

BAVENCIO[®] ▼**(avelumab) 20 mg/ml infúzny koncentrát****Verzia: 4.0****Schválené: 29.10.2020**

**Dôležité bezpečnostné
informácie na minimalizáciu
rizika vzniku imunitne
podmienených nežiaducich
reakcií**

Zdravotnícky pracovník | Často kladené otázky

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Formuláre pre hlásenie a informácie nájdete na Štátnom ústave pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Nežiaduce udalosti sa majú hlásiť aj spoločnosti MERCK s r.o., na:
e-mail: drug.safety.easterneurope@merckgroup.com
tel: + 421 (0)2 49 267 222

Obsah

Ako mám používať túto príručku?	[3]
Čo je avelumab?	[4]
Ako sa avelumab podáva?	[5]
Nežiaduce reakcie	[6]
Čo je informačná príručka pre pacienta?	[10]
Kde získam ďalšie informácie?	[11]

Ako mám používať túto príručku?

Pred predpisovaním si dôkladne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku pre BAVENCIO® (avelumab), ako aj túto edukačnú príručku. Spoločne vám umožnia porozumieť tomu, ako sa avelumab používa a pomôžu vám:

- porozumieť možným nežiaducim reakciám,
- správne liečiť nežiaduce reakcie,
- používať spolu s pacientmi Informačnú príručku pre pacienta a Informačnú kartičku pacienta,
- zabezpečiť, aby sa nežiaduce reakcie primerane a správne hlásili.

Tento edukačný materiál sa vyžaduje ako podmienka registrácie. Informácie v tejto príručke poskytuje spoločnosť MERCK s r.o. pre onkológov, onkologické sestry, lekárnikov a ďalších zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa podieľajú na liečbe pacientov dostávajúcich avelumab.

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje hlásenie akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie vrátane reakcií, ktoré nie sú zahrnuté v Súhrne charakteristických vlastností lieku BAVENCIO®. Informácie o spôsobe hlásenia nežiaducich reakcií nájdete na strane 11 tejto príručky.

Čo je avelumab?

Avelumab je ľudská – imunoglobulín G1 (IgG1) – monoklonálna protilátka namierená proti ligandu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-L1). Avelumab viaže PD-L1 a blokuje interakciu medzi PD-L1 a receptormi programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) a B7.1. Tým sa odstraňujú supresívne účinky PD-L1 na cytotoxické T-bunky CD8⁺, čo vedie k obnoveniu protinádorovej odpovede T-buniek.

Pri avelumabe sa tiež preukázala indukcia priamej lýzy nádorových buniek sprostredkovanou "prirodzenými zabíjačskými bunkami" (natural killer cells -NK bunky) prostredníctvom cytotoxicity závislej od protilátky (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC).

Na čo je avelumab indikovaný?

Schválenú indikáciu avelumabu nájdete v priloženom Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Avelumab je kontraindikovaný u všetkých pacientov s precitlivosťou na liečivo avelumab alebo na niektorú z nasledujúcich pomocných látok: manitol, ľadová kyselina octová, polysorbát 20, hydroxid sodný.

Ako sa avelumab podáva?

- Liečbu musí začať a viesť lekár so skúsenosťami s liečbou rakoviny.
- Odporúčaná dávka BAVENCIA® (avelumab) je 800 mg, podávaná intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne.
- Podávanie BAVENCIA® (avelumab) má pokračovať podľa odporúčanej schémy až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti s rádiologickou progresiou ochorenia, ktorá nie je spojená s významným klinickým zhoršením definovaným ako žiadne nové alebo zhoršujúce sa príznaky, žiadna zmena vo výkonnostnom stave počas viac ako dvoch týždňov a žiadna potreba záchranej liečby, môžu pokračovať v liečbe.

Premedikácia

- Pred podaním prvých 4 infúzií lieku BAVENCIO® (avelumab) je nevyhnutné pacientov premedikovať antihistaminikom a paracetamolom. Ak sa štvrtá infúzia dokončí bez výskytu reakcie súvisiacej s infúziou, pri nasledujúcich dávkach sa môže premedikácia podať podľa uváženia lekára.

Úprava liečby

- Zvyšovanie alebo znižovanie dávky sa neodporúča. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné podanie dávky odložiť alebo prerušiť; pozri pod nežiaducimi reakciami.

Tehotenstvo a laktácia

Ženy vo fertilnom veku treba upozorniť, aby počas liečby avelumabom neotehotneli a aby počas liečby avelumabom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke avelumabu používali účinnú antikoncepciu.

Nie je známe, či sa avelumab vylučuje do materského mlieka. Keďže je známe, že protilátky sa môžu vylučovať do materského mlieka, riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčiace ženy treba upozorniť, aby pre možný výskyt závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí počas liečby a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke lieku nedojčili.

Nežiaduce reakcie

Aké nežiaduce reakcie sa môžu spájať s liečbou avelumabom?

Bezpečnosť avelumabu sa posudzovala u 1 738 pacientov so solídnymi nádormi vrátane metastatického karcinómu z Merkelových buniek (mMCC), ktorým sa v klinických štúdiách každé 2 týždne podával avelumab v dávke 10 mg/kg. V tejto populácii pacientov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami na avelumab únava (32,4 %), nevoľnosť (25,1 %), hnačka (18,9 %), znížená chuť do jedla (18,4 %), zápcha (18,4 %), reakcie súvisiace s infúziou (17,1 %), znížená telesná hmotnosť (16,6 %) a vracanie (16,2 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami ≥ 3 . stupňa boli anémia (6,0 %), dyspnoe (3,9 %) a bolesť brucha (3,0 %). Závažnými nežiaducimi reakciami boli imunitne podmienené nežiaduce reakcie a reakcia súvisiaca s infúziou.

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Bezpečnosť avelumabu v kombinácii s axitinibom sa posudzovala u 489 pacientov s pokročilým RCC, ktorým sa v dvoch klinických štúdiách podával avelumab v dávke 10 mg/kg každé 2 týždne a axitinib v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

V tejto populácii pacientov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami hnačka (62,8 %), hypertenzia (49,3 %), únava (42,9 %), nevoľnosť (33,5 %), dysfónia (32,7 %), znížená chuť do jedla (26,0 %), hypotyreóza (25,2 %), kašeľ (23,7 %), bolesť hlavy (21,3 %), dyspnoe (20,9 %) a artralgia (20,9 %).

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť závažné alebo smrteľné sa môžu vyskytnúť v akomkoľvek orgánovom systéme alebo tkanive. U pacientov liečených avelumabom boli hlásené nasledujúce dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie:

- imunitne podmienená pneumonitída,
- imunitne podmienená hepatitída,
- imunitne podmienená kolitída,
- imunitne podmienená pankreatitída,
- imunitne podmienená myokarditída,
- imunitne podmienené endokrinopatie,
 - poruchy štítnej žľazy,
 - adrenálna insuficiencia,
 - diabetes mellitus typu 1,
- imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia,
- iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie vrátane myozitídy, hypopituitarizmu, uveitídy, myasténie gravis, myastenického syndrómu a Guillainovho-Barrého syndrómu.

Pred predpisovaním avelumabu si prečítajte sprievodný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov dostávajúcich avelumab sa hlásili reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu byť závažné. Frekvencie výskytu imunitne podmienených nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s infúziou sú uvedené v časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku BAVENCIO® (avelumab).

Ako mám sledovať a liečiť imunitne podmienené nežiaduce reakcie u pacientov dostávajúcich avelumab?

Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií súvisiacich s podávaním avelumabu bola reverzibilná a liečila sa dočasným prerušením podávania avelumabu, podaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou.

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať adekvátne vyšetrenie, aby sa potvrdila etiológia alebo vylúčili iné príčiny. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podanie avelumabu odložiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie používajú kortikosteroidy, po zlepšení sa má začať s postupným znižovaním dávky minimálne počas 1 mesiaca.

U pacientov, u ktorých nie je možné imunitne podmienené nežiaduce reakcie kontrolovať použitím kortikosteroidov, možno zvážiť podanie iných systémových imunosupresív.

Imunitne podmienená pneumonitída

Sledovanie

- U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne podmienenej pneumonitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny ako imunitne podmienená pneumonitída. Podozrenie na pneumonitídu sa má potvrdiť rádiografickým vyšetrením.

Liečba

- V prípade nežiaducich udalostí ≥ 2 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 – 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidov).
- V prípade imunitne podmienenej pneumonitídy 2. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým pneumonitída neustúpi, a v prípade imunitne podmienenej pneumonitídy 3. a 4. stupňa alebo opakujúcej sa imunitne podmienenej pneumonitídy 2. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená hepatitída

Sledovanie

- U pacientov sa majú sledovať zmeny funkcie pečene a výskyt príznakov imunitne podmienenej hepatitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny ako imunitne podmienená hepatitída.

Liečba

- V prípade nežiaducich udalostí ≥ 2 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 – 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidov).
- V prípade imunitne podmienenej hepatitídy 2. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým hepatitída neustúpi, a v prípade imunitne podmienenej hepatitídy 3. alebo 4. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená kolitída

Sledovanie

- U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne podmienenej kolitídy a majú sa vylúčiť iné príčiny ako imunitne podmienená kolitída.

Liečba

- V prípade nežiaducich udalostí ≥ 2 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 – 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidov, keď sa príznaky zlepšia alebo vymiznú).
- V prípade imunitne podmienenej kolitídy 2. alebo 3. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým kolitída neustúpi, a v prípade imunitne podmienenej kolitídy 4. stupňa alebo opakujúcej sa imunitne podmienenej kolitídy 3. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená pankreatitída

Sledovanie

- U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne podmienenej pankreatitídy. U symptomatických pacientov získajte laboratórne vyšetrenia (vrátane zobrazovacích), a požiadajte o konzultácie s gastroenterológom, aby ste zabezpečili zavedenie vhodných opatrení v ranom štádiu.

Liečba

- Majú sa podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidov).
- V prípade podozrenia na imunitne podmienenú pankreatitídu podanie avelumabu sa má odložiť.
- Ak sa potvrdí imunitne podmienená pankreatitída má sa podávanie avelumabu natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená myokarditída

Sledovanie

- U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov imunitne podmienenej myokarditídy. U symptomatických pacientov získajte laboratórne vyšetrenia a požiadajte o konzultácie s kardiológom, aby ste zabezpečili zavedenie vhodných opatrení v ranom štádiu.

Liečba

- Majú sa podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidov). Ak po podaní kortikosteroidov do 24 hodín nedôjde k zlepšeniu, má sa zvážiť ďalšia imunosupresia (napr. mykofenolát, infliximab, anti-tymocytárny globulín).
- V prípade podozrenia na imunitne podmienenú myokarditídu podanie avelumabu sa má odložiť.
- Ak sa potvrdí imunitne podmienená myokarditída má sa podávanie avelumabu natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Sledovanie

- U pacientov sa má sledovať výskyt klinických prejavov a príznakov endokrinopatií.

Liečba

- V prípade endokrinopatií 3. alebo 4. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým endokrinopatie neustúpia.

Poruchy štítnej žľazy (hypotyreóza/hypertyreóza)

Sledovanie

- U pacientov sa majú sledovať zmeny funkcie štítnej žľazy (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa toho, ako bolo indikované na základe klinického zhodnotenia) a výskyt klinických prejavov a príznakov porúch štítnej žľazy.

Liečba

- Hypotyreóza sa má podľa potreby liečiť substitučnou liečbou a hypertyreóza antityreoidálnymi liekmi.
- V prípade porúch štítnej žľazy 3. alebo 4. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť.

Adrenálna insuficiencia

Sledovanie

- U pacientov sa má počas liečby a po jej skončení sledovať výskyt prejavov a príznakov adrenálnej insuficiencie.

Liečba

- V prípade adrenálnej insuficiencie ≥ 3 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (prednizón intravenózne v dávke 1 – 2 mg/kg/deň alebo jeho perorálny ekvivalent) s nasledujúcim postupným znižovaním dávky do dosiahnutia dávky ≤ 10 mg/deň.
- V prípade symptomatickej adrenálnej insuficiencie 3. alebo 4. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť.

Diabetes mellitus typu 1

Sledovanie

- U pacientov sa má sledovať výskyt hyperglykémie alebo iných prejavov a príznakov diabetu.

Liečba

- V prípade diabetu mellitus typu 1 sa má začať liečba inzulínom.
- U pacientov s hyperglykémiou ≥ 3 . stupňa sa má podanie avelumabu odložiť a majú sa podať antidiabetiká. Liečba avelumabom sa má obnoviť, až keď sa inzulínovou substitučnou liečbou alebo antidiabetikami dosiahne kontrola metabolizmu.

Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia

Sledovanie

- U pacientov sa má pred liečbou a pravidelne počas liečby sledovať, či sa nezvyšuje hladina kreatinínu v sére.

Liečba

- V prípade nefritídy ≥ 2 . stupňa sa majú podať kortikosteroidy (úvodná dávka prednizónu 1 - 2 mg/kg/deň alebo jeho ekvivalentu s nasledujúcim postupným znižovaním dávky kortikosteroidov).
- V prípade nefritídy 2. alebo 3. stupňa sa má podanie avelumabu odložiť, kým sa nefritída neupraví na ≤ 1 . stupeň, a v prípade nefritídy 4. stupňa sa má podávanie natrvalo ukončiť.

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

U menej ako 1 % pacientov boli hlásené iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie: myozitída, hypopituitarizmus, uveitída, myasténia gravis, myastenický syndróm a Guillainov-Barrého syndróm.

Sledovanie

- Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má zabezpečiť adekvátne vyšetrovanie, aby sa potvrdila etiológia alebo vylúčili iné príčiny.

Liečba

- Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podanie avelumabu odložiť a majú sa podať kortikosteroidy.
- Podávanie avelumabu sa má obnoviť, až keď sa po postupnom znižovaní dávky kortikosteroidov imunitne podmienená nežiaduca reakcia zlepší na 1. stupeň.
- V prípade akejkoľvek imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 3. stupňa, ktorá sa opakuje, a v prípade imunitne podmienenej nežiaducej reakcie 4. stupňa sa má avelumab natrvalo vysadiť.

Reakcie súvisiace s infúziou

Sledovanie

- U pacientov sa má sledovať výskyt prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s infúziou vrátane pyrexie, zimnice, sčervenania, hypotenzie, dyspnoe, pískavého dýchania, bolesti chrbta, bolesti brucha a urtikárie.

Liečba

- V prípade reakcií súvisiacich s infúziou 1. stupňa sa má rýchlosť aktuálne podávanej infúzie znížiť o 50 %. U pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou 2. stupňa sa má infúzia dočasne prerušiť, kým sa nezlepší na 1. stupeň alebo nevymiznú; potom sa infúzia znovu začne podávať s rýchlosťou nižšou o 50 %.
- V prípade opätovného výskytu reakcie súvisiacej s infúziou 1. alebo 2. stupňa môže pacient pokračovať v liečbe avelumabom za týchto podmienok: pozorné sledovanie pacienta, náležitá úprava rýchlosti infúzie a premedikácia paracetamolom a antihistaminikom.
- V prípade reakcií súvisiacich s infúziou 3. alebo 4. stupňa sa má infúzia zastaviť a podávanie avelumabu sa má natrvalo ukončiť.

Čo je informačná príručka pre pacienta?

V informačnej príručke pre pacienta sú zdôraznené dôležité informácie o liečbe BAVENCIOM® (avelumab). Príručku môžete použiť ako pomôcku na začatie rozhovoru s pacientom o liečbe. Pacienti si ju podľa potreby môžu sami prezrieť, aby lepšie porozumeli svojmu režimu liečby.

Okrem poskytnutia prehľadu o liečbe informačná príručka pre pacienta presne uvádza, čo má pacient robiť v prípade výskytu nežiaducej reakcie (t. j. imunitne podmienenej nežiaducej reakcie alebo reakcie súvisiacej s infúziou).

V každej príručke je vložená **informačná kartička pacienta**, ktorú musia pacienti vždy nosiť so sebou a ukázať pri všetkých lekárskejších návštevách zdravotníckym pracovníkom iným, než je lekár predpisujúci avelumab.

Poučte pacienta, aby vyplnil všetky relevantné časti kartičky vrátane všetkých kontaktných údajov predpisujúceho lekára, pacienta a všetkých ošetrovateľov, ktorí pomáhajú pri liečbe pacienta. Táto kartička môže byť nápomocná hlavne pri návštevách pohotovostných zdravotníckych zariadení, kde pacienta nemusia poznať.

Uistite sa, prosím, že pacienti pochopili, ako majú používať Informačnú kartičku pre pacienta. Obsahuje súhrn informácií ako rozpoznať a ako správne liečiť nežiaduce reakcie. Zdôraznite pacientom dôležitosť vyplnenia kontaktných informácií v kartičke a jej nosenia vždy počas liečby.

Najdôležitejšie je pripomenúť pacientom, že ak sa u nich vyskytne nežiaduca reakcia, majú ihneď vyhľadať lekársku pomoc a podrobiť sa okamžitej liečbe.

Kde získam ďalšie informácie?

Viac informácií o BAVENCIU® (avelumab) je dostupných v Súhrne charakteristických vlastností lieku

http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf

alebo telefonicky na čísle oddelenia spoločnosti MERCK s r. o., poskytujúcom medicínske informácie +421 (0) 2 49 267 222.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie aj priamo na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov

a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206,

internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Podozrenia na nežiaduce udalosti sa majú hlásiť aj spoločnosti Merck s r.o. na:

e- mail: drug.safety.easterneurope@merckgroup.com

tel: + 421 (0)2 49 267 222.

Ak potrebujete akékoľvek ďalšie informácie týkajúce sa používania avelumabu, alebo by ste chceli získať ďalšie kópie edukačných materiálov, kontaktujte informačné oddelenie spoločnosti MERCK s r. o., poskytujúce medicínske informácie na telefónnom čísle +421 (0) 2 49 267 222, alebo kontaktujte spoločnosť MERCK s r. o., prostredníctvom jej domovskej webovej stránky slovakia@merckgroup.com.

Dátum schválenia: 29.10.2020

BAV/SK/V4/2020