită și disfuncție renală	Valoare a creatininei serice care depășește de 1,5 ori până la 6 ori LSVN	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Valoare a creatininei serice care depășește de 6 ori LSVN	Se întrerupe definitiv administrarea
Reacții cutanate	Erupție cutanată tranzitorie de gradul 3	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Erupție cutanată tranzitorie de gradul 4 sau de gradul 3 recurentă sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)	Se întrerupe definitiv administrarea
Alte reacții adverse mediate imun (inclusiv miozită, hipopituitarism, uveită, miastenia gravis, sindrom miastenic, sindrom Guillain-Barré)	Pentru oricare dintre următoarele: Semne sau simptome clinice de gradul 2 sau gradul 3 ale unei reacții adverse asociate mediate imun nemenționate mai sus.	Se amână administrarea până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1
	Pentru oricare dintre următoarele: - Reacție adversă cu risc letal sau de gradul 4 (excluzând patologiile endocrine controlate prin terapie de substituție hormonală) - Reacție adversă mediată imun, de gradul 3, recurentă - Necesitatea administrării a 10 mg pe zi sau a unei doze mai mari de prednison sau echivalent, timp de mai mult de 12 săptămâni - Reacții adverse mediate imun, de gradul 2 sau de gradul 3, persistente, care durează timp de 12 săptămâni sau mai mult	Se întrerupe definitiv administrarea

* Toxicitatea a fost clasificată pe grade conform Criteriilor comune de terminologie pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru Cancer din Statele Unite ale Americii, versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI-CTCAE v4.03)

Modificări ale tratamentului când Bavencio se utilizează în asociere cu axitinib

Dacă valoarea ALT sau AST este ≥ 3 ori față de LSVN, însă < 5 ori față de LSVN sau valoarea bilirubinemiei totale $\geq 1,5$ ori față de LSVN, însă < 3 ori față de LSVN, administrarea atât a Bavencio, cât și a axitinibului trebuie amânată, până când aceste reacții adverse revin la gradul 0-1. Dacă sunt persistente (mai mult de 5 zile), trebuie avut în vedere tratamentul cu corticosteroizi, cu prednison sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei. Trebuie avută în vedere reluarea administrării Bavencio sau a axitinibului sau reluarea administrării atât a Bavencio, cât și a axitinibului după

recuperare. Trebuie avută în vedere reducerea dozei, în conformitate cu informațiile referitoare la medicament pentru axitinib, în cazul reluării administrării axitinibului.

Dacă valoarea ALT sau AST este ≥ 5 ori față de LSVN sau > 3 ori față de LSVN și concomitent valoarea bilirubinemiei totale este ≥ 2 ori față de LSVN sau valoarea bilirubinemiei totale este ≥ 3 ori față de LSVN, administrarea atât a Bavencio, cât și a axitinibului se întrerupe definitiv și trebuie avut în vedere tratamentul cu corticosteroizi.

Recomandări privind modificarea dozei pentru axitinib la utilizarea în asociere cu Bavencio
Atunci când Bavencio se administrează în asociere cu axitinib, vă rugăm să consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib, pentru modificările dozei recomandate pentru axitinib.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Bavencio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Bavencio este destinat numai administrării sub formă de perfuzie intravenoasă. Acesta nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau injecție în bolus.

Bavencio trebuie diluat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Se administrează în decurs de 60 de minute sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat.

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate perfuziei

La pacienții cărora li s-a administrat avelumab s-au raportat reacții asociate perfuziei, care pot fi severe (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de reacții asociate perfuziei, care includ febră cu valori mari, frisoane, eritem tegumentar, hipotensiune arterială, dispnee, stridor, dorsalgie, durere abdominală și urticarie.

În cazul reacțiilor de gradul 3 sau de gradul 4 asociate perfuziei, perfuzia trebuie oprită, iar administrarea avelumabului trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Pentru reacțiile de gradul 1 asociate perfuziei, viteza perfuziei trebuie redusă cu 50% pentru perfuzia curentă. Pentru pacienții cu reacții de gradul 2 asociate perfuziei, perfuzia trebuie întreruptă temporar, până ce reacția ajunge la gradul 1 sau se remite, iar apoi perfuzia va fi reluată cu o viteză a perfuziei cu 50% mai redusă (vezi pct. 4.2).

În cazul recurenței unei reacții de gradul 1 sau de gradul 2 asociate perfuziei, pacientului i se poate administra în continuare avelumab, în timp ce este atent monitorizat, după modificarea adecvată a vitezei perfuziei și administrarea de premedicație cu paracetamol și un antihistaminic (vezi pct. 4.2).

În cadrul studiilor clinice, 98,6% (433/439) dintre pacienții care au manifestat reacții asociate perfuziei au prezentat o primă reacție asociată perfuziei în timpul primelor 4 perfuzii, din care 2,7% (12/439) au fost de grad ≥ 3 . La ceilalți 1,4% (6/439) pacienți, reacțiile asociate perfuziei au apărut după primele 4 perfuzii și toate au fost de gradul 1 sau de gradul 2.

Reacții adverse mediate imun

Cele mai multe dintre reacțiile adverse mediate imun apărute la avelumab au fost reversibile și au putut fi abordate prin întreruperea temporară sau definitivă a administrării avelumabului, administrare de corticosteroizi și/sau tratament de susținere.

Pentru reacțiile adverse mediate imun suspectate trebuie efectuată o evaluare adecvată, pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de severitatea reacției adverse, trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrați corticosteroizi. Dacă se utilizează corticosteroizi pentru tratarea unei reacții adverse, trebuie inițiată o reducere treptată a dozei, pe o perioadă de cel puțin 1 lună, după ameliorare.

La pacienții la care reacțiile adverse mediate imun nu pot fi ținute sub control prin utilizarea de corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab a apărut pneumonită mediată imun. S-a raportat un caz letal la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât pneumonita mediată imun. Pneumonita suspectată trebuie confirmată imagistic.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției pneumonitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul pneumonitei mediate imun de gradul 3, gradul 4 sau al pneumonitei recurente mediate imun de gradul 2 (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab a apărut hepatită mediată imun. S-au raportat două cazuri letale la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât hepatita mediată imun.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției hepatitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul hepatitei mediate imun de gradul 3 sau gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

S-a raportat colită mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat avelumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită mediată imun și trebuie excluse alte cauze decât colita mediată imun. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției colitei mediate imun de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiune, și trebuie oprită definitiv în cazul colitei mediate imun de gradul 4 sau al colitei recurente mediate imun de gradul 3 (vezi pct. 4.2).

Pancreatită mediată imun

S-a raportat pancreatită mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat avelumab. S-au raportat două cazuri letale la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pancreatită mediată imun. La pacienții simptomatici trebuie efectuate consulturi de gastroenterologie și investigații de laborator (incluzând imagistică), pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Trebuie administrați corticosteroizi pentru pancreatita mediată imun (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid).

Administrarea avelumabului trebuie amânată în cazul în care se suspectează pancreatita mediată imun. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul confirmării pancreatitei mediate imun (vezi pct. 4.2).

Miocardită mediată imun

S-a raportat miocardită mediată imun la pacienții cărora li s-a administrat avelumab. S-au raportat două cazuri letale la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de miocardită mediată imun. La pacienții simptomatici trebuie efectuate consulturi de cardiologie și investigații de laborator, pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Trebuie administrați corticosteroizi pentru miocardita mediată imun (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid). Dacă nu apare o ameliorare în decurs de 24 ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, trebuie avută în vedere imunosupresia suplimentară (de exemplu cu micofenolat, infliximab, globulină antitimocitară).

Administrarea avelumabului trebuie amânată în cazul în care se suspectează miocardita mediată imun. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul confirmării miocarditei mediate imun (vezi pct. 4.2).

Patologii endocrine mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat avelumab s-au raportat tulburări tiroidiene mediate imun, insuficiență suprarenaliană mediată imun și diabet zaharat de tip 1 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor clinice și a simptomelor de patologii endocrine. Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției patologiilor endocrine de gradul 3 sau de gradul 4, până la remisiune (vezi pct. 4.2).

Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)

Pot apărea tulburări tiroidiene în orice moment în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic în timpul tratamentului și după cum este indicat, în funcție de evaluarea clinică), precum și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidia trebuie tratată cu terapie de substituție, iar hipertiroidia cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar.

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției tulburărilor tiroidiene de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenaliană

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenaliană în timpul tratamentului și după acesta. Trebuie administrați corticosteroizi (1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison administrat intravenos sau un echivalent oral) pentru insuficiența suprarenaliană de grad ≥ 3 , urmați de o reducere treptată a dozei până la atingerea unei doze ≤ 10 mg/zi.

Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției insuficienței suprarenaliene simptomatice de gradul 3 sau de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat de tip 1

Avelumabul poate provoca diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru diabetul zaharat de tip 1 trebuie inițiat tratamentul cu insulină. La pacienții cu hiperglicemie de grad ≥ 3 trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrate medicamente hipoglicemiante. Tratamentul cu avelumab trebuie reluat atunci când se obține controlul metabolic prin intermediul terapiei de substituție a insulinei.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

Avelumabul poate provoca nefrită mediată imun (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea unor valori serice crescute ale creatininei înaintea tratamentului și periodic în timpul acestuia. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1 mg/kg și zi până la 2 mg/kg și zi de prednison sau echivalent, urmată de o reducere treptată a dozei de corticosteroid) pentru nefrită de grad ≥ 2 . Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției nefritei de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiunea la un grad ≤ 1 și trebuie oprită definitiv în cazul nefritei de gradul 4.

Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienți s-au raportat alte reacții adverse mediate imun importante din punct de vedere clinic: miozită, hipopituitarism, uveită, miastenia gravis, sindrom miastenic și sindrom Guillain-Barré (vezi pct. 4.8).

Pentru reacțiile adverse mediate imun trebuie efectuată evaluarea adecvată pentru a se confirma etiologia sau a se exclude alte cauze. În funcție de severitatea reacției adverse, trebuie oprită administrarea avelumabului și trebuie administrați corticosteroizi. Administrarea avelumabului trebuie reluată atunci când reacția adversă mediată imun revine la gradul 1 sau mai mic în urma reducerii treptate a dozei de corticosteroid. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 3 care reapare și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 4 (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate (în asociere cu axitinib)

A apărut hepatotoxicitate la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, cu creșteri ale valorilor ALT și AST de grad 3 și grad 4, cu frecvență mai mare decât s-a anticipat, în comparație cu administrarea de avelumab în monoterapie (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent pentru depistarea modificărilor la nivelul funcției hepatice și a simptomelor, în comparație cu cazul în care se utilizează avelumab în monoterapie.

Administrarea avelumabului trebuie amânată în caz de hepatotoxicitate de gradul 2 până la remisiune și trebuie oprită definitiv în caz de hepatotoxicitate de gradul 3 sau de gradul 4. Trebuie avută în vedere administrarea de corticosteroizi pentru evenimentele de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC); boală autoimună activă sau în antecedente; antecedente de alte patologii maligne în intervalul anterior de 5 ani; transplant de organ; afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică sau infecție activă cu HIV sau cu hepatită B sau C.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu avelumab.

Avelumabul este metabolizat în principal pe căi catabolice, prin urmare nu se preconizează ca avelumabul să prezinte interacțiuni medicamentoase farmacocinetice cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea avelumabului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale. Cu toate acestea, s-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 la modelele murine de gestație perturbă toleranța pentru fetus și duce la o creștere a pierderii fetale (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului său de acțiune, ca administrarea avelumabului în timpul sarcinii să aibă efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând prezența unor rate crescute de avort sau copil născut mort.

Se cunoaște faptul că imunoglobulinele umane IgG1 traversează bariera placentară. Prin urmare, avelumabul are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul în curs de dezvoltare. Utilizarea avelumabului în timpul sarcinii nu este recomandată, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu avelumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se excretă în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Cu toate că nu s-au efectuat studii de evaluare a efectului avelumabului asupra fertilității, în cadrul studiilor de toxicitate după administrarea de doze repetate, cu durata de 1 lună și de 3 luni, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere ale femelelor de maimuță (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Avelumabul are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-a raportat fatigabilitate în urma administrării de avelumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să manifeste prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, până când sunt siguri că avelumabul nu are efecte adverse în cazul acestor activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Avelumabul este asociat cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile severe, s-au remis în urma inițierii de tratament medical adecvat sau a opririi administrării avelumabului (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos).

Cele mai frecvente reacții adverse la avelumab au fost fatigabilitatea (30,0%), greața (23,6%), diareea (18,5%), constipația (18,1%), scăderea apetitului alimentar (17,6%), reacțiile asociate perfuziei (15,9%), vărsăturile (15,6%) și scăderea ponderală (14,5%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad ≥ 3 au fost anemia (5,6%), hipertensiunea arterială (3,9%), hiponatremia (3,6%), dispneea (3,5%) și durerea abdominală (2,6%). Reacțiile adverse grave au fost reprezentate de reacții adverse mediate imun și reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Siguranța avelumabului administrat în monoterapie a fost evaluată la 2082 pacienți cu tumori solide, incluzând CCM metastatic sau CU avansat local sau metastatic cărora li s-au administrat 10 mg/kg de avelumab o dată la 2 săptămâni în studii clinice (vezi Tabelul 2).

Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacțiile adverse la pacienții tratați cu avelumab în monoterapie

Frecvența	Reacțiile adverse
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Anemie
Frecvente	Limfopenie, trombocitopenie
Mai puțin frecvente	Eozinofilie [§]
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament
Rare	Reacție anafilactică, hipersensibilitate de tip I
Tulburări endocrine	
Frecvente	Hipotiroidie*, hipertiroidie*
Mai puțin frecvente	Insuficiență suprarenaliană*, tiroidită autoimună*, tiroidită*, hipotiroidie autoimună*
Rare	Insuficiență corticosuprarenaliană acută*, hipopituitarism*

Frecvența	Reacțiile adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Frecvente	Hiponatremie
Mai puțin frecvente	Hiperglicemie*
Rare	Diabet zaharat*, diabet zaharat de tip 1*
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, amețeală, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	Miastenia gravis†, sindrom miastenic†
Rare	Sindrom Guillain-Barré*, sindrom Miller Fisher*
Tulburări oculare	
Rare	Uveită*
Tulburări cardiace	
Rare	Miocardită*
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, eritem tegumentar
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Tuse, dispnee
Frecvente	Pneumonită*
Rare	Boală pulmonară interstițială*
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, diaree, constipație, vărsături, durere abdominală
Frecvente	Xerostomie
Mai puțin frecvente	Ileus, colită*
Rare	Pancreatită*, colită autoimună*, enterocolită*, pancreatită autoimună*, enterită*, proctită*
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Hepatită autoimună*
Rare	Insuficiență hepatică acută*, insuficiență hepatică*, hepatită*, hepatotoxicitate*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Prurit*, erupție cutanată tranzitorie*, xerodermie, erupție maculo-papuloasă*
Mai puțin frecvente	Eczemă, dermatită, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă*, psoriazis*, eritem*, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă*, erupție cutanată tranzitorie generalizată*, erupție cutanată tranzitorie maculară*, erupție cutanată tranzitorie papuloasă*
Rare	Eritem polimorf*, purpură*, vitiligo*, prurit generalizat*, dermatită exfoliativă*, pemfigoid*, dermatită psoriaziformă*, erupție la medicament*, lichen plan*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Dorsalgie, artralgie
Frecvente	Mialgie
Mai puțin frecvente	Miozită*, poliartrită reumatoidă*
Rare	Artrită*, poliartrită*, oligoartrită*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală*, nefrită*
Rare	Nefrită tubulo-interstițială*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră cu valori mari, edem periferic
Frecvente	Astenie, frisoane, boală pseudogripală
Rare	Sindrom de răspuns inflamator sistemic*

Frecvența	Reacțiile adverse
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Creștere ponderală
Frecvente	Creștere a valorii serice a creatininei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii gama-glutamilttransferazei, creștere a valorii amilazei
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei (ALT)*, creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei (AST)*, creștere a valorii serice a creatin-fosfokinazei*
Rare	Creștere a valorii serice a transaminazelor*, scădere a valorii tiroxinei libere*, creștere a valorii serice a hormonului de stimulare tiroidiană*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Foarte frecvente	Reacții asociate perfuziei

* Reacție adversă mediată imun pe baza evaluării medicale

† Reacții adverse apărute la un număr estimat de 4000 de pacienți expuși la monoterapia cu avelumab în urma analizei cumulative

§ Reacție observată numai în studiul EMR100070-003 (Partea B) după data limită de colectare a datelor pentru analiza cumulată, prin urmare frecvența este estimată

Carcinom renal

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța avelumabului în asociere cu axitinib a fost evaluată la 489 pacienți cu CR avansat, cărora li s-a administrat doza de avelumab de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni și axitinib în doză de 5 mg, pe cale orală, de două ori pe zi, în cadrul a două studii clinice.

La această grupă de pacienți, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost diareea (62,8%), hipertensiunea arterială (49,3%), fatigabilitatea (42,9%), greața (33,5%), disfonia (32,7%), scăderea apetitului alimentar (26,0%), hipotiroidia (25,2%), tusea (23,7%), cefaleea (21,3%), dispneea (20,9%) și artralgia (20,9%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate pentru 489 pacienți cu CR avansat tratați în două studii clinice cu avelumab în asociere cu axitinib sunt prezentate în Tabelul 3.

Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența de apariție. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacțiile adverse la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib în studiile clinice B9991002 și B9991003

Frecvența	Reacțiile adverse
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată pustuloasă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Anemie, trombocitopenie
Mai puțin frecvente	Limfopenie, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	Hipotiroidie
Frecvente	Hipertiroidie, insuficiență corticosuprarenaliană acută, tiroidită
Mai puțin frecvente	Tiroidită autoimună, hipofizită

Frecvența	Reacțiile adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Frecvente	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente	Diabet zaharat, diabet zaharat de tip 1
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee, amețeală
Frecvente	Neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	Miastenia gravis, sindrom miastenic
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Miocardită
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
Frecvente	Hipotensiune arterială, eritem tegumentar
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Disfonie, tuse, dispnee
Frecvente	Pneumonită
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree, greață, constipație, vărsături, durere abdominală
Frecvente	Xerostomie, colită
Mai puțin frecvente	Colită autoimună, pancreatită autoimună, enterocolită, ileus, pancreatită necrozantă
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Funcție hepatică anormală
Mai puțin frecvente	Hepatită, hepatotoxicitate, hepatită mediată imun, tulburare hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie maculo-papuloasă, prurit generalizat, dermatită acneiformă, eritem, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie papuloasă, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, dermatită, eczemă, erupție cutanată tranzitorie generalizată
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată indusă de medicament, eritem polimorf, psoriazis
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie, dorsalgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Leziune renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, frisoane, astenie, febră cu valori mari
Frecvente	Edem periferic, boală pseudogripală
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scădere ponderală, creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei (ALT), creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei (AST)
Frecvente	Creștere a valorii serice a creatininei, creștere a valorii amilazei, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii gama-glutamiltransferazei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorii serice a creatin-fosfokinazei, scădere a valorii serice a hormonului de stimulare tiroidiană, creștere a valorii serice a transaminazelor
Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor testelor funcționale hepatice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Foarte frecvente	Reacții asociate perfuziei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele pentru reacțiile adverse mediate imun pentru avelumab în monoterapie provin de la 2082 pacienți, incluzând 1650 pacienți din studiul de fază I EMR100070-001 conceput pentru

indicația de tumori solide, 88 pacienți din studiul EMR100070-003 în indicația CCM și 344 pacienți din studiul B9991001 în CU, iar pentru avelumab în asociere cu axitinib provin de la 489 pacienți din studiile B9991002 și B9991003 în indicația CR (vezi pct. 5.1).

Recomandările de abordare terapeutică a acestor reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 1,3% (28/2082) dintre pacienți a apărut pneumonită mediată imun. Între acești pacienți a existat 1 pacient (mai puțin de 0,1%) cu rezultat letal, 1 pacient (mai puțin de 0,1%) cu pneumonită mediată imun de gradul 4 și 6 pacienți (0,3%) cu pneumonită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul pneumonitei mediate imun a fost de 2,5 luni (interval: 3 zile până la 13,8 luni). Durata mediană a fost de 8,1 săptămâni (interval: 4 zile până la mai mult de 4,9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,4% (9/2082) dintre pacienți din cauza pneumonitei mediate imun. Toți cei 28 pacienți cu pneumonită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 21 pacienți (75%) din cei 28 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 9 zile (interval: 1 zi până la 2,3 luni). Pneumonita mediată imun s-a remis la 18 pacienți (64,3%) din cei 28 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 0,6% (3/489) dintre pacienți a apărut pneumonită mediată imun. Dintre acești pacienți, la niciunul nu a apărut pneumonită mediată imun de grad ≥ 3 .

Timpul median până la debutul pneumonitei mediate imun a fost de 3,7 luni (interval: 2,7 luni până la 8,6 luni). Durata mediană a fost de 2,6 luni (interval: 3,3 săptămâni până la mai mult de 7,9 luni).

Pneumonita mediată imun nu a dus la oprirea administrării avelumabului la niciun pacient. Toți cei 3 pacienți cu pneumonită mediată imun au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 3,3 luni (interval: 3 săptămâni până la 22,3 luni). Pneumonita mediată imun s-a remis la 2 (66,7%) dintre cei 3 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 1,0% (21/2082) dintre pacienți a apărut hepatită mediată imun. Între acești pacienți au existat 2 pacienți (0,1%) cu rezultat letal și 16 pacienți (0,8%) cu hepatită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul hepatitei mediate imun a fost de 3,3 luni (interval: 9 zile până la 14,8 luni). Durata mediană a fost de 2,5 luni (interval: 1 zi până la mai mult de 7,4 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,6% (13/2082) dintre pacienți din cauza hepatitei mediate imun. Toți cei 21 pacienți cu hepatită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 20 pacienți (95,2%) din cei 21 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 17 zile (interval: 1 zi până la 4,1 luni). Hepatita mediată imun s-a remis la 12 pacienți (57,1%) din cei 21 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 6,3% (31/489) dintre pacienți a apărut hepatită mediată imun. Dintre acești pacienți, la 18 pacienți (3,7%) s-a raportat hepatită mediată imun de gradul 3 și la 3 pacienți (0,6%) s-a raportat hepatită mediată imun de gradul 4.

Timpul median până la debutul hepatitei mediate imun a fost de 2,3 luni (interval: 2,1 săptămâni până la 14,5 luni). Durata mediană a fost de 2,1 săptămâni (interval: 2 zile până la 8,9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 4,7% (23/489) dintre pacienți din cauza hepatitei mediate imun. Toți cei 31 pacienți cu hepatită mediată imun au fost tratați pentru hepatită, incluzând 30 pacienți (96,8%) tratați cu corticosteroizi și 1 pacient tratat cu un medicament imunosupresor

nesteroidian. Douăzeci și opt (90,3%) dintre cei 31 pacienți au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 2,4 săptămâni (interval: 1 zi până la 10,2 luni). Hepatita mediată imun s-a remis la 27 (87,1%) dintre cei 31 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Colită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 1,5% (31/2082) dintre pacienți a apărut colită mediată imun. Între acești pacienți au existat 10 pacienți (0,5%) cu colită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul colitei mediate imun a fost de 2,0 luni (interval: 2 zile până la 11,5 luni). Durata mediană a fost de 5,9 săptămâni (interval: 1 zi până la mai mult de 14 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,5% (11/2082) dintre pacienți din cauza colitei mediate imun. Toți cei 31 pacienți cu colită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 19 pacienți (61,3%) din cei 31 au fost tratați cu doze crescute de corticosteroizi pe o perioadă mediană de 19 zile (interval: 1 zi până la 2,3 luni). Colita mediată imun s-a remis la 22 pacienți (71%) din cei 31 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 2,7% (13/489) dintre pacienți a apărut colită mediată imun. Dintre acești pacienți, la 9 pacienți (1,8%) s-a raportat colită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul colitei mediate imun a fost de 5,1 luni (interval: 2,3 săptămâni până la 14 luni). Durata mediană a fost de 1,6 săptămâni (interval: 1 zi până la mai mult de 9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,4% (2/489) dintre pacienți din cauza colitei mediate imun. Toți cei 13 pacienți cu colită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi și 12 (92,3%) dintre cei 13 pacienți au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 2,3 săptămâni (interval: 5 zile până la 4,6 luni). Colita mediată imun s-a remis la 10 (76,9%) dintre cei 13 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Pancreatită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie a apărut pancreatită mediată imun la mai puțin de 1% (1/4000) dintre pacienți în cadrul studiilor clinice efectuate pentru mai multe tipuri de tumori și la 0,6% (3/489) dintre pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib, incluzând 2 pacienți (0,4%) cu rezultat letal.

Miocardită mediată imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie a apărut miocardită mediată imun la mai puțin de 1% (5/4000) dintre pacienți în cadrul studiilor clinice efectuate pentru mai multe tipuri de tumori și la 0,6% (3/489) dintre pacienții cărora li s-a administrat avelumab în asociere cu axitinib, incluzând 2 pacienți (0,4%) cu rezultat letal.

Patologii endocrine mediate imun

Tulburări tiroidiene

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 6,7% (140/2082) dintre pacienți au apărut tulburări tiroidiene mediate imun, incluzând 127 de pacienți (6,1%) cu hipotiroidie, 23 pacienți (1,1%) cu hipertiroidie și 7 pacienți (0,3%) cu tiroidită. Între acești pacienți au existat 4 pacienți (0,2%) cu tulburări tiroidiene mediate imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul tulburărilor tiroidiene a fost de 2,8 luni (interval: 2 săptămâni până la 12,8 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 3 zile până la mai mult de 27,6 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (4/2082) dintre pacienți din cauza tulburărilor tiroidiene mediate imun. Tulburările tiroidiene s-au remis la 14 pacienți (10%) din cei 140 la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 24,7% (121/489) dintre pacienți au apărut tulburări tiroidiene mediate imun, incluzând 111 pacienți (22,7%) cu hipotiroidie, 17 pacienți (3,5%)

cu hipertiroidie și 7 pacienți (1,4%) cu tiroidită. Dintre acești pacienți, la 2 pacienți (0,4%) s-au raportat tulburări tiroidiene mediate imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul tulburărilor tiroidiene a fost de 2,8 luni (interval: 3,6 săptămâni până la 19,3 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 8 zile până la mai mult de 23,9 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (1/489) dintre pacienți din cauza tulburărilor tiroidiene mediate imun. Tulburările tiroidiene s-au remis la 15 (12,4%) dintre cei 121 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Insuficiență suprarenaliană

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 0,5% (11/2082) dintre pacienți a apărut insuficiență suprarenaliană mediată imun. Dintre acești pacienți la 1 pacient (mai puțin de 0,1%) s-a raportat insuficiență suprarenaliană mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul insuficienței suprarenaliene mediate imun a fost de 3,3 luni (interval: 1 zi până la 7,6 luni). Durata mediană nu a putut fi estimată (interval: 2 zile până la mai mult de 10,4 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,1% (2/2082) dintre pacienți din cauza insuficienței suprarenaliene mediate imun. Toți cei 11 pacienți cu insuficiență suprarenaliană mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, la 5 pacienți (45,5%) din cei 11 s-a administrat o doză mare de corticosteroizi sistemici (≥ 40 mg prednison sau echivalent), pe o perioadă mediană de 2 zile (interval: 1 zi până la 24 zile). Insuficiența suprarenaliană s-a remis la 3 (27,3%) dintre pacienți, la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 1,8% (9/489) dintre pacienți a apărut insuficiență suprarenaliană mediată imun. Dintre acești pacienți, la 2 pacienți (0,4%) s-a raportat insuficiență suprarenaliană mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul insuficienței suprarenaliene mediate imun a fost de 5,5 luni (interval: 3,6 săptămâni până la 8,7 luni). Durata mediană a fost de 2,8 luni (interval: 3 zile până la mai mult de 15,5 luni).

Administrarea avelumabului nu a fost întreruptă la niciun pacient din cauza insuficienței suprarenaliene mediate imun. 8 pacienți (88,9%) cu insuficiență suprarenaliană mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi, iar 2 pacienți (25%) din cei 8 au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi (≥ 40 mg prednison sau echivalent), pe o perioadă mediană de 8 zile (interval: 5 zile până la 11 zile). Insuficiența suprarenaliană s-a remis la 4 (44,4%) dintre cei 9 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Diabet zaharat de tip 1

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 0,2% (5/2082) dintre pacienți a apărut diabet zaharat de tip 1 fără altă etiologie. Toți cei 5 pacienți au manifestat diabet zaharat de tip 1 de gradul 3.

Timpul median până la debutul diabetului zaharat de tip 1 a fost de 3,3 luni (interval: 1 zi până la 18,7 luni). Durata mediană nu putut fi estimată (interval: 14 zile până la mai mult de 4,8 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,1% (2/2802) dintre pacienți din cauza diabetului zaharat de tip 1. Diabetul zaharat de tip 1 s-a remis la 2 (40%) dintre pacienți la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 1,0% (5/489) dintre pacienți a apărut diabet zaharat de tip 1 fără altă etiologie. Dintre acești pacienți la 1 pacient (0,2%) s-a raportat diabet zaharat de tip 1 de gradul 3.

Timpul median până la debutul diabetului zaharat de tip 1 a fost de 1,9 luni (interval: 1,1 luni până la 7,3 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (1/489) dintre pacienți din cauza diabetului zaharat de tip 1. Toți cei 5 pacienți cu diabet zaharat de tip 1 au fost tratați cu insulină. Diabetul zaharat de tip 1 nu s-a remis la niciunul dintre pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții tratați cu avelumab în monoterapie, la 0,3% (7/2082) dintre pacienți a apărut nefrită mediată imun. A existat 1 pacient (mai puțin de 0,1%) cu nefrită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul nefritei mediate imun a fost de 2,4 luni (interval: 7,1 săptămâni până la 21,9 luni). Durata mediană a fost de 6,1 luni (interval: 9 zile până la 6,1 luni).

Administrarea avelumabului a fost întreruptă la 0,2% (4/2082) dintre pacienți din cauza nefritei mediate imun. Toți cei 7 pacienți cu nefrită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi. 6 (85,7%) dintre cei 7 pacienți cu nefrită mediată imun au fost tratați cu corticosteroizi cu doză crescută pe o durată mediană de 2,5 săptămâni (interval: 6 zile până la 2,8 luni). Nefrita mediată imun s-a remis la 4 (57,1%) dintre pacienți la momentul închiderii bazei de date.

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, la 0,4% (2/489) dintre pacienți a apărut nefrită mediată imun. Dintre acești pacienți la 2 pacienți (0,4%) s-a raportat nefrită mediată imun de gradul 3.

Timpul median până la debutul nefritei mediate imun a fost de 1,2 luni (interval: 2,9 săptămâni până la 1,8 luni). Durata mediană a fost de 1,3 săptămâni (interval: mai mult de 4 zile până la 1,3 săptămâni).

Administrarea avelumabului nu a fost întreruptă la niciun pacient din cauza nefritei mediate imun. Ambii pacienți cu nefrită mediată imun au fost tratați cu doze mari de corticosteroizi, pe o perioadă mediană de 1,1 săptămâni (interval: 3 zile până la 1,9 săptămâni). Nefrita mediată imun s-a remis la 1 (50%) dintre cei 2 pacienți la momentul închiderii bazei de date.

Hepatotoxicitate (în asociere cu axitinib)

La pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib s-au raportat creșteri de gradul 3 și gradul 4 ale valorilor serice ale ALT și AST, la 9%, și respectiv 7% dintre pacienți.

La pacienții cu valoarea ALT ≥ 3 ori față de LSVN (gradele 2-4, n=82), valoarea ALT a revenit la gradele 0-1 la 92% dintre aceștia.

Dintre cei 73 pacienți la care s-a reluat fie administrarea de avelumab în monoterapie (59%), fie administrarea de axitinib în monoterapie (85%) sau administrarea ambelor (55%), la 66% nu a reapărut o creștere a valorii ALT ≥ 3 ori față de LSVN.

Imunogenitate

Dintre cei 1738 pacienți tratați cu avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă la interval de 2 săptămâni, 1627 pacienți au fost evaluabili din punct de vedere al apariției anticorpilor antimedament în urma tratamentului (anti-drug antibodies - ADA), iar la 96 pacienți (5,9%) rezultatul a fost pozitiv. La pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru ADA, poate exista un risc crescut de reacții asociate perfuziei (aproximativ 40% la pacienții la care a existat vreodată un rezultat pozitiv la testul pentru ADA și aproximativ 25% la pacienții la care nu a existat niciodată un rezultat pozitiv la testul pentru ADA).

S-a utilizat o testare ADA cu sensibilitate mai crescută pentru evaluarea ADA care apar în urma tratamentului la pacienții tratați cu avelumab în monoterapie pentru studiul B9991001 la grupele de pacienți cu CU. Dintre cei 344 pacienți tratați cu avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni plus cea mai bună asistență medicală de susținere (BSC), 325 au fost evaluabili pentru ADA care apar în urma tratamentului și la 62 (19,1%) rezultatul la test a fost pozitiv.

Testarea ADA cu sensibilitate mai crescută a fost utilizată, de asemenea, pentru studiul B9991002 și studiul B9991003 din cadrul grupei de pacienți cu CR. Dintre cei 480 pacienți cu cel puțin un rezultat valabil la testul pentru ADA, la orice moment specific, tratați cu avelumab în doză de 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă la interval de 2 săptămâni, în asociere cu axitinib în doză de 5 mg de două ori pe zi, 453 pacienți au fost evaluabili pentru ADA asociați tratamentului și 66 (14,6%) pacienți au avut rezultat pozitiv.

În general, nu a existat nicio dovadă a unui profil farmacocinetic modificat, a unei incidențe crescute a reacțiilor la perfuzie sau a unor efecte asupra eficacității în cazul apariției anticorpilor antiavelumab. Nu se cunoaște impactul anticorpilor neutralizanți (nAb).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La trei pacienți s-a raportat supradozaj cu 5% până la 10% peste doza de avelumab recomandată. Pacienții nu au prezentat simptome, nu au necesitat tratament pentru supradozaj și au continuat tratamentul cu avelumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse. Tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC31.

Mecanism de acțiune

Avelumabul este un anticorp monoclonal imunoglobulină umană G1 (IgG1) care țintește ligandul 1 al distrugerii programate (PD-L1). Avelumabul se leagă de PD-L1 și blochează interacțiunea dintre PD-L1 și receptorii pentru distrugerea programată 1 (PD-1) și B7.1. Acest lucru elimină efectele supresoare ale PD-L1 asupra celulelor T citotoxice CD8⁺, ducând la restaurarea răspunsurilor antitumorale ale celulelor T. De asemenea, s-a demonstrat că avelumabul induce liza directă a celulelor tumorale mediată de celulele tip *natural killer* (NK) prin intermediul citotoxicității mediate celular, dependentă de anticorp (ADCC).

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinomul cu celule Merkel (studiul EMR100070-003)

Eficacitatea și siguranța avelumabului au fost investigate în studiul cu braț unic, multicentric, EMR100070-003 care a inclus două părți. Partea A a fost efectuată la pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, a căror boală a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei administrate pentru boala cu metastaze la distanță, cu o speranță de viață de mai mult de 3 luni. Partea B a inclus pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, netratați anterior cu terapie sistemică în context metastatic.

Au fost excluși pacienții cu metastază activă sau în antecedente la nivelul sistemului nervos central (SNC); cu boală autoimună activă sau în antecedente; cu antecedente de alte patologii maligne în intervalul anterior de 5 ani; cu transplant de organ; cu afecțiuni care necesitau supresie imunitară terapeutică sau cu infecție activă cu HIV sau cu hepatită B sau C.

Pacienților li s-a administrat avelumab în doză de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul putea fi continuat la pacienții cu progresie a bolii constatată radiologic, care nu era asociată cu o deteriorare clinică semnificativă, definită ca absența unor simptome noi sau agravate, absența unei modificări a statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni și absența necesității terapiei de urgență.

S-au efectuat evaluări ale răspunsului tumoral o dată la 6 săptămâni, conform evaluării efectuate de către o Comisie Independentă de Evaluare a Obiectivelor (CIEO) pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST) v1.1.

Studiul 003 Partea A – pacienți tratați anterior

Stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de cel mai bun răspuns global (best overall response - BOR) confirmat; stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresie (SFP) și supraviețuirea globală (SG).

O analiză de eficacitate a fost efectuată la toți cei 88 pacienți, după o urmărire minimă de 36 luni. Pacienților li s-a administrat un număr median de 7 doze de avelumab (interval: între 1 doză și 95 doze), iar durata mediană a tratamentului a fost de 17 săptămâni (interval: între 2 săptămâni și 208 săptămâni).

Dintre cei 88 pacienți, 65 pacienți (74%) erau bărbați, vârsta mediană era de 73 ani (interval cuprins între 33 ani și 88 ani), 81 pacienți (92%) erau de rasă caucaziană, iar 49 pacienți (56%), respectiv 39 pacienți (44%) aveau un status de performanță conform clasificării Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) de 0 și respectiv 1.

În mod cumulativ, s-a raportat că la 52 pacienți (59%) se administrase o terapie anticancer anterioară pentru CCM, la 26 pacienți (30%) se administraseră 2 terapii anterioare, iar la 10 pacienți (11%) se administraseră trei sau mai multe terapii anterioare. Patruzeci și șapte de pacienți (53%) prezentau metastaze viscerale.

Tabelul 4 rezumă criteriile de evaluare a eficacității la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea A, cu o urmărire minimă de 36 luni. Supraviețuirea globală a fost evaluată în cadrul unei analize cu o urmărire minimă de 44 luni. Valoarea mediană a SG a fost de 12,6 luni (Î 95% 7,5; 17,1).

Tabelul 4: Răspunsul la avelumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A)*

Criteriile de evaluare a eficacității (Partea A) (conform RECIST v1.1, CIEO)	Rezultate (N = 88)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (ÎI 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Cel mai bun răspuns global (BOR) confirmat Răspuns complet (RC)** n (%) Răspuns parțial (RP)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Durata răspunsului (DR)^a Mediana, luni (ÎI 95%) Minimul, maximul (luni) ≥ 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 12 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 24 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 36 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	40,5 (18, neestimabil) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
Supraviețuirea fără progresie (SFP) SFP mediană, luni (ÎI 95%) Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 12 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 24 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 36 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

ÎI: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide; CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier; + denotă o valoare cenzurată

* Date privind eficacitatea, cu o urmărire minimă de 36 luni (data limită a colectării 14 septembrie 2018)

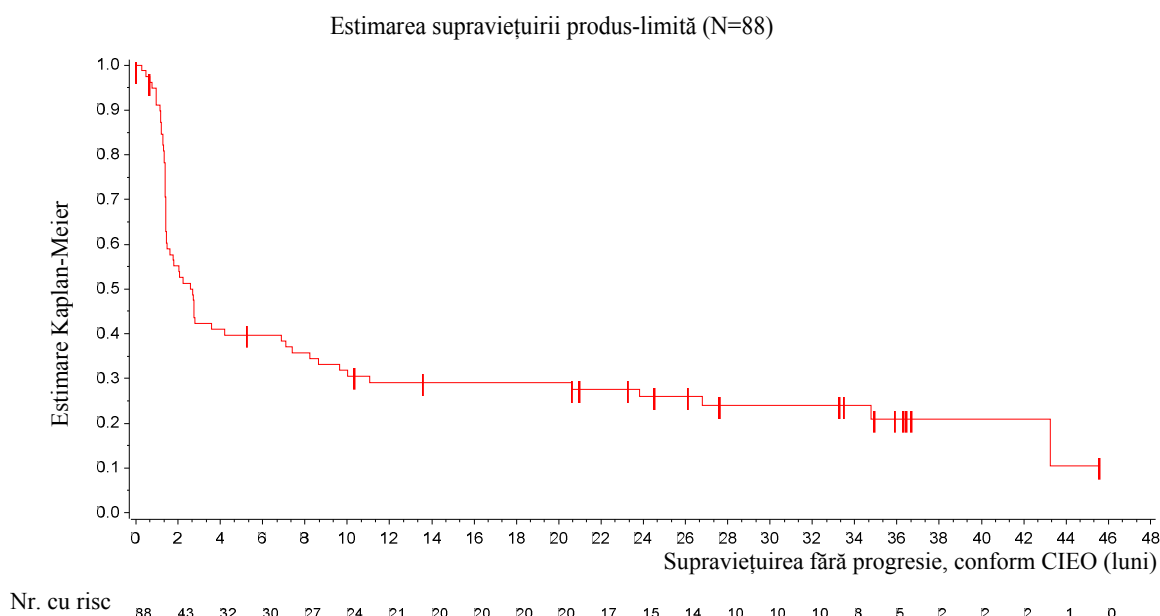
** RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

^a Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)

Timpul median până la răspuns a fost de 6 săptămâni (interval: între 6 săptămâni și 36 săptămâni) după administrarea primei doze de avelumab. La 22 pacienți din 29 (76%) care au prezentat răspuns, răspunsul a fost obținut în decurs de 7 săptămâni după administrarea primei doze de avelumab.

Estimările Kaplan-Meier ale SFP la 88 pacienți (Partea A) cu CCM metastatic este prezentată în Figura 1.

Figura 1: Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea A, urmărire minimă de 36 luni)



Probele tumorale au fost evaluate din punct de vedere al expresiei celulare tumorale a PD-L1 și al prezenței poliomavirusului celulelor Merkel (VCM) utilizându-se un test de imunohistochimie (IHC) investigatională. Tabelul 5 rezumă ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul din punct de vedere al VCM al pacienților cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A).

Tabelul 5: Ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul tumoral VCM la pacienții cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A)

	Avelumab RRO (ÎI 95%)*
Expresia PD-L1 la data limită a colectării $\geq 1\%$	N=74 ^a
Pozitiv (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negativ (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
Statusul IHC-VCM al tumorii	N=77 ^b
Pozitiv (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negativ (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: imunohistochimie; VCM: poliomavirusul celulelor Merkel; RRO: rata de răspuns obiectiv

* RRO (data limită a colectării 14 septembrie 2018)

^a Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru PD-L1

^b Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru VCM prin imunohistochimie (IHC)

Studiul 003 Partea B – pacienți cărora nu li s-a administrat terapie sistemică în context metastatic
Stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de răspunsul durabil, definit ca răspuns obiectiv (răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP)), cu o durată de cel puțin 6 luni; determinările secundare ale răspunsului au inclus BOR, DR, SFP și SG.

Analiza primară pentru Partea B a inclus 116 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab cu o urmărire minimă de 15 luni la momentul datei limită a colectării datelor (data limită a colectării 02 mai 2019).

Dintre cei 116 pacienți, 81 (70%) erau de sex masculin, vârsta mediană era de 74 ani (interval: 41 până la 93 ani), 75 (65%) erau de rasă albă, iar 72 (62%) și 44 (38%) prezentau un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1.

Tabelul 6 rezumă analiza primară a criteriilor de evaluare a eficacității, incluzând o estimare a ratelor la 24 luni, prin metoda Kaplan-Meier pentru DR și SFP, la pacienții cărora li s-a administrat avelumab în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea B.

Tabelul 6: Analiza primară a răspunsului la avelumab 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B)*

Criteriile de evaluare a eficacității (Partea B) (conform RECIST v1.1, CIEO)	Rezultate (N=116)
Răspuns durabil ≥ 6 luni (ÎI 95%)	30,2% (22,0; 39,4)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (ÎI 95%)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Cel mai bun răspuns global (BOR) confirmat Răspuns complet (RC)** n (%) Răspuns parțial (RP)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Durata răspunsului (DR)^a Mediana, luni (ÎI 95%) Minimul, maximul (luni) ≥ 3 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 12 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 18 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 24 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	18,2 (11,3, neestimabil) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
Supraviețuirea fără progresie (SFP) SFP mediană, luni (ÎI 95%) Rata SFP la 3 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 12 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 24 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

ÎI: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide;

CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier

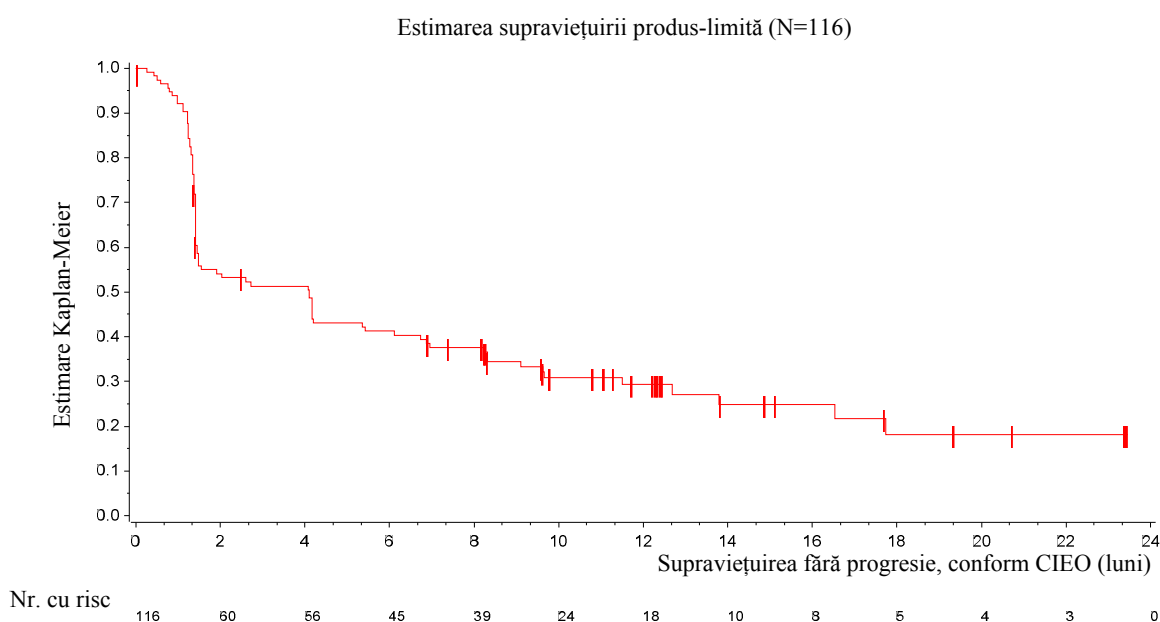
* Datele privind eficacitatea cu o urmărire minimă de 15 luni (data limită a colectării 02 mai 2019)

** RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

^a Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)

În Figura 2 sunt prezentate estimările Kaplan-Meier ale SFP din analiza primară la 116 pacienți înrolați în Partea B cu o urmărire minimă de 15 luni.

Figura 2: Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea B, N=116)



Probele tumorale au fost evaluate din punctul de vedere al expresiei celulare tumorale a PD-L1 și al prezenței VCM utilizându-se un test de IHC investigațională. Tabelul 7 rezumă ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul din punctul de vedere al VCM al pacienților cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B).

Tabelul 7: Ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul tumoral VCM la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B)

	Avelumab RRO (Î 95%)*
Expresia PD-L1 la data limită a colectării $\geq 1\%$	N=108 ^a
Pozitivă (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Negativă (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
Statusul tumoral IHC-VCM	N=107 ^b
Pozitiv (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Negativ (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: imunohistochimie; VCM: poliomavirusul celulelor Merkel; RRO: rata de răspuns obiectiv

* RRO (data limită a colectării 02 mai 2019)

^a Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru PD-L1

^b Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru VCM prin IHC

Carcinom urotelial avansat local sau metastatic (studiul B9991001)

Eficacitatea și siguranța avelumabului au fost demonstrate în studiul B9991001, un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, efectuat la 700 pacienți cu carcinom urotelial avansat local sau metastatic, nerezecabil, a căror boală nu a progresat după administrarea a 4-6 cicluri de chimioterapie de inducere de primă linie pe bază de platină. Pacienții cu boală autoimună sau o afecțiune medicală care necesită imunosupresie au fost excluși.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de cel mai bun răspuns la chimioterapie (RC/RP față de boală stabilă [BS] și locul metastazei (viscerală față de neviscerală) la momentul inițierii chimioterapiei de inducție de primă linie. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie avelumab 10 mg/kg perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni plus cea mai bună asistență medicală de susținere (BSC), fie BSC exclusiv.

Administrarea avelumabului a fost permisă după progresia bolii definită conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1 stabilită prin Analiză centrală independentă

în regim orb (BICR) dacă pacientul era stabil din punct de vedere clinic și investigatorul considera că are beneficii clinice.

Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la momentul inițial, la 8 săptămâni după randomizare, apoi o dată la 8 săptămâni până la 12 luni după randomizare și o dată la 12 săptămâni ulterior până la progresia bolii confirmată, documentată, pe baza evaluării BICR conform RECIST v1.1.

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost în general bine echilibrate între grupul de tratament cu avelumab plus BSC și grupul de tratament cu BSC exclusiv. Caracteristicile de la momentul inițial au fost în general vârsta mediană de 69 ani (interval: 32 până la 90), 66% dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani sau peste, 77% erau bărbați, 67% erau de rasă albă, iar indicele de performanță ECOG era de 0 (61%) sau 1 (39%) pentru ambele grupuri de tratament.

Pentru chimioterapia de inducție de primă linie, la 56% dintre pacienți s-a administrat cisplatină plus gemcitabină, la 38% dintre pacienți s-a administrat carboplatină plus gemcitabină și la 6% dintre pacienți s-a administrat cisplatină plus gemcitabină și carboplatină plus gemcitabină (adică acestor pacienți li s-au administrat unul sau mai multe cicluri din fiecare asociere). Cel mai bun răspuns la chimioterapia de inducție de primă linie a fost RC sau RP (72%) sau BS (28%). Locurile de metastază înainte de chimioterapie au fost visceral (55%) sau nevisceral (45%). 51% dintre pacienți aveau tumori pozitive pentru PD-L1. La 6% dintre pacienții din grupul de tratament cu avelumab plus BSC și 44% dintre pacienții cu BSC exclusiv s-a administrat alt inhibitor al semnalizării PD-1/PD-L1 după oprirea tratamentului.

Determinarea rezultatului principal privind eficacitatea a fost reprezentată de supraviețuirea globală (SG) la toți pacienții randomizați și la pacienții cu tumori pozitive pentru PD-L1. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării BICR conform criteriilor RECIST v1.1 a reprezentat o determinare suplimentară a rezultatului privind eficacitatea. Rezultatele privind eficacitatea au fost măsurate de la momentul randomizării după 4 până la 6 cicluri de chimioterapie de inducție pe bază de platină.

Statusul PD-L1 al tumorii a fost evaluat utilizând testarea PD-L1 Ventana (SP263). Pozitivitatea PD-L1 a fost definită prin colorație pentru PD-L1 a $\geq 25\%$ dintre celulele tumorale; sau colorație pentru PD-L1 a $\geq 25\%$ dintre celulele imunitare dacă $> 1\%$ din aria tumorală conținea celule imunitare; sau colorație pentru PD-L1 pentru 100% dintre celulele imunitare dacă $= 1\%$ din aria tumorală conținea celule imunitare.

La analiza interimară prespecificată (data de închidere a bazei de date 21 octombrie 2019), studiul B9991001 și-a îndeplinit criteriul final principal de evaluare pentru SG la ambele populații co-principale: la toți pacienții randomizați cu o SG mediană de 21,4 luni (Î 95%: 18,9; 26,1; RR 0,69, Î 95%: 0,556; 0,863) în grupul de tratament cu avelumab plus BSC și cu o SG mediană de 14,3 luni (Î 95%: 12,9; 17,8) în grupul de tratament cu BSC în monoterapie. La pacienții cu tumori cu status PD-L1 pozitiv, SG mediană nu a fost atinsă (Î 95%: 20,3; neatinsă; RR 0,56, Î 95% 0,404; 0,787) în grupul de tratament cu avelumab plus BSC, iar SG mediană în grupul de tratament cu BSC în monoterapie a fost 17,1 luni (Î 95%: 13,5; 23,7). Rezultatele SG actualizate cu o dată de închidere a bazei de date 19 ianuarie 2020 și datele SFP cu o dată de închidere a bazei de date 21 octombrie 2019 sunt prezentate în Tabelul 8 și în Figura 3 și Figura 4 de mai jos.

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia PD-L1 în studiul B9991001

Criterii finale de eficacitate	Avelumab plus BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab plus BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab plus BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Toți pacienții randomizați		Tumori pozitive pentru PD-L1		Tumori negative pentru PD-L1 ^c	
Supraviețuire globală (SG) ^a						
Evenimente (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana în luni (Î 95%)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	NE (20,6; NE)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Risc relativ (Î 95%)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
Valoarea p bilaterală ^d	0,0008		0,0019		-	
Supraviețuire fără progresie (SFP) ^{b, e, f}						
Evenimente (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana în luni (Î 95%)	3,7 (3,5; 5,5)	2,0 (1,9; 2,7)	5,7 (3,7; 7,4)	2,1 (1,9; 3,5)	3,0 (2,0; 3,7)	1,9 (1,9; 2,1)
Risc relativ (Î 95%)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
Valoarea p bilaterală ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

Î: Interval de încredere; K-M: Kaplan-Meier, NE: neestimabil

Notă: 72 pacienți (22 pacienți în grupul de tratament cu avelumab plus BSC și 50 pacienți în grupul cu BSC exclusiv) prezentau o tumoră cu status PD-L1 necunoscut

^a Data de închidere a bazei de date pentru SG 19 ianuarie 2020

^b Data de închidere a bazei de date pentru SFP 21 octombrie 2019

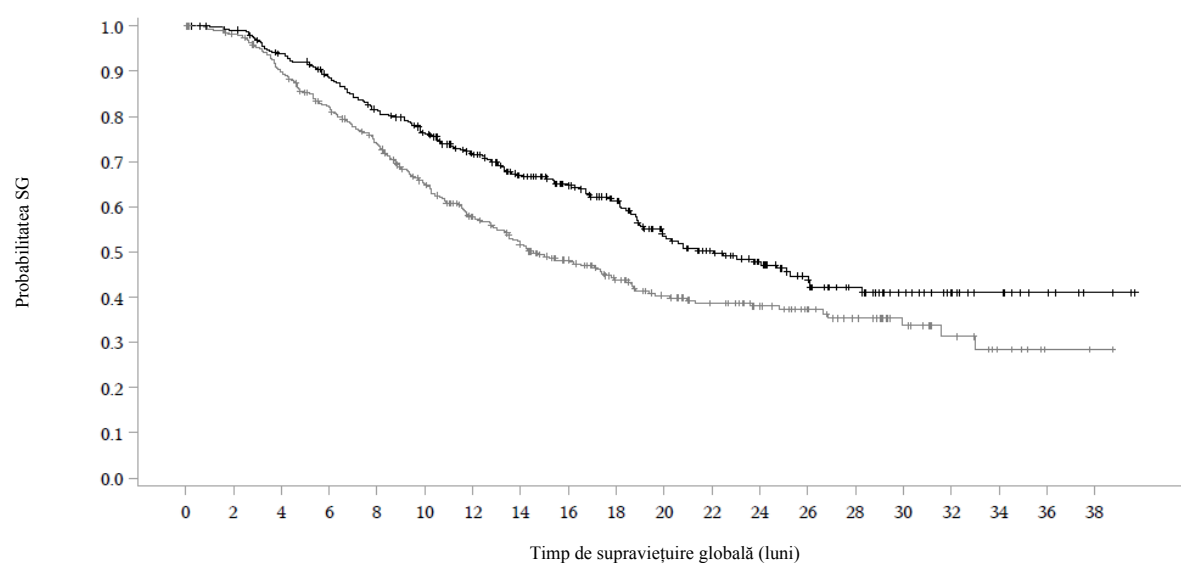
^c Analizele privind grupele de pacienți cu rezultat negativ pentru PD-L1 au fost exploratorii și nu s-a efectuat niciun test formal

^d Valoarea p pe baza rangului logaritmizat stratificat

^e Pe baza evaluării BICR conform RECIST v1.1

^f Motivele de cenzurare a SFP urmează o ierarhie în ordine secvențială: nicio evaluare adecvată la momentul inițial, începerea unei noi terapii anticancer, eveniment după 2 sau mai multe evaluări lipsă, retragerea consimțământului, pierderea din urmărire, nicio evaluare tumorală adecvată ulterioară momentului inițial, în curs, fără un eveniment

Figura 3: Estimările Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (SG) în funcție de expresia PD-L1 (data de închidere a bazei de date 19 ianuarie 2020) – Set complet de analiză



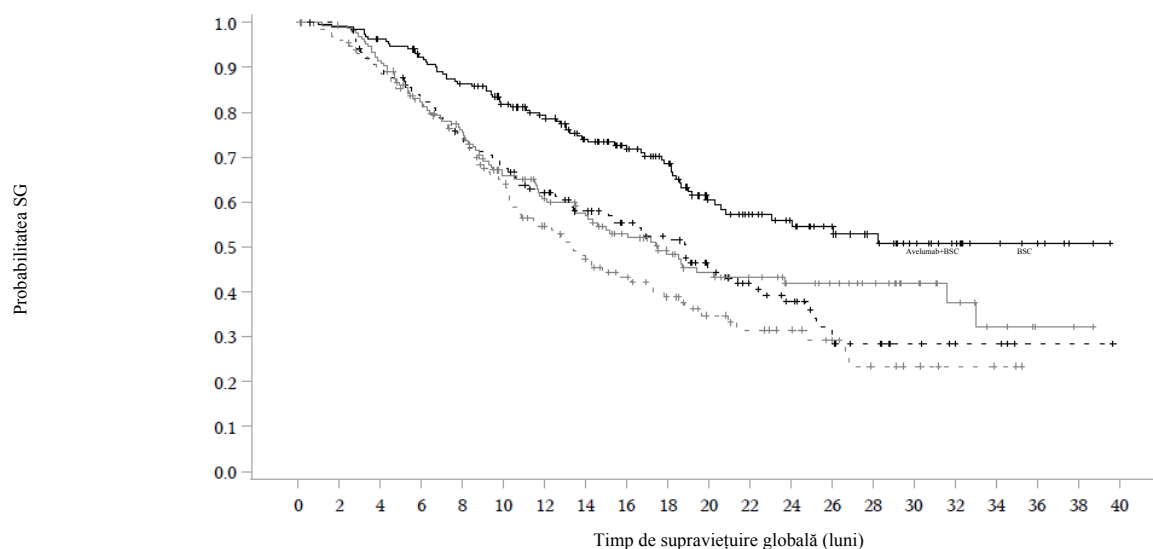
Nr. cu risc

Avelumab+BSC: 350 342 318 296 269 245 214 183 162 141 102 86 69 52 38 26 19 12 7 3

BSC: 350 335 304 271 239 200 163 141 117 95 77 63 53 42 32 21 13 7 2 1

—+— Avelumab+BSC —+— BSC

(A): Toți pacienții randomizați



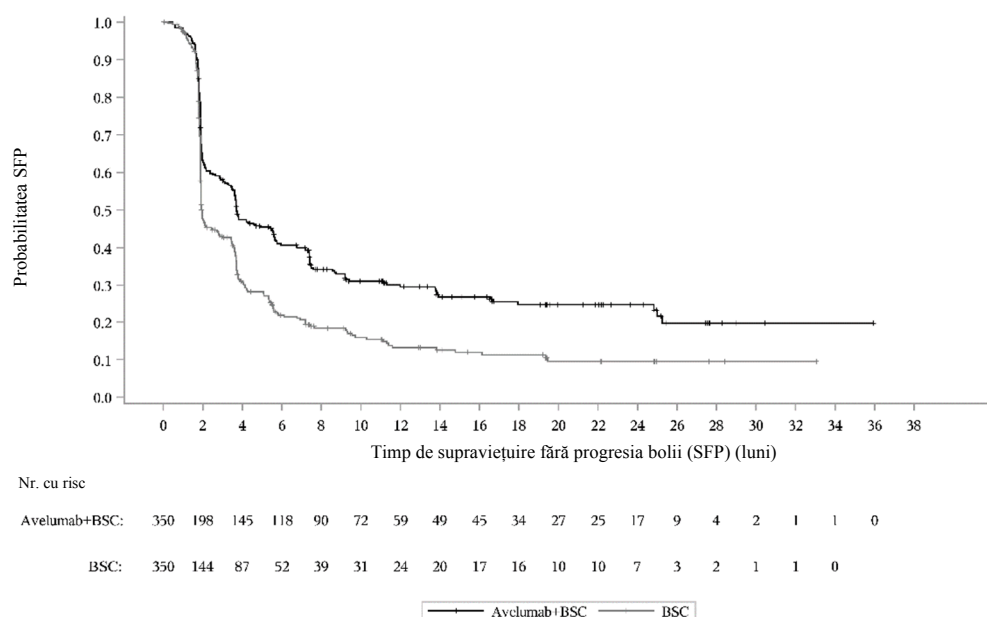
Nr. cu risc

Avelumab+BSC (PD-L1 pozitiv)	189	185	177	167	154	139	126	107	94	81	57	49	40	32	25	18	13	8	6	2	0
Avelumab+BSC (PD-L1 negativ)	139	137	123	112	99	91	78	68	60	54	39	32	25	17	12	7	5	4	1	1	0
BSC (PD-L1 pozitiv)	169	165	152	132	119	97	82	74	61	50	43	34	28	25	21	14	9	5	2	1	0
BSC (PD-L1 negativ)	131	126	114	103	91	77	60	50	41	33	23	19	16	12	7	5	3	2	0		

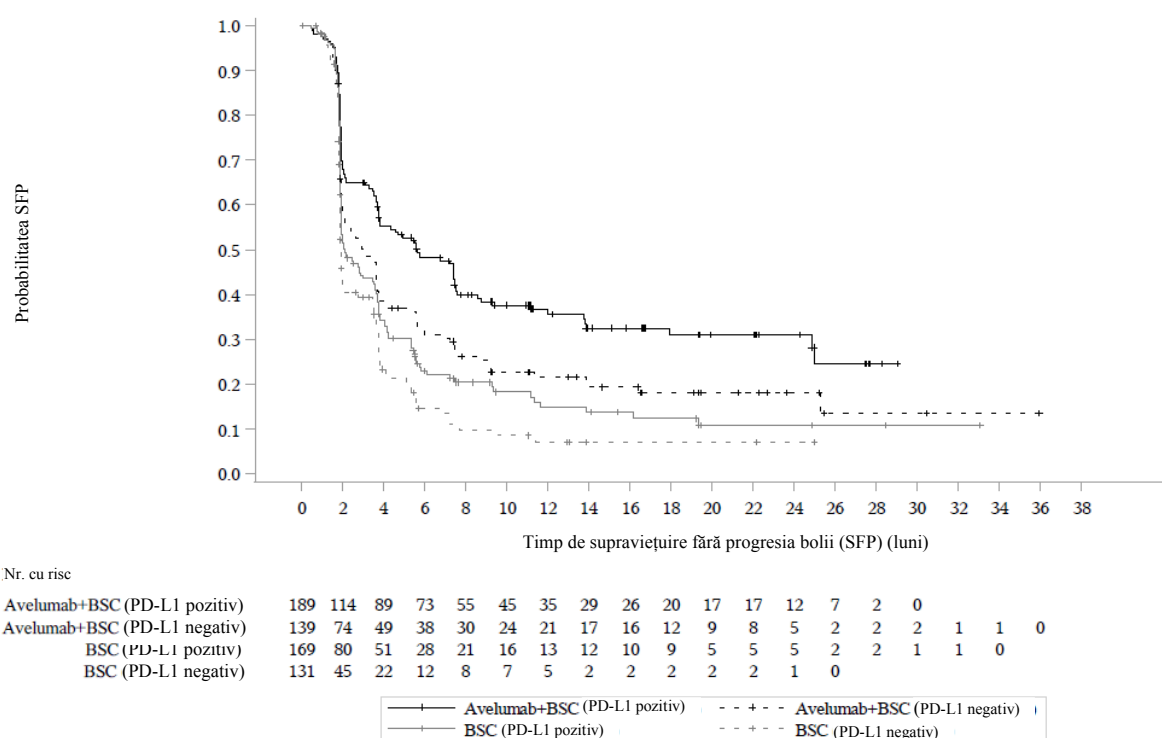
—+— Avelumab+BSC (PD-L1 pozitiv) - - + - - Avelumab+BSC (PD-L1 negativ))
—+— BSC (PD-L1 pozitiv) - - + - - BSC (PD-L1 negativ)

(B): Pacienți în funcție de expresia PD-L1

Figura 4: Estimările Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în funcție de expresia PD-L1 pe baza evaluării BICR (RECIST v1.1) (data de închidere a bazei de date 21 octombrie 2019) – Set complet de analiză



(A): Toți pacienții randomizați



(B): Pacienți în funcție de expresia PD-L1

Carcinom renal (studiul B9991003)

Eficacitatea și siguranța avelumabului în asociere cu axitinib au fost demonstrate în studiul B9991003, un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, efectuat cu avelumab în asociere cu axitinib la 886 pacienți cu CR netratat avansat sau metastazat, cu o componentă cu celule clare.

Pacienții au fost incluși indiferent de categoriile de risc de prognostic sau de expresia PD-L1 la nivelul tumorii, iar pentru aceștia trebuia să existe cel puțin o leziune măsurabilă definită conform Criteriilor

de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1, care să nu fi fost iradiată anterior. Pacienții cu terapie sistemică anterioară ținută către CR avansat sau metastazat; tratament anterior sistemic prin imunoterapie cu IL-2, IFN- α , anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1 sau anti-CTLA-4 sau cu metastază cerebrală activă; boală autoimună activă, care se putea agrava la administrarea de medicamente imunostimulatoare; prezența altor patologii maligne în antecedente, în ultimii 5 ani; transplant de organ, nu au fost eligibili.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de Statusul de performanță (SP) al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) (0 față de 1) și de regiune (Statele Unite față de Canada/Europa de Vest față de restul lumii). Pacienții au fost randomizați (1:1) în unul dintre următoarele grupuri de tratament:

- Avelumab 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă la interval de 2 săptămâni în asociere cu axitinib 5 mg, de două ori pe zi, administrat pe cale orală (N=442). La pacienții care au tolerat doza de axitinib de 5 mg de două ori pe zi fără evenimente adverse asociate axitinibului, de gradul 2 sau mai mare, timp de 2 săptămâni consecutiv s-a permis creșterea dozei la 7 mg și apoi la 10 mg de două ori pe zi. Administrarea axitinibului putea fi întreruptă sau redusă la 3 mg de două ori pe zi și apoi la 2 mg de două ori pe zi pentru abordarea toxicității.
- Sunitinib 50 mg o dată pe zi, administrat pe cale orală timp de 4 săptămâni, urmat de 2 săptămâni fără administrare (N=444) până la progresia dovedită radiografic sau clinic sau toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu avelumab și axitinib a continuat până la progresia bolii, definită conform criteriilor RECIST v1.1, conform evaluării de către Comisia Centrală Independentă de Analiză în Regim Orb (Blinded Independent Central Review - BICR) sau toxicitate inacceptabilă. Administrarea avelumabului și axitinibului a fost permisă după progresia bolii, definită conform criteriilor RECIST pe baza evaluării de către investigator a raportului beneficiu-risc și a stării clinice a pacientului, incluzând statusul de performanță, simptomele clinice, evenimentele adverse și datele de laborator. Majoritatea pacienților (n=160, 71,4%) la care a apărut progresia bolii a continuat tratamentul cu ambele medicamente după progresie. S-a efectuat evaluarea statusului tumoral la momentul inițial, după randomizare la 6 săptămâni, ulterior o dată la 6 săptămâni până la 18 luni după randomizare și apoi o dată la 12 săptămâni până la progresia bolii confirmată, documentată, conform evaluării BICR.

Criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluată de BICR utilizând RECIST v1.1 și supraviețuirea globală (SG) în tratamentul de primă linie al pacienților cu CR avansat, cu tumori cu rezultat pozitiv pentru PD-L1 (nivelul de expresie al PD-L1 $\geq 1\%$). Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de SFP pe baza evaluării de către BICR conform criteriilor RECIST v1.1 și de SG indiferent de expresia PD-L1. Statusul PD-L1 a fost determinat pe baza imunohistochimiei. Alte criterii finale secundare de evaluare au inclus răspunsul obiectiv (RO), timpul până la răspuns (TPR) și durata răspunsului (DR).

Caracteristicile populației de studiu: vârsta mediană de 61 ani (interval: 27,0 până la 88,0), 38% dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani sau peste, 75% erau de sex masculin, 75% erau de rasă albă, iar scorul de performanță ECOG era 0 (63%) sau 1 (37%).

Distribuția pacienților în funcție de grupurile de risc conform Consorțiului bazei de date internaționale a cancerului renal metastatic (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium - IMDC) a fost următoarea: 21% favorabil, 62% intermediar și 16% nefavorabil. Distribuția pacienților în funcție de grupurile de risc conform Centrului Memorial Sloan-Kettering pentru Cancer (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - MSKCC) a fost următoarea: 22% favorabil, 65% intermediar și 11% nefavorabil.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 9 și Figura 5 pe baza datelor la închiderea bazei de date din 28 ianuarie 2019. La o urmărire timp de 19 luni a SG mediană, datele privind SG erau imature, cu 27% decese. Riscul relativ (RR) observat pentru SG a fost de 0,80 (ÎI 95%: 0,616; 1,027) pentru avelumab în asociere cu axitinib, în comparație cu sunitinib.

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea din studiul B9991003 la pacienți indiferent de expresia PD-L1

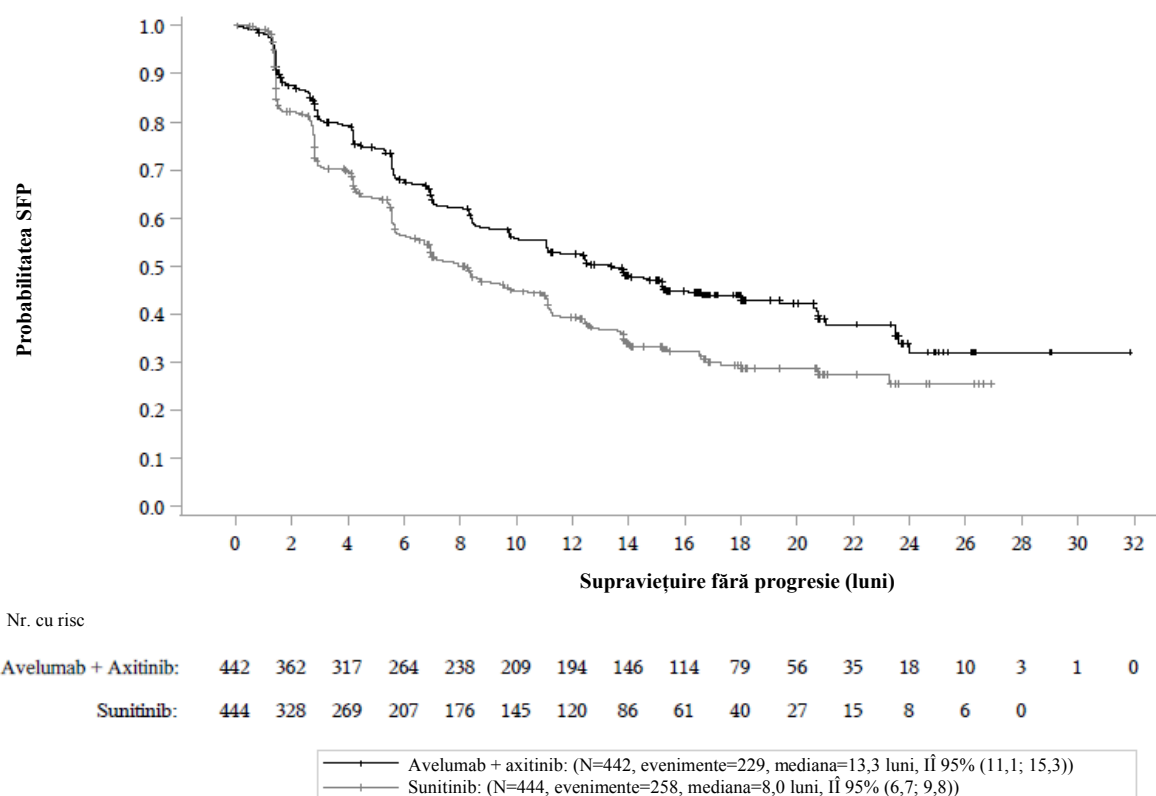
Criterii finale de evaluare a eficacității (Pe baza evaluării BICR)	Avelumab plus axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)
Supraviețuire fără progresie (SFP)		
Evenimente (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana în luni (ÎI 95%)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,69 (0,574; 0,825)	
Valoarea p*	< 0,0001	
Rata SFP la 12 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Rata SFP la 18 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată		
Rata de răspuns obiectiv (RRO) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(ÎI 95%)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Răspuns complet (RC) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Răspuns parțial (RP) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Timpul până la răspuns (TPR)		
Mediana, luni (interval)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Durata răspunsului (DR)		
Mediana, luni (ÎI 95%)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: Comisia Centrală Independentă de Analiză în Regim Orb; ÎI: Interval de încredere; K-M: Kaplan-Meier; NE: neestimabil

* valoarea p unilaterală pe baza rangului logaritmizat stratificat.

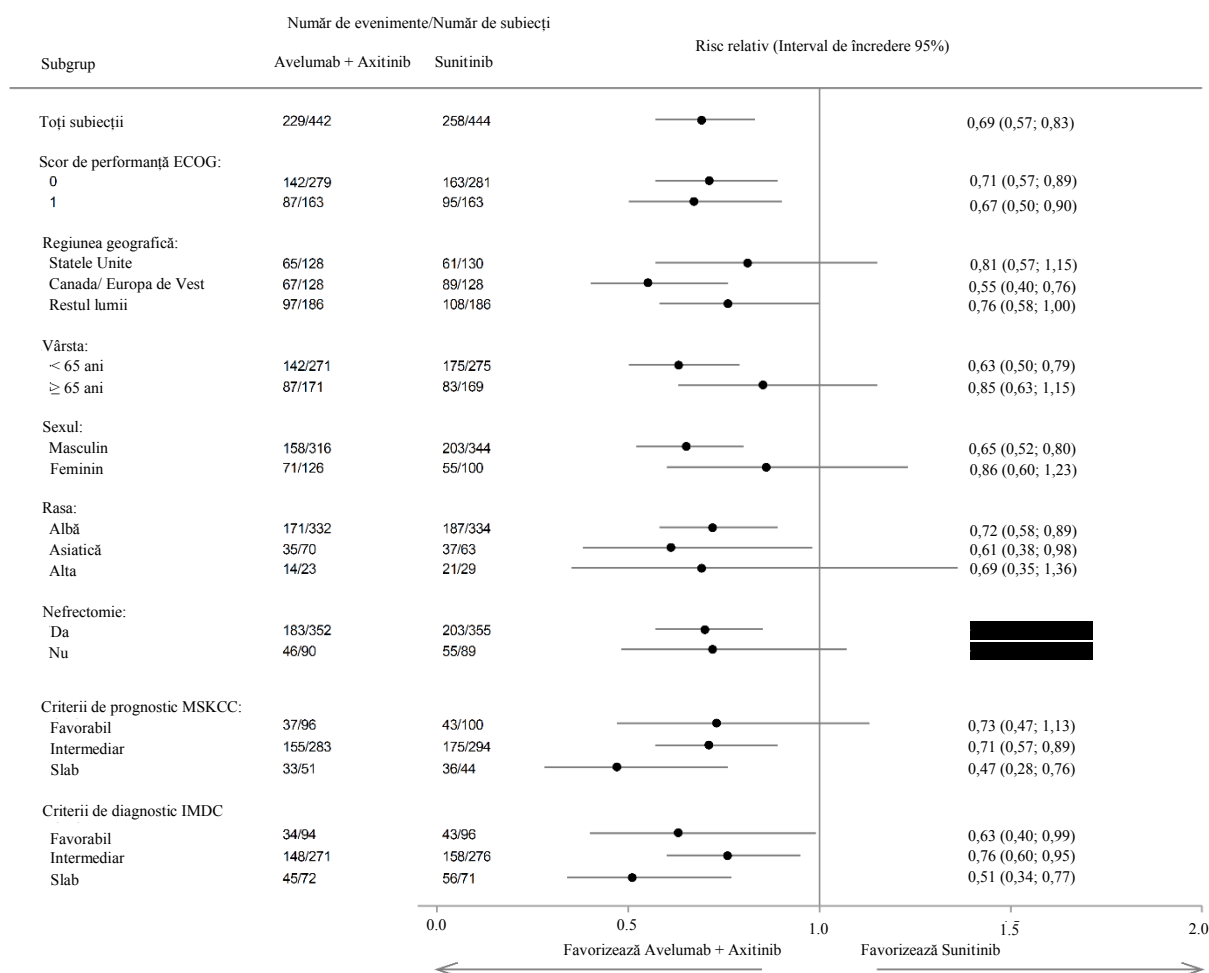
** ÎI sunt derivate utilizând transformarea din bază logaritmică în bază logaritmică cu transformare inversă până la scala netransformată.

Figura 5: Estimările Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii pe baza evaluării BICR – la pacienți indiferent de expresia PD-L1



S-a observat îmbunătățirea SFP la subgrupurile prespecificate.

Figure 6: Blobograma supraviețuirii fără progresie pe baza evaluării de către BICR la pacienți indiferent de expresia PD-L1



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bavencio la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul carcinomului cu celule Merkel, al carcinomului urotelial și al carcinomului renal (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) avelumabului a fost evaluată utilizând o abordare de FC populațională pentru avelumab în monoterapie și avelumab în asociere cu axitinib.

Pe baza unei analize de FC populațională pentru avelumab în monoterapie și în asociere cu axitinib, nu sunt de așteptat diferențe semnificative clinic din punctul de vedere al expunerii la avelumab între doza de 800 mg și doza de 10 mg/kg cu administrare la interval de 2 săptămâni.

Distribuție

Se preconizează că avelumabul este distribuit în circulația sistemică și într-o mai mică măsură în spațiul extracelular. Volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 4,72 l.

În concordanță cu distribuția extravasculară limitată, volumul de distribuție al avelumabului la starea de echilibru este redus. După cum este de așteptat pentru un anticorp, avelumabul nu se leagă de proteinele plasmatice într-o manieră specifică.

Eliminare

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională efectuată la 1629 pacienți, valoarea clearance-ului sistemic total (Cl) este de 0,59 l/zi. În cadrul analizei suplimentare, s-a constatat că Cl avelumabului scade în timp: cea mai mare reducere maximă medie (coeficient procentual de variație [CV%]) față de valoarea inițială, pentru diferite tipuri de tumori, a fost de aproximativ 32,1% (CV 36,2%).

Concentrațiile de avelumab la starea de echilibru au fost atinse după aproximativ 4 săptămâni până la 6 săptămâni (2 până la 3 cicluri) de administrare de doze repetate de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, iar acumularea sistemică a fost de aproximativ 1,25 ori.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) la doza recomandată este de 6,1 zile pe baza analizei de FC populațională.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la avelumab a crescut proporțional cu doza în intervalul de doze cuprinse între 10 mg/kg și 20 mg/kg cu administrare la interval de 2 săptămâni.

Atunci când s-a administrat avelumab în doză de 10 mg/kg în asociere cu axitinib 5 mg, expunerile respective la avelumab și axitinib au fost nemodificate, în comparație cu administrare medicamentelor în monoterapie. Nu a existat nicio dovadă care să sugereze o modificare relevantă clinic în timp a clearance-ului avelumabului la pacienții cu CR avansat.

Grupe speciale de pacienți

O analiză de farmacocinetică populațională nu a sugerat nicio diferență privind clearance-ul sistemic total al avelumabului pe baza vârstei, sexului, rasei, statusului PD-L1, încărcării tumorale, insuficienței renale și insuficienței hepatice ușoare sau moderate.

Clearance-ul sistemic total crește proporțional cu greutatea corporală. Expunerea la starea de echilibru a fost aproximativ uniformă pe parcursul unui interval larg de greutate corporală (30 kg până la 204 kg) pentru doze normalizate cu greutatea corporală.

Insuficiență renală

Nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere clinic privind clearance-ul avelumabului între pacienții cu insuficiență renală ușoară (rata filtrării glomerulare (RFG) cuprinsă între 60 ml/min și 80 ml/min, clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) pe baza formulei Cockcroft-Gault; $n = 623$), insuficiență renală moderată (RFG cuprinsă între 30 ml/min și 59 ml/min, $n = 320$) și pacienții cu funcție renală normală ($RFG \geq 90$ ml/min, $n = 671$).

Avelumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG cuprinsă între 15 ml/min și 29 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere clinic privind clearance-ul avelumabului între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valoarea bilirubinei $\leq$ LSVN și valoarea AST $>$ LSVN, sau valoarea bilirubinei cuprinsă între LSVN și 1,5 ori LSVN, $n = 217$) și pacienții cu funcție hepatică normală (valoarea bilirubinei și valoarea AST $\leq$ LSVN, $n = 1388$) la o analiză de FC populațională. Insuficiența hepatică a fost definită pe baza criteriilor Institutului Național pentru Cancer din Statele Unite ale Americii (National Cancer Institute - NCI) privind disfuncția hepatică.

Avelumabul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (valoarea bilirubinei cuprinsă între 1,5 ori LSVN și 3 ori LSVN) sau insuficiență hepatică severă (valoarea bilirubinei $>$ 3 ori LSVN).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după administrarea de doze repetate la maimuțe *Cynomolgus* cărora li s-au administrat intravenos doze de 20, 60 sau 140 mg/kg, o dată pe săptămână, timp de 1 lună și 3 luni, urmate de o perioadă de recuperare cu durată de 2 luni, după perioada de administrare a dozelor cu durată de 3 luni. S-a observat acumularea perivasculară de celule mononucleare la nivelul creierului și al măduvei spinării la maimuțele tratate cu avelumab în doză ≥ 20 mg/kg timp de 3 luni. Cu toate că nu a existat o relație doză-răspuns clară, nu se poate exclude asocierea acestei observații cu tratamentul cu avelumab.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere la animale. Se consideră că în menținerea toleranței pentru fetus pe parcursul sarcinii este implicată calea PD-1/PD-L1. S-a demonstrat că blocarea semnalizării PD-L1 la modelele murine de gestație perturbă toleranța pentru fetus și duce la o creștere a pierderii fetale. Aceste rezultate indică riscul potențial ca administrarea avelumabului în timpul sarcinii să aibă efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând prezența unor rate crescute de avort sau copil născut mort.

Nu s-au efectuat studii de evaluare a potențialului de carcinogenitate sau genotoxicitate al avelumabului.

Nu s-au efectuat studii cu avelumab în ceea ce privește efectele asupra fertilității. În cadrul studiilor de toxicologie după administrarea de doze repetate, cu durată de 1 lună și de 3 luni, efectuate la maimuțe, nu s-au observat efecte notabile asupra organelor de reproducere ale femelelor. Multe dintre exemplarele masculine de maimuțe incluse în acest studiu erau imature din punct de vedere sexual și, prin urmare, nu se pot trage concluzii explicite cu privire la efectele asupra organelor reproductive ale masculilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid acetic glacial
Polisorbat 20
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere medicamentul trebuie diluat și administrat imediat prin perfuzie.

După prepararea perfuziei

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a soluției diluate a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi cuprinse între 20°C și 25°C și la lumina camerei. Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie administrată imediat prin perfuzie, cu excepția cazului în care metoda de diluare

previne riscul contaminării microbiene. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în condiții de utilizare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc halobutlic și sigiliu din aluminiu montat pe un capac fără filet, din plastic, detașabil.

Mărime de ambalaj de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Bavencio este compatibil cu pungi de perfuzie din polietilenă, polipropilenă și acetat de etilen vinil, flacoane din sticlă, seturi de perfuzie din policlorură de vinil și filtre în linie cu membrane din polietersulfonă, cu dimensiuni ale porilor de 0,2 micrometri.

Instrucțiuni privind manipularea

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie utilizată o tehnică aseptică.

- Flaconul trebuie examinat vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Bavencio este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, flaconul trebuie aruncat.
- Trebuie utilizată o pungă de perfuzie de dimensiune adecvată (de preferat 250 ml), conținând fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). Volumul necesar de Bavencio trebuie extras din flacon (flacoane) și transferat în punga de perfuzie. Orice flacoane parțial utilizate sau goale trebuie aruncate.
- Soluția diluată trebuie amestecată răsturnând ușor punga pentru a evita formarea de spumă sau agitarea excesivă a soluției.
- Soluția trebuie examinată pentru a exista siguranța că este limpede, incoloră și nu conține particule vizibile. Soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.
- Nu trebuie administrate concomitent alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase. Soluția perfuzabilă trebuie administrată utilizând un filtru steril, apirogen, cu nivel redus de legare a proteinelor, de 0,2 micrometri, în linie sau atașat separat, după cum se descrie la pct. 4.2.

După administrarea Bavencio, linia trebuie spălată fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%).

Soluția diluată nu trebuie congelată sau agitată. În cazul păstrării la frigider, soluția diluată din pungile pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1214/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inlyta 1 mg comprimate filmate
Inlyta 3 mg comprimate filmate
Inlyta 5 mg comprimate filmate
Inlyta 7 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Inlyta 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține axitinib 1 mg.

Inlyta 3 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține axitinib 3 mg.

Inlyta 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține axitinib 5 mg.

Inlyta 7 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține axitinib 7 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Inlyta 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 33,6 mg.

Inlyta 3 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 35,3 mg.

Inlyta 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 58,8 mg.

Inlyta 7 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 82,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Inlyta 1 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare roșie, marcate cu „Pfizer” pe o față și „1 XNB” pe cealaltă față.

Inlyta 3 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare roșie, marcate cu „Pfizer” pe o față și „3 XNB” pe cealaltă față.

Inlyta 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate triunghiulare, de culoare roșie, marcate cu „Pfizer” pe o față și „5 XNB” pe cealaltă față.

Inlyta 7 mg comprimate filmate

Comprimate filmate romboidale, de culoare roșie, marcate cu „Pfizer” pe o față și „7 XNB” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inlyta este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat (CCR) după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Inlyta trebuie monitorizat de un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât este observat un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile care nu poate fi gestionată prin medicamente administrate concomitent sau ajustări ale dozei.

Dacă pacientul prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

Ajustări ale dozei

Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse > gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events] versiunea 3.0) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este > 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv. Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Managementul unor reacții adverse poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârsta, rasa, sexul sau greutatea corporală a pacientului.

Administrarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4/5

Administrarea concomitentă de axitinib și inhibitori potenți ai CYP3A4/5 poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinibului (vezi pct. 4.5). Este recomandată selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, fără potențial sau cu potențial minim inhibitor asupra CYP3A4/5.

Este recomandată scăderea dozei de axitinib la aproximativ jumătate din valoare (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi, la 2 mg de două ori pe zi) dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor potent al CYP3A4/5, cu toate că nu a fost studiată ajustarea dozei de axitinib la pacienții cărora li se administrează inhibitori potenți ai CYP3A4/5. În managementul unor reacții adverse poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Dacă este întreruptă administrarea concomitentă a inhibitorului potent al CYP3A4/5, trebuie

luată în considerare revenirea la doza de axitinib utilizată înainte de începerea tratamentului cu inhibitorul potent al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inductori potenți ai CYP3A4/5

Administrarea concomitentă de axitinib și inductori potenți ai CYP3A4/5 poate determina scăderea concentrației plasmatice a axitinibului (vezi pct. 4.5). Este recomandată selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, fără potențial sau cu potențial minim inductor al CYP3A4/5.

Deși ajustarea dozei de axitinib la pacienții cărora li se administrează inductori potenți ai CYP3A4/5 nu a fost studiată, dacă trebuie administrat concomitent un inductor potent al CYP3A4/5, se recomandă creșterea treptată a dozei de axitinib. În cazul administrării unei doze mari de inductor potent al CYP3A4/5 a fost raportată apariția efectului inductor maxim în decurs de o săptămână de tratament cu inductorul. Dacă se crește doza de axitinib, pacientul trebuie monitorizat atent cu privire la toxicitate. În managementul unor reacții adverse poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Dacă se întrerupe administrarea concomitentă a inductorului potent al CYP3A4/5, trebuie luată în considerare revenirea la doza de axitinib utilizată înainte de începerea tratamentului cu inductorul potent al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). În principiu nu există date disponibile cu privire la tratamentul cu axitinib la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Axitinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) și nu trebuie utilizat la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Inlyta la copii și adolescenți < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Axitinib este destinat administrării orale. Comprimatele filmate trebuie administrate oral, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Acestea trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la axitinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimentele specifice privind siguranța trebuie monitorizate înaintea inițierii și, periodic, pe toată durata tratamentului cu axitinib, după cum este descris mai jos.

Evenimente de insuficiență cardiacă

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiopulmonară, disfuncție ventriculară stângă, fracție de ejeție scăzută și insuficiență ventriculară dreaptă) (vezi pct. 4.8).

Semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu axitinib. Managementul evenimentelor de insuficiență cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, hipertensiunea arterială a fost raportată foarte frecvent (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic controlat, perioada mediană de instalare a hipertensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică > 150 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 100 mmHg) a fost în cursul primei luni de la inițierea tratamentului cu axitinib, iar creșterea valorilor tensiunii arteriale a fost observată chiar și la numai 4 zile după inițierea axitinib.

Tensiunea arterială trebuie controlată adecvat înainte de inițierea tratamentului cu axitinib. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard. În cazul persistenței hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive, doza de axitinib trebuie scăzută. La pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, întrerupeți temporar axitinib și reîncepeți tratamentul cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv. Dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2).

În cazul hipertensiuni arteriale severe sau persistente și a simptomelor sugestive de sindrom de encefalopatie posteroară reversibilă (SEPR) (vezi mai jos), trebuie avută în vedere efectuarea unei investigații în scop diagnostic, prin rezonanță magnetică (RMN) la nivel cerebral.

Disfuncție tiroidiană

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate cazuri de hipotiroidie și, într-o măsură mai mică, de hipertiroidie (vezi pct. 4.8).

Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. Hipotiroidia sau hipertiroidia trebuie tratate conform practicii medicale standard pentru menținerea statusului eutiroidian.

Evenimente arteriale embolice și trombotice

În studiile clinice cu axitinib au fost raportate evenimente arteriale embolice și trombotice (inclusiv accident ischemic tranzitoriu, infarct miocardic, accident vascular cerebral și ocluzia arterei retiniene) (vezi pct. 4.8).

Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente. Axitinib nu a fost studiat la pacienți care au prezentat un eveniment arterial embolic sau trombotic în intervalul de 12 luni înaintea administrării.

Evenimente venoase embolice și trombotice

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate evenimente venoase embolice și trombotice (inclusiv embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă și ocluzia/tromboza venei retiniene) (vezi pct. 4.8).

Axitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente. Axitinib nu a fost studiat la pacienți care au prezentat un eveniment venos embolic sau trombotic în intervalul de 6 luni înaintea administrării.

Creșterea valorilor hemoglobinei sau hematocritului

În timpul tratamentului cu axitinib pot să apară creșteri ale valorilor hemoglobinei sau hematocritului, care reflectă creșterea masei eritrocitare (vezi pct. 4.8, policitemie). Creșterea masei eritrocitare poate crește riscul de evenimente embolice și trombotice.

Este necesară monitorizarea valorilor hemoglobinei sau hematocritului înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. Dacă apar creșteri peste valorile normale ale hemoglobinei sau hematocritului, pacienții trebuie tratați conform practicii medicale standard pentru scăderea hemoglobinei sau hematocritului la un nivel acceptabil.

Hemoragii

În studiile clinice cu axitinib au fost raportate evenimente hemoragice (vezi pct. 4.8).

Axitinib nu a fost studiat la pacienți cu metastaze cerebrale netratate sau sângerări gastrointestinale active recente și nu trebuie utilizat la acești pacienți. Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, întrerupeți temporar doza de axitinib.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Inlyta, acest risc trebuie luat în considerare cu atenție la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Perforație gastrointestinală și formarea de fistule

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate cazuri de perforație gastrointestinală și fistule (vezi pct. 4.8).

Este necesară monitorizarea periodică a simptomelor de perforație gastrointestinală sau fistule pe parcursul tratamentului cu axitinib.

Complicații ale vindecării plăgilor

Nu au fost efectuate studii formale privind efectul axitinib asupra vindecării plăgilor.

Tratamentul cu axitinib trebuie întrerupt cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată. Decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate cazuri de SEPR (vezi pct. 4.8).

SEPR este o afecțiune neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, crize convulsive, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări vizuale și neurologice. Hipertensiune arterială ușoară până la severă poate fi prezentă. Este necesar un examen imagistic prin rezonanță magnetică pentru confirmarea diagnosticului de SEPR. La pacienții cu semne sau simptome de SEPR, întrerupeți temporar sau opriți permanent tratamentul cu axitinib. Siguranța reînceperii terapiei cu axitinib la pacienții cu SEPR în antecedente nu este cunoscută.

Proteinurie

În studiile clinice cu axitinib a fost raportată proteinuria, inclusiv cu severitate de gradul 3 și 4 (vezi pct. 4.8).

Se recomandă monitorizarea pentru depistarea proteinuriei înainte de inițierea terapiei și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. La pacienții care dezvoltă proteinurie moderată până la severă, trebuie redusă doza sau se întrerupe temporar tratamentul cu axitinib (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu axitinib trebuie oprit dacă pacientul dezvoltă sindrom nefrotic.

Reacții adverse hepatice

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate reacții adverse hepatice. Cele mai frecvent raportate reacții adverse hepatice au inclus creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și bilirubinei plasmatice (vezi pct. 4.8). Nu au fost observate creșteri concomitente ale ALT (> 3 ori limita superioară a valorilor normale [LSVN]) și bilirubinei (> 2 ori LSVN).

Într-un studiu clinic de stabilire a dozei, la 1 pacient care a primit axitinib în doză inițială de 20 mg de două ori pe zi (de 4 ori doza inițială recomandată) a fost observată creșterea concomitentă a ALT (de 12 ori față de LSVN) și a bilirubinei (2,3 ori LSVN), situație considerată a fi hepatotoxicitate cauzată de medicament.

Este necesară monitorizarea funcției hepatice înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib.

Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu axitinib, expunerea sistemică la axitinib a fost de aproximativ două ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Axitinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și nu trebuie utilizat la această grupă de pacienți.

Vârstnici (≥ 65 ani) și rasă

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, 34% dintre pacienții tratați cu axitinib au avut vârste ≥ 65 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (77%) sau asiatică (21%). Deși nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare pentru apariția reacțiilor adverse la unii pacienți vârstnici și asiatici, în general nu au fost observate diferențe majore privind siguranța și eficacitatea axitinib între pacienții care au avut ≥ 65 ani și cei care nu sunt vârstnici și între pacienții de rasă caucaziană și cei ce aparțin altei rase.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârsta sau rasa pacientului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele *in vitro* demonstrează că axitinib este metabolizat în principal de CYP3A4/5 și, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 și uridin difosfat glucuronoziltransferaza (UGT) 1A1.

Inhibitori CYP3A4/5

Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5, administrat în doză de 400 mg o dată pe zi timp de 7 zile, a crescut de 2 ori aria de sub curbă (ASC) medie și de 1,5 ori $C_{\max}$ după o doză orală unică de axitinib 5 mg, administrată la voluntari sănătoși. Administrarea concomitentă de axitinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, eritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir și telitromicină) poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinib. De asemenea, fructul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice ale

axitinib. Este recomandată alegerea pentru administrare concomitentă, a medicamentelor fără potențial sau cu potențial minim de inhibare a CYP3A4/5. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP3A4/5, se recomandă ajustarea dozei de axitinib (vezi pct. 4.2).

Inhibitori CYP1A2 și CYP2C19

CYP1A2 și CYP2C19 reprezintă căi minore (< 10%) de metabolizare a axitinib. Nu a fost studiat efectul inhibitorilor puternici ai acestor izozime asupra farmacocineticii axitinib. La pacienții tratați cu inhibitori puternici ai acestor izozime este recomandată prudență din cauza riscului de creștere a concentrațiilor plasmatice ale axitinib.

Inductori CYP3A4/5

Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4/5, administrată în doză de 600 mg o dată pe zi timp de 9 zile, a redus ASC medie cu 79% și C_{max} cu 71% pentru doza unică de axitinib 5 mg, la voluntari sănătoși.

Administrarea concomitentă a axitinib cu inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu rifampicină, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital și *Hypericum perforatum* [sunătoare]) poate reduce concentrațiile plasmatice ale axitinib. Este recomandată alegerea pentru administrare concomitentă, a medicamentelor fără potențial sau cu potențial minim de inducere a CYP3A4/5. Dacă trebuie asociat un inductor puternic al CYP3A4/5, se recomandă ajustarea dozei de axitinib (vezi pct. 4.2).

Studii in vitro cu privire la inhibarea și inducerea CYP și UGT

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib nu inhibă CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 sau UGT1A1 la concentrațiile plasmatice terapeutice.

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib are un potențial de inhibare a CYP1A2. Prin urmare, administrarea concomitentă a axitinib cu substraturi ale CYP1A2 poate determina concentrații plasmatice crescute ale substraturilor CYP1A2 (de exemplu, teofilină).

De asemenea, studiile *in vitro* indică faptul că axitinib are potențialul de a inhiba CYP2C8. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a axitinib cu paclitaxel, un substrat cunoscut al CYP2C8, nu a avut ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale paclitaxel la pacienții cu neoplasm în stadiu avansat, indicând lipsa inhibării CYP2C8 în experiența clinică.

De asemenea, studiile *in vitro* efectuate pe hepatocite umane au indicat faptul că axitinib nu induce CYP1A1, CYP1A2 sau CYP3A4/5. De aceea, administrarea concomitentă a axitinib nu este de așteptat să scadă *in vivo* concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP1A1, CYP1A2 sau CYP3A4/5.

Studii in vitro cu glicoproteina P

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib inhibă glicoproteina P. Cu toate acestea, nu se așteaptă inhibarea glicoproteinei P la concentrațiile plasmatice terapeutice de axitinib. Prin urmare, administrarea concomitentă a axitinib nu este de așteptat să crească *in vivo* concentrația plasmatică a digoxinului sau a altor substraturi ale glicoproteinei P.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea axitinib la femeile gravide. Pe baza proprietăților farmacologice ale axitinib, acesta poate determina efecte dăunătoare asupra fătului când este administrat la femeia gravidă. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații (vezi pct. 5.3). Axitinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 1 săptămână după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă axitinib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Axitinib nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor preclinice, axitinib are potențialul de a afecta funcția de reproducere și fertilitatea la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Axitinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați că pot prezenta evenimente cum sunt amețeli și/sau oboseală în timpul tratamentului cu axitinib.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Următoarele riscuri, inclusiv măsurile corespunzătoare care trebuie luate sunt discutate în detaliu la *pct. 4.4*: evenimente de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, disfuncție tiroidiană, evenimente tromboembolice arteriale, evenimente tromboembolice venoase, creșterea concentrațiilor hemoglobinei sau a hematocritului, hemoragie, perforație gastro-intestinală și formare de fistule, complicații la vindecarea rănilor, SEPR, proteinurie și creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice.

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse observate după tratamentul cu axitinib au fost diaree, hipertensiune arterială, fatigabilitate, scăderea apetitului alimentar, greață, scădere ponderală, disfonie, sindrom de eritrodisezie palmo-plantară (sindrom mână-picior), hemoragie, hipotiroidism, vărsături, proteinurie, tuse și constipație.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate pentru un set de date combinate de la 672 pacienți care au primit axitinib în studii clinice pentru tratamentul pacienților cu CCR (vezi pct. 5.1). Sunt, de asemenea, incluse reacțiile adverse identificate în studiile clinice efectuate după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, de frecvență și de gradul de severitate. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Baza de date actuală privind siguranța pentru axitinib este prea mică pentru a detecta reacțiile adverse rare și foarte rare.

Categoriile au fost stabilite pe baza frecvențelor absolute din datele combinate din studiile clinice. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse din aceeași categorie de frecvență sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în studiile CCR la pacienții care au primit axitinib (N = 672)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse^a	Toate gradele^b %	Gradul 3^b %	Gradul 4^b %
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenie	1,6	0,1	0
		Policitemie ^c	1,5	0,1	0
	Mai puțin frecvente	Neutropenie	0,3	0,1	0
		Leucopenie	0,4	0	0
Tulburări endocrine	Foarte frecvente	Hipotiroidie ^c	24,6	0,3	0
	Frecvente	Hipertiroidie ^c	1,6	0,1	0,1
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea apetitului alimentar	39,0	3,6	0,3
	Frecvente	Deshidratare	6,7	3,1	0,3
		Hiperkaliemie	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemie	2,2	0,1	0,3
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee	16,2	0,7	0
		Disgeuzie	11,5	0	0
	Frecvente	Amețeli	9,1	0,6	0
	Mai puțin frecvente	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă ^e	0,3	0,1	0
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Tinitus	3,1	0	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Evenimente de insuficiență cardiacă ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemoragie ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Frecvente	Evenimente venoase embolice și trombotice ^{c, d,i}	2,8	0,9	1,2
		Evenimente arteriale embolice și trombotice ^{c, d,j}	2,8	1,2	1,3
	Frecvență necunoscută	Anevrisme și disecții arteriale ^d	-	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee ^d	17,1	3,6	0,6
		Tuse	20,4	0,6	0
		Disfonie	32,7	0	0,1
	Frecvente	Durere orofaringiană	7,4	0	0

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse^a	Toate gradele^b %	Gradul 3^b %	Gradul 4^b %
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	55,4	10,1	0,1
		Vărsături	23,7	2,7	0,1
		Greață	33,0	2,2	0,1
		Dureri abdominale	14,7	2,5	0,3
		Constipație	20,2	1,0	0
		Stomatită	15,5	1,8	0
		Dispepsie	11,2	0,1	0
	Frecvente	Dureri la nivelul etajului abdominal superior	9,4	0,9	0
		Flatulență	4,5	0	0
		Hemoroizi	3,3	0	0
		Glosodinie	2,8	0	0
		Perforație gastro-intestinală și fistulă ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Tulburări hepato-biliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie	1,3	0,1	0,1
		Colecistită ⁿ	1,0	0,6	0,1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Eritrodisestezie palmo-planară (sindrom mână-picior)	32,1	7,6	0
		Erupție cutanată tranzitorie	14,3	0,1	0
		Xerodermie	10,1	0,1	0
	Frecvente	Prurit	6,0	0	0
		Eritem	3,7	0	0
		Alopecie	5,7	0	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie	17,7	1,9	0,3
		Dureri la nivelul extremităților	14,1	1,0	0,3
	Frecvente	Mialgie	8,2	0,6	0,1
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Proteinurie ^l	21,1	4,8	0,1
	Frecvente	Insuficiență renală ^m	1,6	0,9	0,1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	45,1	10,6	0,3
		Astenie ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflamația mucoaselor	13,7	1,0	0

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse ^a	Toate gradele ^b %	Gradul 3 ^b %	Gradul 4 ^b %
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Scădere ponderală	32,7	4,9	0
	Frecvente	Creștere a lipazei	3,7	0,7	0,7
		Creștere a alanin aminotranferazei	6,5	1,2	0
		Creștere a amilazei	3,4	0,6	0,4
		Creștere a aspartat aminotransferazei	6,1	1,0	0
		Creștere a fosfatazei alcaline	4,8	0,3	0
		Creștere a creatininei	5,7	0,4	0
		Creștere a hormonului stimulator tiroidian	7,9	0	0

^a Reacțiile adverse sunt grupate în funcție de frecvență în timpul tratamentului, indiferent de cauză.

^b Criteriile de Terminologie Comună pentru Reacții Adverse ale Institutului Național al Cancerului, Versiunea 3.0

^c Vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate.

^d Au fost raportate cazuri letale (Gradul 5).

^e Inclusiv leucoencefalopatie.

^f Inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiopulmonară, fracție de ejeecție scăzută, disfuncție ventriculară stângă și insuficiență ventriculară dreaptă.

^g Inclusiv hipertensiune arterială accelerată, creștere a tensiunii arteriale, hipertensiune arterială și criză hipertensivă.

^h Inclusiv timp de tromboplastină parțial activat prelungit, hemoragie anală, hemoragie arterială, hematurie, hemoragie a sistemului nervos central, hemoragie cerebrală, timp de coagulare prelungit, hemoragie conjunctivală, contuzie, diaree hemoragică, sângerare uterină disfuncțională, epistaxis, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală, sângerare gingivală, hematemeză, hematochezie, scădere a hematocritului, hematom, hematurie, scădere a hemoglobinei, hemoptizie, hemoragie a arterei coronare, hemoragie în tractul urinar, hemoragie hemoroidală, hemostază, tendință sporită de apariție a hematoamelor, raport normalizat internațional crescut, hemoragie gastro-intestinală inferioară, melenă, peteșii, hemoragie faringiană, timp de protrombină prelungit, hemoragie pulmonară, purpură, hemoragie rectală, scădere a numărului de eritrocite în sânge, hemoragie renală, hemoragie sclerală, hematocel scrotal, hematom splenic, hemoragie la baza unghială, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie linguală, hemoragie gastro-intestinală superioară și hemoragie vaginală.

ⁱ Inclusiv sindromul Budd-Chiari, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă jugulară, tromboză venoasă pelvină, embolie pulmonară, ocluzie a venei retiniene, tromboză venoasă retiniană, tromboză venoasă subclaviculară, tromboză venoasă și tromboză venoasă a membrelor.

^j Inclusiv infarct miocardic acut, embolie, infarct miocardic, ocluzie arterială retiniană și accident ischemic tranzitoriu.

^k Perforația gastro-intestinală și fistula includ următorii termeni preferați: abces abdominal, abces anal, fistulă anală, fistulă, scurgere anastomotică gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală, perforație a intestinului gros, fistulă esofagobronhică și peritonită.

^l Proteinuria include următorii termeni preferați: proteine în urină, prezența proteinelor în urină și proteinurie.

^m Inclusiv insuficiență renală acută.

ⁿ Colecistita include colecistită acută, colecistită, colecistită infecțioasă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib (N = 359), în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă la 1,7 % dintre pacienții care au primit axitinib, inclusiv

insuficiență cardiacă (0,6%), insuficiență cardiopulmonară (0,6%), disfuncție ventriculară stângă (0,3%) și insuficiență ventriculară dreaptă (0,3%). Insuficiența cardiacă de gradul 4 a fost raportată ca reacție adversă la 0,6 % dintre pacienții care au primit axitinib. Insuficiența cardiacă letală a fost raportată la 0,6 % dintre pacienții care au primit axitinib.

În studiile de monoterapie, cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiopulmonară, disfuncție ventriculară stângă, fracție de ejeție scăzută și insuficiență ventriculară dreaptă) la 1,8% dintre pacienții care au primit axitinib. Evenimente de insuficiență cardiacă de gradul 3/4 au fost raportate la 1,0% dintre pacienți și evenimente de insuficiență cardiacă letală au fost raportate la 0,3% dintre pacienții care au primit axitinib.

Disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, hipotiroidismul a fost raportat la 20,9% dintre pacienți, iar hipertiroidismul a fost raportat la 1,1% dintre pacienți. Valoarea crescută a hormonului stimulator tiroidian (TSH) a fost raportată ca reacție adversă la 5,3% dintre pacienții care au primit axitinib. În cadrul evaluărilor de laborator de rutină la pacienții care aveau TSH < 5 μU/ml înainte de tratament, au apărut creșteri ale valorii TSH până la ≥ 10 μU/ml la 32,2% dintre pacienții tratați cu axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, hipotiroidismul a fost raportat la 24,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Hipertiroidismul a fost raportat la 1,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Evenimente venoase embolice și trombotice (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, reacțiile adverse venoase embolice și trombotice au fost raportate la 3,9% dintre pacienții care au primit axitinib și au inclus embolie pulmonară (2,2%), ocluzia/tromboza venei retiniene (0,6%) și tromboză venoasă profundă (0,6%). Reacții adverse venoase embolice și trombotice de gradul 3/4 au fost raportate la 3,1% dintre pacienții care au primit axitinib. Embolia pulmonară letală a fost raportată la un pacient (0,3%) căruia i s-a administrat axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat evenimente venoase embolice și trombotice la 2,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Evenimente venoase embolice și trombotice de grad 3 au fost raportate la 0,9% dintre pacienți. Evenimente venoase embolice și trombotice de grad 4 au fost raportate la 1,2% dintre pacienți. Evenimente venoase embolice și trombotice letale au fost raportate la 0,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Evenimente arteriale embolice și trombotice (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR s-au raportat reacții adverse arteriale embolice și trombotice la 4,7% dintre pacienții tratați cu axitinib, inclusiv infarct miocardic (1,4%), accident ischemic tranzitoriu (0,8%) și accident vascular cerebral (0,6%). Reacțiile adverse arteriale embolice și trombotice de gradul 3/4 au fost raportate la 3,3% dintre pacienții care au primit axitinib. Un infarct miocardic acut letal și un accident vascular cerebral letal au fost raportate la câte un pacient (0,3%). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), reacțiile adverse arteriale embolice și trombotice (inclusiv accident ischemic tranzitoriu, infarct miocardic și accident vascular cerebral) au fost raportate la 5,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat evenimente arteriale embolice și trombotice la 2,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Evenimente arteriale embolice și trombotice de grad 3 au fost raportate la 1,2% dintre pacienți. Evenimente arteriale embolice și trombotice de grad 4 au fost raportate la 1,3% dintre pacienți. Evenimente arteriale embolice și trombotice letale au fost raportate la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Policitemie (vezi Creșterea valorilor hemoglobinei sau hematocritului la pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, policitemia a fost raportată la 1,4% dintre pacienții care au primit axitinib. Evaluările de laborator de rutină au detectat creșterea valorii hemoglobinei peste LSVN la 9,7% dintre pacienții care au primit axitinib. În patru studii clinice cu axitinib în tratamentul pacienților cu CCR (N = 537), creșterea valorii hemoglobinei peste LSVN a fost observată la 13,6% dintre cei care au primit axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, policitemia a fost raportată la 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Hemoragii (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, în care nu au fost incluși pacienții cu metastaze cerebrale netratate, reacțiile adverse hemoragice au fost raportate la 21,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Reacțiile adverse hemoragice la pacienții tratați cu axitinib au inclus epistaxis (7,8%), hematurie (3,6%), hemoptizie (2,5%) hemoragie rectală (2,2%), sângerări gingivale (1,1%), hemoragie gastrică (0,6%), hemoragie cerebrală (0,3%) și hemoragie gastro-intestinală inferioară (0,3%). Reacții adverse hemoragice de grad ≥ 3 au fost raportate la 3,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib (inclusiv hemoragie cerebrală, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală inferioară și hemoptizie). Hemoragie letală a fost raportată la un pacient (0,3%) cărui i s-a administrat axitinib (hemoragie gastrică). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), a fost raportată hemoptizia la 3,9% dintre pacienți; hemoptizia de grad ≥ 3 a fost raportată la 0,5% dintre pacienți.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat evenimente hemoragice la 25,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Reacții adverse hemoragice de grad 3 au fost raportate la 3% dintre pacienți. Reacții adverse hemoragice de grad 4 au fost raportate la 1% dintre pacienți și hemoragii letale au fost raportate la 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Perforație gastro-intestinală și formarea de fistule (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, evenimente de tip perforație gastro-intestinală au fost raportate la 1,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib, inclusiv fistulă anală (0,6%), fistulă (0,3%) și perforație gastro-intestinală (0,3%). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), au fost raportate evenimente de tip perforație gastro-intestinală la 1,9% dintre pacienți, iar perforația gastro-intestinală letală a fost raportată la un pacient (0,1%).

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat perforație gastro-intestinală și fistulă la 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu axitinib.

Într-un studiu clinic controlat cu axitinib în tratamentul pacienților cu CCR, un pacient a primit accidental o doză de 20 mg de două ori pe zi timp de 4 zile și a prezentat amețeli (Gradul 1).

Într-un studiu clinic de stabilire a dozei de axitinib, subiecții care au primit doze inițiale de 10 mg de două ori pe zi sau de 20 mg de două ori pe zi au prezentat reacții adverse care au inclus hipertensiune arterială, crize convulsive asociate cu hipertensiune arterială și hemoptizie letală.

În cazul unui supradozaj suspectat, administrarea axitinib trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, inhibitori de protein kinază, cod ATC: L01EK01

Mecanism de acțiune

Axitinib este un inhibitor de tirozin kinază cu activitate puternică și selectivă asupra receptorilor factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 și VEGFR-3. Acești receptori sunt implicați în angiogeneza patologică, creșterea tumorală și progresia metastatică a neoplasmului. S-a demonstrat că axitinib inhibă puternic proliferarea și supraviețuirea celulelor endoteliale mediate prin VEGF. Axitinib a inhibat fosforilarea VEGFR-2 la nivelul vascularizației xenogrefelor tumorale care exprimau molecula țintă *in vivo* și a determinat întârzierea creșterii tumorale, regresia și inhibarea metastazelor în numeroase modele experimentale de neoplasm.

Efectul asupra intervalului QTc

Într-un studiu randomizat, încrucișat, cu 2 brațe, la 35 de voluntari sănătoși s-a administrat pe cale orală o doză unică de axitinib (5 mg) în monoterapie și concomitent cu ketoconazol 400 mg, timp de 7 zile. Rezultatele acestui studiu au arătat că expunerile la niveluri plasmatice de axitinib până la de două ori mai mari decât nivelurile terapeutice preconizate după o doză de 5 mg, nu au produs o prelungire cu semnificație clinică a intervalului QT.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea axitinib au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, deschis, randomizat. Pacienții (N = 723) cu CCR în stadiu avansat a căror boală a progresat în timpul sau după tratamentul cu o terapie sistemică anterioară, care a inclus scheme terapeutice cu sunitinib, bevacizumab, temsirolimus sau citokine, au fost repartizați randomizat (1:1) pentru administrare de axitinib (N = 361) sau de sorafenib (N = 362). Criteriul principal de evaluare, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), a fost evaluat folosind o analiză centralizată independentă mascată. Criteriile secundare de evaluare au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea generală (SG).

Dintre pacienții incluși în acest studiu, la 389 pacienți (53,8%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de sunitinib, la 251 pacienți (34,7%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de citokine (interleukina-2 sau interferon alfa), la 59 pacienți (8,2%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de bevacizumab, iar la 24 pacienți (3,3%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de temsirolimus. Caracteristicile inițiale demografice și patologice au fost similare între grupurile de tratament cu axitinib și sorafenib din punct de vedere al vârstei, sexului, rasei, statusului de performanță ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), zonei geografice și tratamentului anterior.

În totalul grupelor de pacienți și în cele două subgrupe principale (tratament anterior cu sunitinib și tratament anterior cu citokine) a existat un avantaj semnificativ statistic al axitinib comparativ cu sorafenib în privința criteriului principal de evaluare, reprezentat de SFP (vezi tabelul 2 și figurile 1, 2 și 3). Valoarea SFP mediane a fost diferită în subgrupuri, în funcție de terapia anterioară. Două dintre subgrupuri au fost prea mici pentru a oferi rezultate demne de încredere (tratament anterior cu temsirolimus sau tratament anterior cu bevacizumab). În ceea ce privește SG, nu au fost diferențe semnificative statistic între brațe, în totalul grupelor de pacienți sau în subgrupe, în funcție de terapia anterioară.

Tabelul 2. Rezultate privind eficacitatea

Criteriu principal de evaluare / populația inclusă în studiu	axitinib	sorafenib	RR (Î 95%)	Valoarea p
ITT totală	N = 361	N = 362		
SFP mediană ^{a,b} exprimată în luni (Î 95%)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	< 0,0001 ^c
SG mediană ^d exprimată în luni (Î 95%)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
RRO ^{b,e} % (Î 95%)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g
Tratament anterior cu sunitinib	N = 194	N = 195		
SFP mediană ^{a,b} exprimată în luni (Î 95%)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^h
SG mediană ^d exprimată în luni (Î 95%)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
RRO ^{b,e} % (Î 95%)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^f (0,79, 2,75)	NS
Tratament anterior cu citokine	N = 126	N = 125		
SFP mediană ^{a,b} exprimată în luni (Î 95%)	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	< 0,0001 ^h
SG mediană ^d exprimată în luni (Î 95%)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
RRO ^{b,e} % (Î 95%)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

Î = Interval de încredere, RR = Risc relativ (axitinib/sorafenib); ITT: Intenție de tratament; NE:

Nu poate fi evaluat; NS: Nesemnificativ statistic; RRO: Rata de răspuns obiectiv; SG:

Supraviețuirea generală; SFP: Supraviețuire fără progresia bolii.

^a Perioada de timp de la randomizare până la progresia bolii sau deces de orice cauză, oricare survine primul. Data limită de colectare a datelor: 03 iunie 2011.

^b Evaluată printr-o analiză radiologică independentă conform Criteriului de evaluare a răspunsului la tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST).

^c Valoarea p unilaterală pe baza unui test log-rank pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG și terapia anterioară

^d Data limită de colectare a datelor: 01 noiembrie 2011.

^e Data limită de colectare a datelor: 31 august 2010.

^f Rata de risc este utilizată pentru RRO. O rată de risc > 1 a indicat o probabilitate mai mare de răspuns în brațul tratat cu axitinib; o rată de risc < 1 a indicat o probabilitate mai mare de răspuns în brațul tratat cu sorafenib.

^g Valoarea p unilaterală din testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG și terapia anterioară.

^h Valoarea p unilaterală pe baza unui test log-rank pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG.

ⁱ Valoarea p unilaterală din testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii, obținută în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu

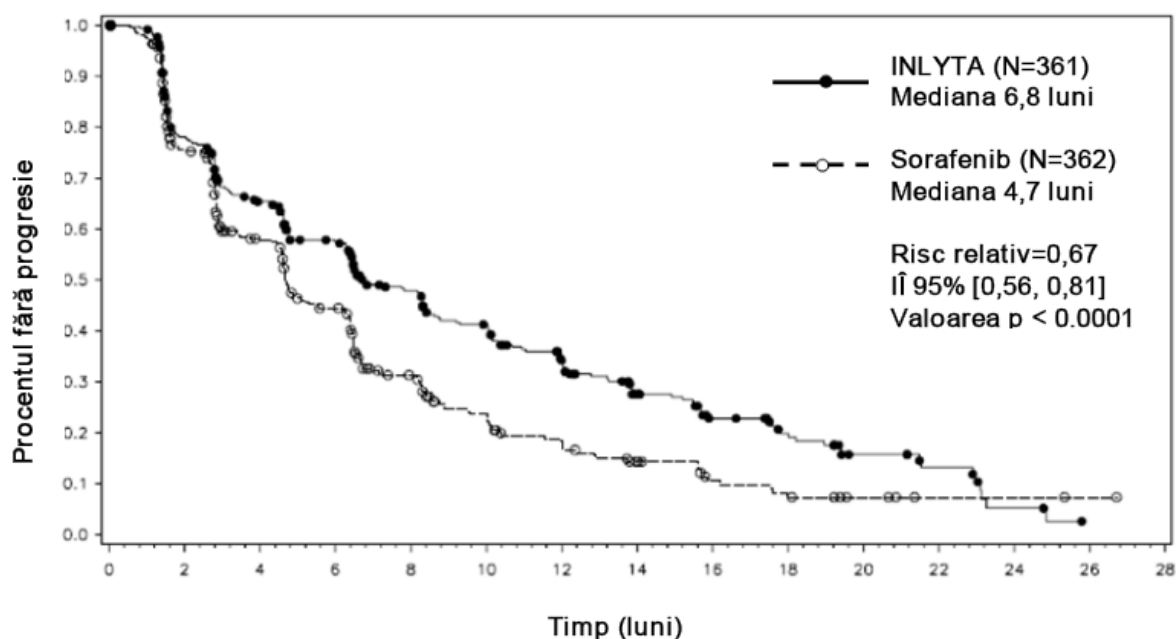


Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii, obținută în urma evaluării independente a subgrupului tratat anterior cu sunitinib

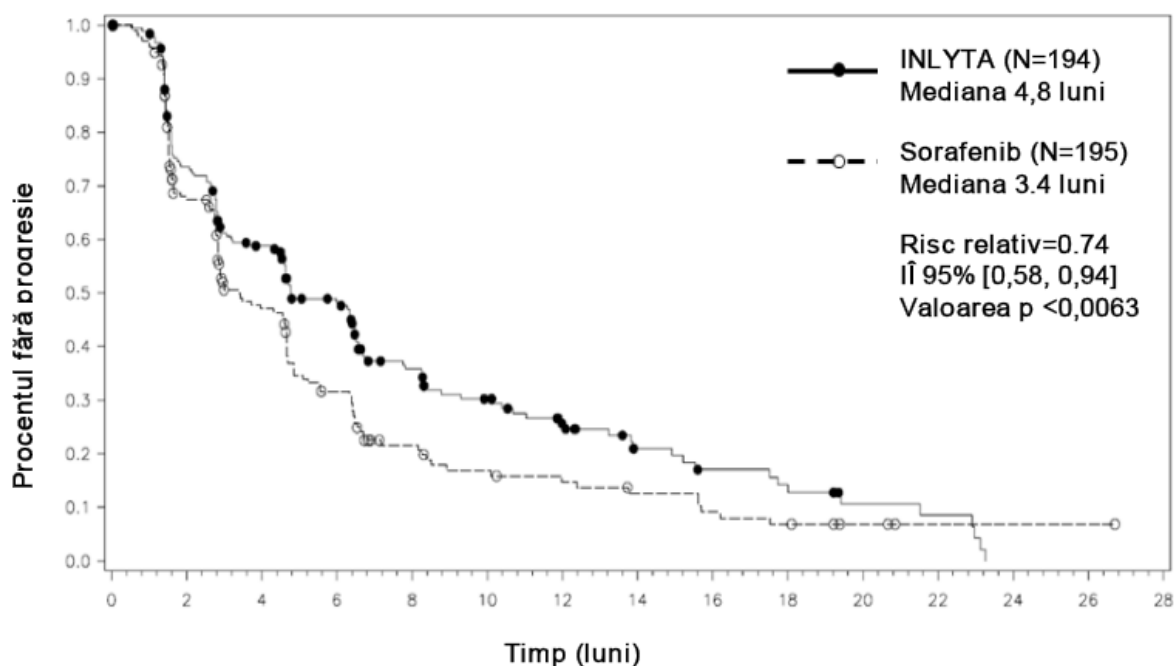
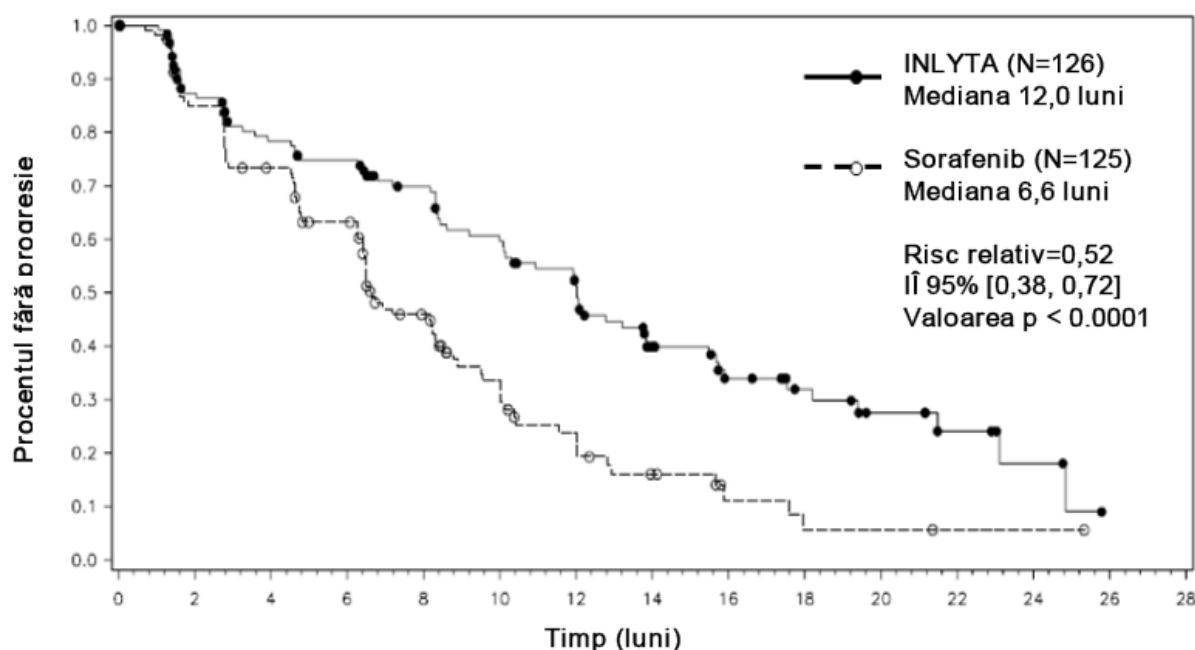


Figura 3. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii, obținută în urma evaluării independente a subgrupului tratat anterior cu citokine



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu axitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul de pelvis renal și de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul renal medular și tumora renală rabdoidă) (vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a axitinib comprimate, biodisponibilitatea medie absolută este 58% comparativ cu administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică al axitinibului se situează în intervalul 2,5-6,1 ore. Administrarea axitinibului în doză de 5 mg de două ori pe zi a avut ca rezultat o acumulare mai mică decât dublul acumulării la administrarea unei doze unice. Datorită timpului de înjumătățire scurt al axitinib, atingerea stării de echilibru este de așteptat după 2-3 zile de la doza inițială.

Absorbție și distribuție

Concentrațiile plasmatice maxime de axitinib se obțin în general după 4 ore de la administrarea orală a axitinib, cu T_{max} median în intervalul 2,5-4,1 ore. Administrarea axitinib cu o masă cu un conținut moderat de lipide a avut ca rezultat o expunere cu 10% mai redusă comparativ cu administrarea à jeun. O masă bogată în lipide, cu conținut caloric ridicat a avut ca rezultat o expunere cu 19% mai mare comparativ cu administrarea à jeun. Axitinib se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

C_{max} și ASC medii au crescut proporțional pentru dozele de axitinib din intervalul între 5 și 10 mg. *In vitro*, legarea axitinib de proteinele plasmatice umane este > 99%, cu o legare preferențială de albumină și legare moderată de glicoproteina acidă α_1 . La doza de 5 mg de două ori pe zi administrată cu alimente, media geometrică a concentrației plasmatice maxime și ASC la 24 de ore au fost de 27,8 ng/ml și, respectiv, de 265 ng·h/ml la pacienții cu CCR în stadiu avansat. Media geometrică a clearance-lui după administrarea orală și volumul aparent de distribuție au fost de 38 l/h și, respectiv, de 160 l.

Metabolizare și eliminare

Axitinib este metabolizat în principal în ficat de CYP3A4/5 și, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 și UGT1A1.

După administrarea orală a unei doze de 5 mg axitinib radiomarcant, 30-60% din radioactivitate a fost regăsită în materiile fecale, iar 23% din radioactivitate a fost regăsită în urină. Axitinib nemodificat, reprezentând 12% din doză, a fost componenta principală identificată în materiile fecale. Axitinib nemodificat nu a fost detectat în urină; metaboliții acid carboxilic și sulfoxid au reprezentat majoritatea radioactivă din urină. În plasmă, metabolitul N-glucuronid a reprezentat componenta radioactivă predominantă (50% din radioactivitatea circulantă), iar axitinib nemodificat și metabolitul sulfoxid au reprezentat fiecare aproximativ câte 20% din radioactivitatea circulantă.

Metaboliții sulfoxid și N-glucuronid au demonstrat o potență *in vitro* mai mică de aproximativ 400 de ori și, respectiv, 8000 de ori împotriva VEGFR-2 comparativ cu axitinib.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici, sex și rasă

Analiza farmacocineticii în grupuri populaționale la pacienții cu neoplasm în stadiu avansat (inclusiv CCR în stadiu avansat) și voluntari sănătoși indică faptul că nu există efecte relevante clinic ale vârstei, sexului, greutății corporale, rasei, funcției renale, genotipului UGT1A1 sau genotipului CYP2C19.

Copii și adolescenți

Axitinib nu a fost studiat la pacienți cu vârsta < 18 ani.

Insuficiență hepatică

Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că axitinib este metabolizat în principal în ficat.

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, expunerea sistemică după administrarea unei doze unice de axitinib a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) și a fost mai mare (de aproximativ două ori) la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). Axitinib nu a fost studiat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și nu trebuie utilizat la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind ajustarea dozei).

Insuficiență renală

Axitinib nemodificat nu este detectat în urină.

Axitinib nu a fost studiat la subiecții cu insuficiență renală. În studiile clinice cu axitinib în tratamentul pacienților cu CCR, au fost excluși pacienții cu creatinină serică > de 1,5 ori decât LSVN sau valoarea calculată a clearance-ului creatininei < 60 ml/min. Analiza farmacocineticii în grupuri populaționale a arătat că, clearance-ul axitinib nu a fost modificat la subiecții cu insuficiență renală și nu este necesară ajustarea dozei de axitinib.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

După administrarea de doze repetate pentru o perioadă de până la 9 luni, la șoarece și câine, principalele efecte de toxicitate au fost identificate la nivelul sistemului gastro-intestinal, hematopoietic, reproducător, osos și dentar, cu un nivel la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) aproximativ echivalent sau sub expunerea așteptată în timpul utilizării la om după doza inițială recomandată clinic (pe baza nivelurilor ASC).

Carcinogenicitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu axitinib.

Genotoxicitate

Axitinib nu a avut efect mutagen sau clastogen în studiile convenționale de genotoxicitate *in vitro*.

In vitro, a fost observată o creștere semnificativă a poliploidiei la concentrații > 0,22 µg/ml, iar *in vivo* a fost observată o creștere a eritrocitelor policromatice micronucleate cu un nivel la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) de 69 de ori mai mare decât expunerea așteptată în timpul utilizării la om.

Datele privind genotoxicitatea nu sunt considerate semnificative clinic la nivelurile de expunere observate la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Datele cu privire la efectul axitinib la nivelul testiculelor și epididimului au inclus scăderea greutatei, atrofia sau degenerarea organului, scăderea numărului de celule germinale, hipospermie sau anomalii de formă la nivelul spermatozoidilor și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoizi. Aceste date au fost observate la șoarece, la niveluri de expunere de aproximativ 12 ori mai mari decât expunerea așteptată la om, și la câine, la niveluri de expunere sub expunerea așteptată la om. Nu a fost observat niciun efect asupra reproducerii sau fertilității la șoarecii masculi la niveluri de expunere de aproximativ 57 de ori mai mari decât expunerea așteptată la om. Rezultatele obținute la femele au inclus semne de întârziere a maturizării sexuale, corpi luteali reduși sau absenți, greutate uterină redusă și atrofie uterină la expuneri aproximativ echivalente cu expunerea așteptată la om. Scăderea fertilității și a viabilității embrionare au fost observate la femelele de șoarece cu toate dozele testate, cu niveluri de expunere la cea mai mică doză de aproximativ 10 ori mai mari decât expunerea așteptată la om.

Expunerea la axitinib a femelelor de șoarece gestante a arătat o creștere a apariției malformațiilor de tip palatoschizis și a modificărilor scheletice, inclusiv întârzierea osificării, la niveluri de expunere sub cele ale expunerii așteptate la om. Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra dezvoltării perinatale și postnatale.

Date cu privire la toxicitatea la animale imature

A fost observată displazie epifizară reversibilă la șoarece și la câine după administrarea axitinib cel puțin 1 lună la niveluri de expunere de aproximativ șase ori mai mari decât cele așteptate la om. Au fost observate carii dentare parțial reversibile la șoarece tratat mai mult de 1 lună la niveluri de expunere similare cu cele ale expunerii așteptate la om. Nu au fost evaluate la animalele tinere alte manifestări de toxicitate de potențial interes la pacienții copii și adolescenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910 (15 mPa·s)

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Triacetină (E1518)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inlyta 1 mg comprimate filmate

Blister din aluminiu/aluminiu care conține 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 28 sau 56 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă și desicant silicagel ce conține 180 comprimate filmate.

Inlyta 3 mg comprimate filmate

Blister din aluminiu/aluminiu care conține 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 28 sau 56 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă și desicant silicagel ce conține 60 comprimate filmate.

Inlyta 5 mg comprimate filmate

Blister din aluminiu/aluminiu care conține 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 28 sau 56 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă și desicant silicagel ce conține 60 comprimate filmate.

Inlyta 7 mg comprimate filmate

Blister din aluminiu/aluminiu care conține 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 28 sau 56 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă și desicant silicagel ce conține 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Inlyta 1 mg comprimate filmate

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg comprimate filmate

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg comprimate filmate

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg comprimate filmate

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 3 Septembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.