

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Avelumab.
Eine Durchstechflasche zu 10 ml enthält 200 mg Avelumab.

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen den immunmodulatorischen Zelloberflächen-Liganden PD-L1 gerichtet ist und mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Die Lösung hat einen pH-Wert von 5,0 - 5,6 und eine Osmolalität zwischen 270 und 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Bavencio als Monotherapie beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht.

Die Verabreichung von Bavencio sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die empfohlene Dosis von Bavencio in Kombination mit Axitinib beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht, während Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oral (im Abstand von 12 Stunden) eingenommen wird. Die Anwendung erfolgt unabhängig

von den Mahlzeiten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Weitere Informationen zur Dosierung von Axitinib sind in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

Prämedikation

Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden.

Behandlungsmodifikationen

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich; siehe Tabelle 1.

Detaillierte Leitlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad*	Behandlungsmodifikation
Infusionsbedingte Reaktionen	Infusionsbedingte Reaktion Grad 1	Infusionsgeschwindigkeit um 50 % herabsetzen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind; Infusion mit einer um 50 % niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufnehmen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder Grad 4	Dauerhaft absetzen
Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Pneumonitis Grad 3 oder Grad 4 oder rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Dauerhaft absetzen
Hepatitis Bavencio in Kombination mit Axitinib siehe unten.	Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) auf mehr als das 3fache und bis zum 5fachen der oberen Normgrenze (ULN) erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 1,5fache und bis zum 3fachen der ULN erhöht	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	AST oder ALT auf mehr als das 5fache der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 3fache der ULN erhöht	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Kolitis oder Diarrhö Grad 2 oder Grad 3	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Kolitis oder Diarrhö Grad 4 oder rezidivierende Kolitis Grad 3	Dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Verdacht auf Pankreatitis	Aufschieben
	Bestätigte Pankreatitis	Dauerhaft absetzen
Myokarditis	Verdacht auf Myokarditis	Aufschieben
	Bestätigte Myokarditis	Dauerhaft absetzen

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad*	Behandlungsmodifikation
Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hyperglykämie)	Endokrinopathien Grad 3 oder Grad 4	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
Nephritis und renale Dysfunktion	Serumkreatinin über dem 1,5- und bis zum 6fachen der ULN	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Serumkreatinin über dem 6fachen der ULN	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom)	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Oben nicht beschriebene klinische Anzeichen oder Symptome einer immunvermittelten Nebenwirkung Grad 2 oder Grad 3 	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Nebenwirkung oder Nebenwirkung Grad 4 (mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mittels Hormonersatztherapie beherrschbar sind) • Rezidivierende immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 • Notwendigkeit von mindestens 10 mg Prednison pro Tag oder Äquivalent über mehr als 12 Wochen • Persistierende immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder Grad 3 über mindestens 12 Wochen 	Dauerhaft absetzen

* Die Toxizitätsgrade entsprechen den Allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des US-amerikanischen National Cancer Institute, Version 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI-CTCAE v4.03]).

Behandlungsmodifikationen bei Anwendung von Bavencio in Kombination mit Axitinib

Wenn die Werte für ALT oder AST das ≥ 3 fache der ULN, aber das < 5 fache der ULN, oder für Gesamtbilirubin das $\geq 1,5$ fache der ULN, aber das < 3 fache der ULN, betragen, sollte die Behandlung sowohl mit Bavencio als auch mit Axitinib unterbrochen werden, bis diese Nebenwirkungen auf den Grad 0-1 abgeklungen sind. Dauern die Nebenwirkungen länger an (mehr als 5 Tage), sollte eine Kortikosteroid-Therapie mit Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen in Erwägung gezogen werden. Nach der Erholung sollte die Wiederaufnahme der Behandlung mit Bavencio oder Axitinib oder eine sukzessive Wiederaufnahme der Behandlung mit sowohl Bavencio als auch Axitinib in Erwägung gezogen werden. Bei erneuter Behandlung mit Axitinib sollte eine Dosisreduktion gemäß der Axitinib-Produktinformation berücksichtigt werden.

Wenn die Werte für ALT oder AST das ≥ 5 fache der ULN oder das > 3 fache der ULN und gleichzeitig für Gesamtbilirubin das ≥ 2 fache der ULN betragen oder der Wert für Gesamtbilirubin das ≥ 3 fache der ULN beträgt, sollte die Behandlung sowohl mit Bavencio als auch Axitinib dauerhaft abgesetzt und eine Kortikosteroid-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Hinweis zur Dosisanpassung für Axitinib bei Anwendung mit Bavencio

Wird Bavencio in Kombination mit Axitinib angewendet, sind die empfohlenen Dosisanpassungen für Axitinib in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bavencio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Art der Anwendung

Bavencio ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Bavencio ist entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu verdünnen. Das Arzneimittel wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern verabreicht.

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, auch mit schwerem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.

Bei infusionsbedingten Reaktionen 3. oder 4. Grades sollte die Infusion abgebrochen und Avelumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei infusionsbedingten Reaktionen 1. Grades sollte die Infusionsgeschwindigkeit der aktuellen Infusion um 50 % gesenkt werden. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen 2. Grades sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden, bis die Reaktionen auf Grad 1 zurückgegangen oder

vollständig abgeklungen sind. Danach kann die Infusion mit einer um 50 % niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine infusionsbedingte Reaktion 1. oder 2. Grades erneut auf, kann der Patient unter engmaschiger Beobachtung nach geeigneter Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminika weiterhin mit Avelumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien trat eine infusionsbedingte Reaktion bei 98,6 % (433/439) der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion hatten, zum ersten Mal während der ersten 4 Infusionen auf, wobei die Reaktionen in 2,7 % (12/439) der Fälle einen Grad ≥ 3 aufwiesen. Bei den übrigen 1,4 % (6/439) der Patienten, die infusionsbedingte Reaktionen hatten, traten diese nach den ersten 4 Infusionen auf, wobei alle Reaktionen 1. oder 2. Grades waren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die unter Avelumab auftraten, waren reversibel und konnten durch vorübergehendes oder dauerhaftes Absetzen von Avelumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen kontrolliert werden.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt werden, sollte die Kortikosteroid-Therapie nach Besserung der Nebenwirkung über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden.

Bei Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrollierbar sind, kann eine Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Pneumonitis aufgetreten. In einem Fall wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Ein Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt werden.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Pneumonitis 3. oder 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Hepatitis aufgetreten. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Hepatitis sind auszuschließen.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Hepatitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Hepatitis 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschließen. Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Kolitis 2. oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Kolitis 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Kolitis 3. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind gastroenterologische und Laboruntersuchungen (einschließlich bildgebender Verfahren) durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Pankreatitis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pankreatitis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Pankreatitis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind kardiologische und Laboruntersuchungen durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Myokarditis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids). Wenn nach 24-stündiger Kortikosteroid-Therapie keine Besserung eingetreten ist, sollte die Gabe zusätzlicher Immunsuppressiva (z. B. Mycophenolat, Infliximab, Antithymozytenglobulin) in Erwägung gezogen werden.

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Myokarditis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelten Schilddrüsenerkrankungen, immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden. Bei einer Endokrinopathie 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Schilddrüsenerkrankungen können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden. Wenn erforderlich sollte eine Hypothyreose mit einer Hormonsubstitutionstherapie und eine Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt werden.

Bei Schilddrüsenerkrankungen 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz ≥ 3 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison intravenös oder orales Äquivalent), mit anschließendem Ausschleichen, bis eine Dosis von ≤ 10 mg/Tag erreicht wurde.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1

Avelumab kann Diabetes mellitus Typ 1 einschließlich diabetischer Ketoazidose hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden. Im Fall eines Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Insulin-Therapie einzuleiten. Bei Patienten mit Hyperglykämie ≥ 3 . Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen und eine antihyperglykämische Behandlung verabreicht werden. Die Behandlung mit Avelumab sollte wiederaufgenommen werden, nachdem unter Insulin-Ersatztherapie eine metabolische Kontrolle erreicht wurde.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Avelumab kann eine immunvermittelte Nephritis hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden. Bei einer Nephritis ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden. Bei einer Nephritis 2. Grades oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen auf \leq Grad 1 unterbrochen werden. Bei einer Nephritis 4. Grades sollte Avelumab dauerhaft abgesetzt werden.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei weniger als 1 % der Patienten wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen ist durch eine geeignete Abklärung die Ätiologie zu bestätigen oder andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollten

die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn die immunvermittelte Nebenwirkung nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide auf einen Schweregrad von 1 oder weniger zurückgegangen ist, sollte die Behandlung mit Avelumab wiederaufgenommen werden. Avelumab sollte bei erneutem Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades und bei Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, trat eine Hepatotoxizität mit ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades häufiger auf als im Vergleich zur Monotherapie mit Avelumab zu erwarten war (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten häufiger als bei einer Monotherapie mit Avelumab auf Veränderungen der Leberwerte und Symptome kontrolliert werden.

Bei einer Hepatotoxizität 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer Hepatotoxizität 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden. Bei Ereignissen vom Grad ≥ 2 sollte der Einsatz von Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von klinischen Studien ausgeschlossen: aktive Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS); aktive oder anamnestische Autoimmunerkrankung; Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorausgegangenen 5 Jahren; Organtransplantat; Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Avelumab durchgeführt.

Avelumab wird hauptsächlich über katabole Stoffwechselwege abgebaut, daher sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Avelumab sowie bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. Bei Tiermodellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt (siehe Abschnitt 5.3). Diese Befunde weisen auf das potentielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten, führen könnte.

Es ist bekannt, dass humane IgG1-Immunglobuline plazentagängig sind. Daher besteht bei Avelumab die Möglichkeit einer Übertragung von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus. Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dass eine Behandlung mit Avelumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avelumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden werden können, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Stillenden Frauen sollte geraten werden, aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen während der Behandlung und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung nicht zu stillen.

Fertilität

Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Auch wenn keine Studien zur Untersuchung der Wirkung von Avelumab auf die Fertilität durchgeführt wurden, zeigten Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe über einen Zeitraum von einem bzw. drei Monaten keine beachtenswerten Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane von Affen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Avelumab wurde von Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten sollte geraten werden, beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Avelumab keinen ungünstigen Einfluss auf sie besitzt.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten ist Avelumab mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Avelumab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Merkelzellkarzinom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avelumab als Monotherapie wurde bei 1.738 Patienten mit soliden Tumoren, auch mit metastasiertem MCC, untersucht. Diese Patienten haben im Rahmen klinischer Studien Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen erhalten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten unter Avelumab auftretenden Nebenwirkungen Ermüdung (32,4 %), Übelkeit (25,1 %), Diarrhö (18,9 %), verminderter Appetit (18,4 %), Obstipation (18,4 %), infusionsbedingte Reaktionen (17,1 %), Gewichtsabnahme (16,6 %) und Erbrechen (16,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades waren Anämie (6,0 %), Dyspnoe (3,9 %) und Abdominalschmerzen (3,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen gelistet, die für 88 Patienten mit metastasiertem MCC und für 1.650 Patienten in einer Phase I-Studie an Patienten mit soliden Tumoren gemeldet wurden. In beiden Studien wurde Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen verabreicht.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit soliden Tumoren

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Lymphopenie
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Eosinophilie [§]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose*
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz*, Hyperthyreose*, Thyreoiditis*, Autoimmunthyreoiditis*, akute Nebennierenrindeninsuffizienz*, Autoimmunhypothyreose*, Hypopituitarismus*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Gelegentlich	Diabetes mellitus*, Diabetes mellitus Typ 1*
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom*
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Uveitis*
Herzerkrankungen	
Selten	Myokarditis*
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
Gelegentlich	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit
Gelegentlich	Kolitis*, Autoimmunkolitis*, Enterokolitis*, Ileus
Selten	Pankreatitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Autoimmunhepatitis*, akutes Leberversagen*, Leberversagen*, Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag*, Pruritus*, makulo-papulöser Ausschlag*, trockene Haut
Gelegentlich	Ausschlag mit Juckreiz*, Erythem*, generalisierter Ausschlag*, Psoriasis*, erythematöser Ausschlag*, makulöser Ausschlag*, papulöser Ausschlag*, exfoliative Dermatitis*, Erythema multiforme*, Pemphigoid*, generalisierter Pruritus*, Ekzem, Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis*

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung
Gelegentlich	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom*
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
Gelegentlich	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht*, Aspartataminotransferase (AST) erhöht*, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*, Transaminasen erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion

* Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung

§ Reaktion nur in Studie EMR100070-003 (Teil B) nach dem Stichtag der Datenerhebung für die gepoolte Analyse beobachtet, die Häufigkeit wurde daher geschätzt

Nierenzellkarzinom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde in zwei klinischen Studien bei 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht, die Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen und Axitinib 5 mg oral zweimal täglich erhielten.

In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö (62,8 %), Hypertonie (49,3 %), Ermüdung (42,9 %), Übelkeit (33,5 %), Dysphonie (32,7 %), verminderter Appetit (26,0 %), Hypothyreose (25,2 %), Husten (23,7 %), Kopfschmerzen (21,3 %), Dyspnoe (20,9 %) und Arthralgie (20,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen gelistet, die in zwei klinischen Studien für 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Avelumab in Kombination mit Axitinib gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib in den klinischen Studien B9991002 und B9991003

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Pustulöser Ausschlag
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Lymphopenie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose
Häufig	Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis
Gelegentlich	Autoimmunthyreoiditis, Hypophysitis

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hyperglykämie
Gelegentlich	Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Periphere Neuropathie
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Hypotonie, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit, Kolitis
Gelegentlich	Autoimmunkolitis, Autoimmunpankreatitis, Enterokolitis, Ileus, nekrotisierende Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Anomale Leberfunktion
Gelegentlich	Hepatitis, Lebertoxizität, immunvermittelte Hepatitis, Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Pruritus
Häufig	Ausschlag mit Juckreiz, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Pruritus, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Dermatitis, Ekzem, generalisierter Ausschlag
Gelegentlich	Medikamentenausschlag, Erythema multiforme, Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Akute Nierenschädigung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Schüttelfrost, Asthenie, Fieber
Häufig	Peripheres Ödem, Influenza-ähnliche Erkrankung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht
Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Thyreotropin im Blut erniedrigt, Transaminasen erhöht
Gelegentlich	Leberfunktionstest erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten zu immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von 1.650 Patienten aus der Phase-I-Studie EMR100070-001 an Patienten mit soliden Tumoren und 88 Patienten aus Studie EMR100070-003 unter Avelumab als Monotherapie sowie von 489 Patienten aus den Studien B9991002 und B9991003 unter Avelumab in Kombination mit Axitinib (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Insgesamt entwickelten 1,2 % (21/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 1 (0,1 %) Patient tödlich. Bei 1 (0,1 %) Patient lag eine immunvermittelte Pneumonitis 4. Grades und bei 5 (0,3 %) Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 2,5 Monate (Spanne: 3 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 7 Wochen (Spanne: 4 Tage bis mehr als 4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,3 % (6/1.738) Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 21 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 17 (81 %) dieser 21 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 12 (57 %) der 21 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten entwickelte keiner eine immunvermittelte Pneumonitis \geq 3. Grades.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 3,7 Monate (Spanne: 2,7 Monate bis 8,6 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,6 Monate (Spanne: 3,3 Wochen bis mehr als 7,9 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 3 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 3,3 Monaten (Spanne: 3 Wochen bis 22,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 2 (66,7 %) der 3 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Hepatitis

Insgesamt entwickelten 0,9 % (16/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 2 (0,1 %) Patienten tödlich, und bei 11 (0,6 %) Patienten lag eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 3,2 Monate (Spanne: 1 Woche bis 15 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis mehr als 7,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5 % (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 16 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (94 %) der 16 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 14 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,5 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 9 (56 %) der 16 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 6,3 % (31/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten lag bei 18 (3,7 %) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades und bei 3 (0,6 %) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 4. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 2,3 Monate (Spanne: 2,1 Wochen bis 14,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Wochen (Spanne: 2 Tage bis 8,9 Monate).

Avelumab wurde bei 4,7 % (23/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 31 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden gegen Hepatitis behandelt, wobei 30 (96,8 %) Patienten mit Kortikosteroiden und 1 Patient mit einem nicht-steroidalen Immunsuppressivum behandelt wurden. Achtundzwanzig (90,3 %) der 31 Patienten erhielten

hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,4 Wochen (Spanne: 1 Tag bis 10,2 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 27 (87,1 %) der 31 Patienten abgeklungen

Immunvermittelte Kolitis

Insgesamt entwickelten 1,5 % (26/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 7 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 2,1 Monate (Spanne: 2 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 14 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5 % (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 26 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (58 %) der 26 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 19 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 18 (70 %) der 26 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 2,7 % (13/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 9 (1,8 %) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 5,1 Monate (Spanne: 2,3 Wochen bis 14 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,4 % (2/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 13 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 12 (92,3 %) der 13 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,3 Wochen (Spanne: 5 Tage bis 4,6 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 10 (76,9 %) der 13 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Pankreatitis

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1 % (1/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pankreatitis, sowie 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4 %) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Myokarditis

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1 % (5/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Myokarditis, sowie 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4 %) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schilddrüsenerkrankungen

Insgesamt entwickelten 6 % (98/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 90 (5 %) Patienten mit einer Hypothyreose, 7 (0,4 %) Patienten mit einer Hyperthyreose und 4 (0,2 %) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 3 (0,2 %) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 2 Wochen bis 13 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 1 Tag bis mehr als 26 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1 % (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 7 (7 %) der 98 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 24,7 % (121/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 111 (22,7 %) Patienten mit einer Hypothyreose, 17 (3,5 %) Patienten mit einer Hyperthyreose und 7 (1,4 %) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 19,3 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 8 Tage bis mehr als 23,9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (1/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 15 (12,4 %) der 121 Patienten abgeklungen.

Nebenniereninsuffizienz

Insgesamt entwickelten 0,5 % (8/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,1 %) Patient eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis 8 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 2 Tage bis mehr als 6 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1 % (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Alle 8 Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, 4 (50 %) der 8 Patienten erhielten hoch dosierte systemische Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) mit anschließendem Ausschleichen über eine mediane Dauer von 1 Tag (Spanne: 1 Tag bis 24 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 1 Patienten unter Kortikosteroid-Gabe abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 1,8 % (9/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 5,5 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 8,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,8 Monate (Spanne: 3 Tage bis mehr als 15,5 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Acht (88,9 %) Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 2 (25 %) der 8 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 5 Tage bis 11 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 4 (44,4 %) der 9 Patienten abgeklungen.

Diabetes mellitus Typ 1

Ein Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie trat bei 0,1 % (2/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf, darunter 2 Reaktionen 3. Grades, die zum dauerhaften Absetzen von Avelumab führten.

Insgesamt entwickelten 1,0 % (5/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,2 %) Patient ein Diabetes mellitus Typ 1 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Diabetes mellitus Typ 1 betrug 1,9 Monate (Spanne: 1,1 Monate bis 7,3 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (1/489) der Patienten wegen eines Diabetes mellitus Typ 1 abgesetzt. Alle 5 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden mit Insulin behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Diabetes mellitus Typ 1 bei keinem der Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 0,1 % (1/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf und führte zum dauerhaften Absetzen von Avelumab.

Insgesamt entwickelten 0,4 % (2/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nephritis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Nephritis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nephritis betrug 1,2 Monate (Spanne: 2,9 Wochen bis 1,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,3 Wochen (Spanne: mehr als 4 Tage bis 1,3 Wochen).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nephritis abgesetzt. Beide Patienten mit immunvermittelter Nephritis wurden mit hochdosierten Kortikosteroiden über eine mediane Dauer von 1,1 Wochen (Spanne: 3 Tage bis 1,9 Wochen) behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Nephritis bei 1 (50 %) der 2 Patienten abgeklungen.

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, traten ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades bei 9 % bzw. 7 % der Patienten auf.

Bei Patienten mit ALT-Werten, die das ≥ 3 fache der ULN (Grad 2-4, n = 82) betragen, gingen die ALT-Werte in 92 % der Fälle auf den Grad 0-1 zurück.

Unter den 73 Patienten, die erneut Avelumab (59 %) oder Axitinib (85 %) als Monotherapie oder beide Arzneimittel (55 %) erhielten, kam es bei 66 % nicht zu erneuten ALT-Werten, die das ≥ 3 fache der ULN betragen.

Immunogenität

Von 1.738 Patienten, die alle 2 Wochen 10 mg/kg Avelumab als intravenöse Infusion erhalten hatten, waren 1.627 Patienten für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 96 (5,9 %) positiv getestet wurden. Bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen (etwa 40 % bei Patienten, die jemals positiv getestet wurden, bzw. 25 % bei Patienten, die noch nie positiv getestet wurden). Auf der Grundlage der verfügbaren Daten, einschließlich der niedrigen Inzidenz der Immunogenität, ist der Einfluss von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit unklar, während der Einfluss von neutralisierenden Antikörpern unbekannt ist.

Von den 480 Patienten mit mindestens einem validen Ergebnis für Antikörper gegen das Arzneimittel zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung mit Avelumab (10 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion) in Kombination mit Axitinib (zweimal täglich 5 mg) waren 453 für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 66 (14,6 %) positiv getestet wurden. Bei der RCC-Population wurde eine neue Testmethode für Antikörper gegen das Arzneimittel mit verbesserter Empfindlichkeit und Arzneimittelverträglichkeit angewendet. Insgesamt gab es bei der Entstehung von gegen Avelumab gerichteten Antikörpern keine Hinweise auf eine Veränderung des pharmakokinetischen Profils, einer Zunahme der Inzidenz von Infusionsreaktionen oder Auswirkungen auf die Wirksamkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über drei Patienten mit einer Überdosierung in Höhe von 5 % bis 10 % über der empfohlenen Dosis von Avelumab vor. Die Patienten zeigten keine Symptome, benötigten keine Behandlung der Überdosierung und führten die Avelumab-Therapie fort.

Bei einer Überdosierung sind die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC31.

Wirkmechanismus

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8⁺ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) eine direkte Tumorzelllyse, die durch Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt ist, induziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Merkelzellkarzinom (Studie EMR100070-003)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab wurde in der zweiteiligen Studie EMR100070-003 untersucht. Teil A war eine einarmige, multizentrische Studie bei Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem MCC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie zur Behandlung von Fernmetastasen fortgeschritten war und die eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten hatten. Teil B umfasste Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem MCC, die zuvor noch keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten hatten.

Patienten mit aktiven oder anamnestischen Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS), aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung, einer Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorangegangenen 5 Jahren, einem Organtransplantat, Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder einer aktiven Infektion mit HIV oder Hepatitis B oder C waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten erhielten Avelumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. Patienten mit radiologisch bestätigter Krankheitsprogression, die nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustands einherging, definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie, konnten die Behandlung weiterführen.

Das Tumoransprechen wurde alle 6 Wochen von einem unabhängigen Endpunkt-Beurteilungskomitee (*Independent Endpoint Review Committee, IERC*) gemäß den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST v1.1*) beurteilt.

In Teil A war der wichtigste Ergebnisparameter zur Wirksamkeit das bestätigte beste Gesamtansprechen (BOR, *best overall response*), sekundäre Ergebnisparameter zur Wirksamkeit waren die Ansprechdauer (DOR, *duration of response*) und das progressionsfreie Überleben (PFS, *progression-free survival*).

In Teil A erfolgte eine Wirksamkeitsanalyse bei allen 88 Patienten nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten. Die Patienten erhielten im Median 7 Dosen Avelumab (Spanne: 1 Dosis bis 95 Dosen), und die mediane Behandlungsdauer betrug 17 Wochen (Spanne: 2 Wochen bis 208 Wochen).

Von den 88 Patienten waren 65 (74 %) männlich, das mediane Alter betrug 73 Jahre (Spanne: 33 Jahre bis 88 Jahre), 81 (92 %) Patienten waren kaukasischer Abstammung, und 49 (56 %) und 39 (44 %) der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 (ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Insgesamt hatten 52 (59 %) Patienten eine vorherige Krebstherapie gegen MCC, 26 (30 %) Patienten zwei vorherige Therapien und 10 (11 %) Patienten 3 oder mehr vorherige Therapien erhalten. 47 (53 %) Patienten wiesen viszerale Metastasen auf.

In Tabelle 4 sind die Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten zusammengefasst, die Avelumab in Teil A der Studie EMR100070-003 in der empfohlenen Dosis erhielten, mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten.

Tabelle 4: Ansprechen von Patienten mit metastasiertem MCC auf Avelumab 10 mg/kg alle zwei Wochen in der Studie EMR10070-003 (Teil A)*

Wirksamkeitsendpunkte (Teil A) (nach RECIST v1.1 und IERC)	Ergebnisse (N = 88)
Objektive Ansprechrates (ORR) Ansprechrates, CR+PR** n (%) (95 %-KI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (BOR) Komplette Remission (CR)** n % Partielle Remission (PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Ansprechdauer (DOR)^a Median, Monate (95 %-KI) Minimum, Maximum (Monate) ≥ 6 Monate nach K-M (95 %-KI) ≥ 12 Monate nach K-M (95 %-KI) ≥ 24 Monate nach K-M (95 %-KI) ≥ 36 Monate nach K-M (95 %-KI)	40,5 (18, nicht bestimmbar) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73)
Progressionsfreies Überleben (PFS) Medianes PFS, Monate (95 %-KI) 6-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI) 12-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI) 24-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI) 36-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32)

KI: Konfidenzintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren); IERC: *Independent Endpoint Review Committee* (Unabhängiges Endpunkt-Beurteilungskomitee); K-M: Kaplan-Meier; + bezeichnet einen zensierten Wert

* Wirksamkeitsdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten (Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. September 2018)

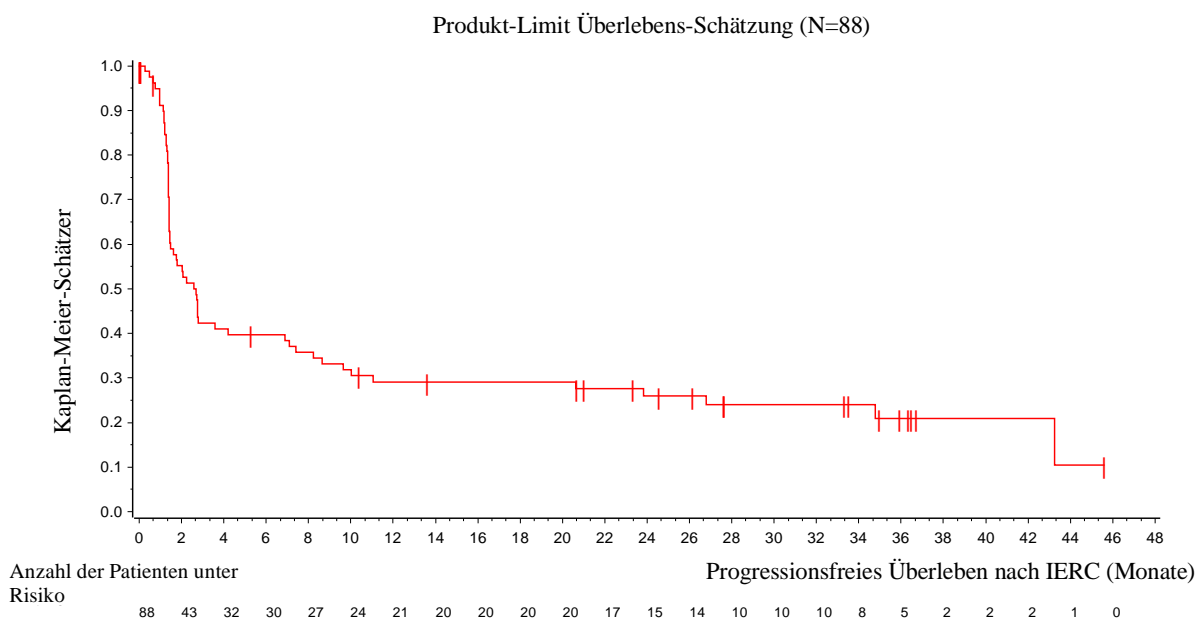
** CR oder PR wurde bei einer späteren Tumorbeurteilung bestätigt

^a Auf der Grundlage der Patientenzahl mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR)

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach der ersten Dosis Avelumab betrug 6 Wochen (Spanne: 6 Wochen bis 36 Wochen). Von den 29 Patienten mit einer Remission sprachen 22 (76 %) innerhalb von 7 Wochen nach der ersten Dosis Avelumab auf die Behandlung an.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der 88 Patienten (Teil A) mit metastasiertem MCC ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST v1.1 und IERC (Teil A, Nachbeobachtungszeit mindestens 36 Monate)



Tumorproben wurden mithilfe einer studienspezifischen immunhistochemischen Analyse (ICH) hinsichtlich der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und auf das Merkelzell-Polyomavirus (MCV) getestet. Tabelle 5 fasst die PD-L1-Expression und den MCV-Status der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil A) zusammen.

Tabelle 5: Objektive Ansprechraten nach PD-L1-Expression und MCV-Tumorstatus der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil A)

	Avelumab ORR (95 %-KI)
PD-L1-Expression bei einem Cut-off von 1 %	N = 74 ^a
Positiv (n = 58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negativ (n = 16)	18,8 % (4,0; 45,6)
PD-L1-Expression bei einem Cut-off von 5 %	N = 74 ^a
Positiv (n = 19)	57,9 % (33,5; 79,7)
Negativ (n = 55)	23,6 % (13,2; 37,0)
MCV-Tumorstatus gemäß IHC	N = 77 ^b
Positiv (n = 46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negativ (n = 31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: Immunhistochemie; MCV: Merkelzell-Polyomavirus; ORR: Objektive Ansprechraten

^a Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen die PD-L1-Expression ausgewertet werden konnte

^b Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen der MCV-Status immunhistochemisch ausgewertet werden konnte

Der klinische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker beim MCC ist nicht erwiesen.

In Teil B war der wichtigste Ergebnisparameter zur Wirksamkeit das dauerhafte Ansprechen, definiert als objektives Ansprechen (komplette Remission [CR] oder partielle Remission [PR]) mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten; sekundäre Ergebnisparameter waren bestes Gesamtansprechen, Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Die vorab spezifizierte Zwischenanalyse für Teil B umfasste 39 Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten, und 29 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 13 Wochen zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Datenschnitt am 24. März 2017).

Von den 39 Patienten waren 30 (77 %) männlich, das mediane Alter betrug 75 Jahre (Spanne: 47 Jahre bis 88 Jahre), 33 (85 %) der Patienten waren kaukasischer Abstammung und 31 (79 %) der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0, während 8 (21 %) der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 1 aufwiesen. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand von 29 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 13 Wochen ermittelt. Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 62,1 % (95 %-KI: 42,3; 79,3), wobei für 4 (14 %) Patienten eine komplette Remission und für 14 (48 %) Patienten eine partielle Remission berichtet wurde. Die mediane Ansprechdauer konnte nicht bestimmt werden (95 %-KI: 4 Monate, nicht bestimmbar) und reichte von einer Mindestdauer von 1,2 Monaten bis zu einer Höchstdauer von 8,3 Monaten. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde anhand der Daten von 39 Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten, und ergab ein medianes PFS von 9,1 Monaten (95 %-KI: 1,9, nicht bestimmbar) und ein geschätztes 3-Monats-PFS nach Kaplan-Meier von 67 % (95 %-KI: 48, 80).

Nachdem alle Probanden in Teil B eingeschlossen waren, erfolgte eine nachfolgende Zwischenanalyse bei 116 Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 7 Monaten zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Datenschnitt am 14. September 2018) aufwiesen. Von den 116 Patienten waren 81 (70 %) männlich, das mediane Alter betrug 74 Jahre (Spanne: 41 Jahre bis 93 Jahre), 75 (65 %) der Patienten waren kaukasischer Abstammung und 72 (62 %) der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0, während 44 (38 %) der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 1 aufwiesen.

In Tabelle 6 ist die nachfolgende Zwischenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte einschließlich einer 6-Monats-Schätzung nach Kaplan-Meier für DOR und PFS für die Patienten zusammengefasst, die Avelumab in Teil B der Studie EMR100070-003 in der empfohlenen Dosis erhielten.

Tabelle 6: Nachfolgende Zwischenanalyse des Ansprechens von Patienten mit metastasiertem MCC auf Avelumab 10 mg/kg alle zwei Wochen in der Studie EMR100070-003 (Teil B)*

Wirksamkeitsendpunkte (Teil B) (nach RECIST v1.1 und IERC)	Ergebnisse (N = 116)
Objektive Ansprechrate (ORR) Ansprechrate, CR+PR** n (%) (95 %-KI)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (BOR) Komplette Remission (CR)** n % Partielle Remission (PR)** n (%)	16 (13,8 %) 30 (25,9 %)
Ansprechdauer (DOR)^a Median, Monate (95 %-KI) Minimum, Maximum (Monate) ≥ 3 Monate nach K-M (95 %-KI) ≥ 6 Monate nach K-M (95 %-KI) ≥ 12 Monate nach K-M (95 %-KI)	15,2 (10,2, nicht bestimmbar) 1,2; 22,1 89 % (75; 95) 78 % (62; 87) 60 % (40; 75)
Progressionsfreies Überleben (PFS) Medianes PFS, Monate (95 %-KI) 3-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI) 6-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI) 12-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 29 % (21; 38)

KI: Konfidenzintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren); IERC: *Independent Endpoint Review Committee* (Unabhängiges Endpunkt-Beurteilungskomitee); K-M: Kaplan-Meier

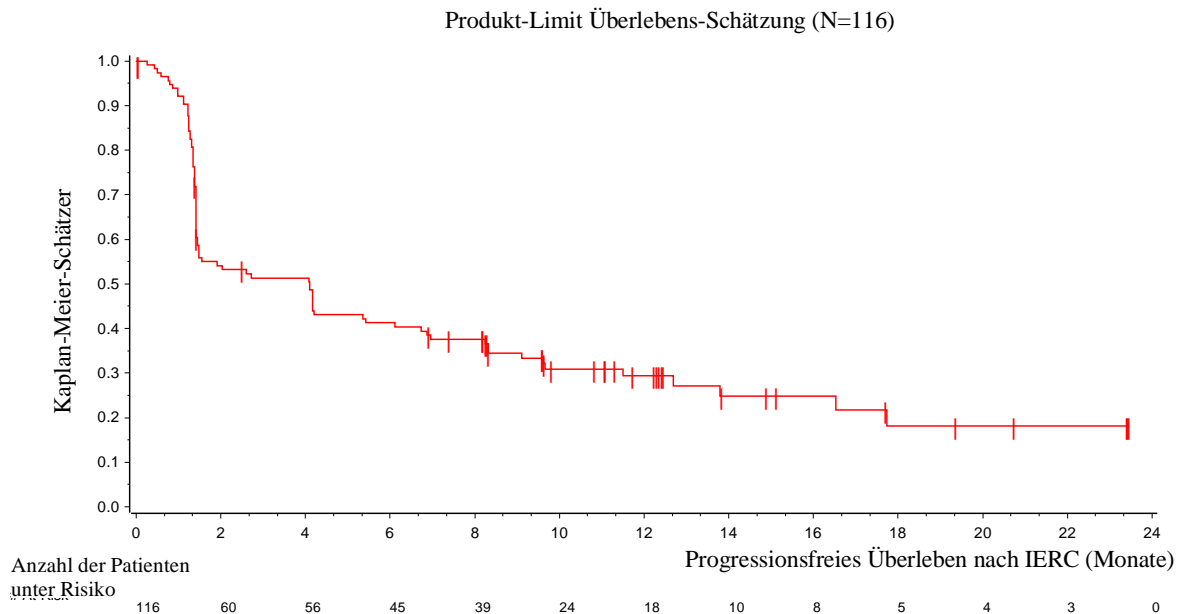
* Wirksamkeitsdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 7 Monaten (Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. September 2018)

** CR oder PR wurde bei einer späteren Tumorbeurteilung bestätigt

^a Auf der Grundlage der Zahl von Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR)

In Abbildung 2 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der nachfolgenden Zwischenanalyse bei 74 Patienten dargestellt, die in Teil B der Studie aufgenommen wurden und vor dem Datenstichtag mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST v1.1 und IERC (Teil B, N = 116)



Nierenzellkarzinom (Studie B9991003)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde in Studie B9991003 gezeigt, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Studie, in der Avelumab in Kombination mit Axitinib bei 886 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem RCC angewendet wurde.

Die Aufnahme der Patienten erfolgte unabhängig von prognostischen Risikogruppen oder der Tumor PD-L1-Expression, wobei die Patienten mindestens eine messbare Läsion gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) Version 1.1 aufweisen mussten, die zuvor nicht bestrahlt wurde. Patienten mit vorheriger systemischer Therapie gegen das fortgeschrittene oder metastasierte RCC; mit vorheriger systemischer Immuntherapie mit IL-2 IFN- α , Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern, aktiven Hirnmetastasen; aktiver Autoimmunerkrankung, die sich bei Gabe einer immunstimulatorischen Substanz verschlechtern könnte; einer Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorangegangenen 5 Jahren oder einer Organtransplantation waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte nach dem Performance-Status (PS) der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 versus 1) und der Region (USA versus Kanada/Westeuropa versus Rest der Welt). Die Patienten wurden randomisiert (1:1) einem der folgenden Behandlungsarme zugewiesen:

- Avelumab 10 mg/kg als intravenöse Infusion alle 2 Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg zweimal täglich oral (N = 442). Patienten, die 2 Wochen hintereinander Axitinib 5 mg zweimal täglich ohne Axitinib-bedingte unerwünschte Ereignisse 2. oder höheren Grades vertrugen, konnten die Dosis auf 7 mg und anschließend auf 10 mg zweimal täglich steigern. Zur Behandlung von Unverträglichkeiten konnte die Gabe von Axitinib unterbrochen oder auf 3 mg zweimal täglich und anschließend auf 2 mg zweimal täglich gesenkt werden.
- Sunitinib 50 mg einmal täglich oral für 4 Wochen, gefolgt von 2 behandlungsfreien Wochen (N = 444), bis zur radiologischen oder klinischen Progression oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr getragen wurde.

Die Behandlung mit Avelumab und Axitinib wurde fortgesetzt, bis laut verblindeter, unabhängiger, zentraler Bewertungen (*Blinded Independent Central Review*, BICR) eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (v1.1) auftrat oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. Die Verabreichung von Avelumab und Axitinib konnte nach prüfärztlicher Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und des klinischen Zustands des Patienten einschließlich Performance-Status, klinischen Symptomen, unerwünschten Ereignissen und Laborwerten über die RECIST-definierte Krankheitsprogression hinaus fortgesetzt werden. Die meisten Patienten mit Krankheitsprogression (n = 160, 71,4 %) setzten die Behandlung mit beiden Arzneimitteln nach der Progression fort. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte zu Studienbeginn, 6 Wochen nach der Randomisierung, danach alle 6 Wochen über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten nach der Randomisierung und anschließend alle 12 Wochen bis zur dokumentierten und BICR-bestätigten Krankheitsprogression.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt anhand BICR unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien (v1.1), und das Gesamtüberleben (OS) bei der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die PD-L1-positive Tumoren aufwiesen (PD-L1-Expressionsgrad ≥ 1 %). Wichtige sekundäre Endpunkte waren PFS auf Grundlage der BICR-Beurteilung gemäß RECIST (v1.1) und OS unabhängig von der PD-L1-Expression. Der PD-L1-Status wurde immunhistochemisch bestimmt. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren das objektive Ansprechen (OR), Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR) und Ansprehdauer (DOR).

Merkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter von 61 Jahren (Spanne: 27,0 bis 88,0), 38 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter, 75 % waren männlich, 75 % waren Kaukasier und der ECOG-Performance-Status lag bei 0 (63 %) oder 1 (37 %).

21% der Patienten wiesen ein günstiges Risikoprofil gemäß der *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) Klassifizierung auf, 62% ein intermediäres und 16% ein ungünstiges Risikoprofil. Gemäß der Einteilung des *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) wiesen 22% der Patienten ein günstiges Risikoprofil, 65% ein intermediäres und 11% ein ungünstiges Risikoprofil auf.

Die in Tabelle 7 und Abbildung 3 aufgeführten Ergebnisse zur Wirksamkeit beziehen sich auf die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 28. Januar 2019 vorliegenden Daten. Bei einer medianen OS-Nachbeobachtung von 19 Monaten waren die OS-Daten mit 27 % Todesfällen unreif. Die beobachtete Hazard Ratio (HR) für das OS betrug 0,80 (95 %-KI: 0,616; 1,027) für Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie B9991003 unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten

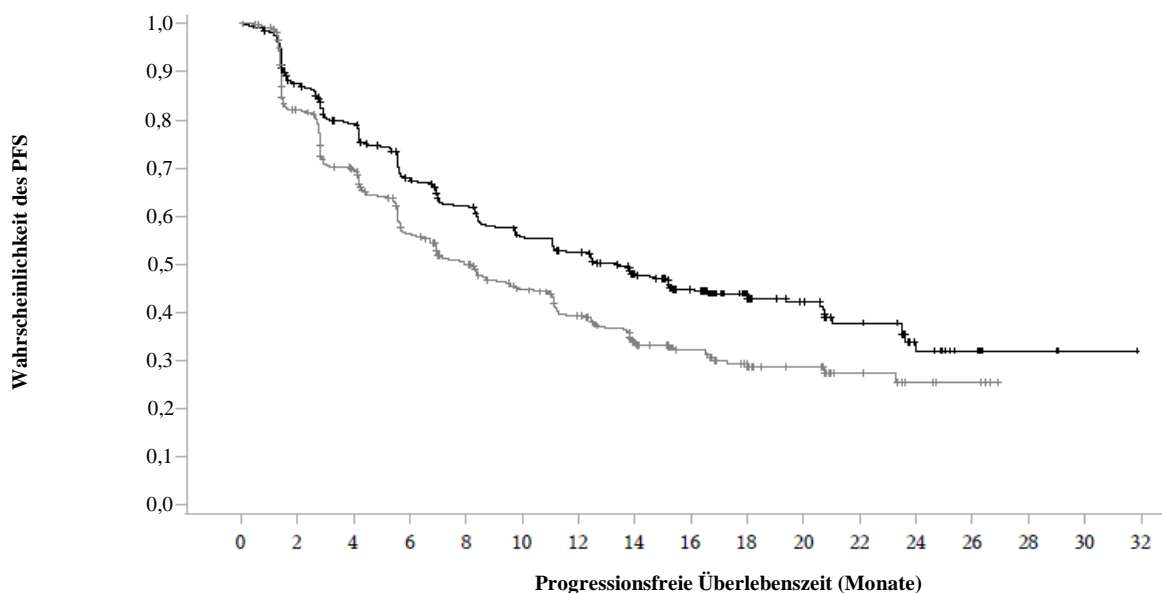
Wirksamkeitsendpunkte (auf Basis der BICR-Beurteilung)	Avelumab plus Axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Ereignisse (%)	229 (52)	258 (58)
Median in Monaten (95 %-KI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-Wert*	< 0,0001	
12-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
18-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
Bestätigte objektive Ansprechrates (ORR)		
Objektive Ansprechrates (ORR) n (%) (95 %-KI)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Komplette Remission (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Partielle Remission (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)		
Median, Monate (Spanne)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Ansprechdauer (DOR)		
Median, Monate (95 %-KI)	18,5 (17,8; n.s.)	n.s. (16,4; n.s.)

BICR: Verblindete, unabhängige, zentrale Bewertungen; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht schätzbar.

* Einseitiger p-Wert auf Grundlage von stratifiziertem Log-Rank-Test.

** KI abgeleitet unter Verwendung der log/log-Transformation mit Rücktransformation zu nicht transformierter Skala.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzungen des progressionsfreien Überlebens aufgrund der BICR-Beurteilung unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten



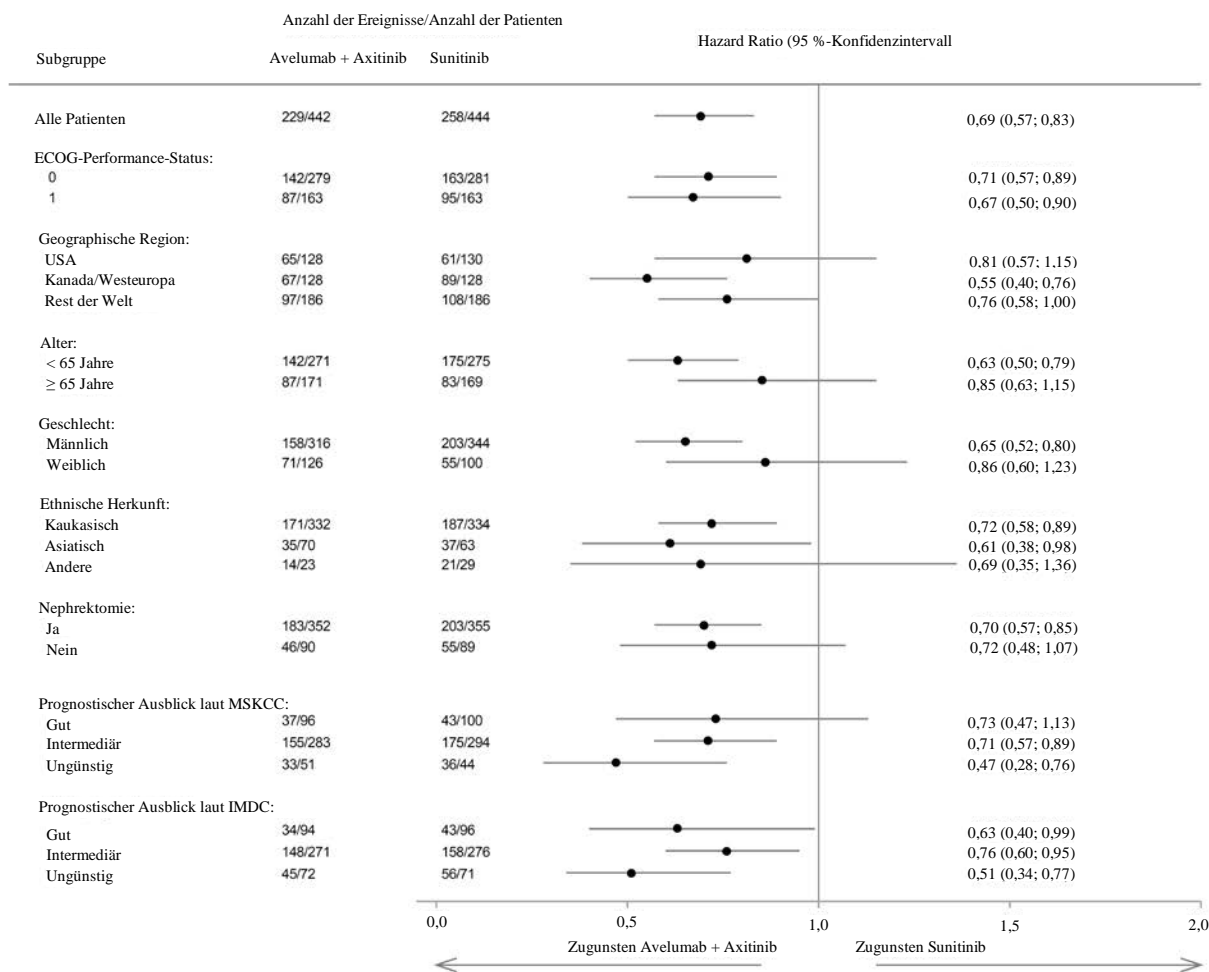
Anzahl der Patienten unter Risiko

Avelumab + Axitinib:	442	362	317	264	238	209	194	146	114	79	56	35	18	10	3	1	0
Sunitinib:	444	328	269	207	176	145	120	86	61	40	27	15	8	6	0		

— Avelumab + Axitinib: (N = 442, Ereignisse = 229, Median = 13,3 Monate, 95 %-KI [11,1; 15,3])
 — Sunitinib: (N = 444, Ereignisse = 258, Median = 8,0 Monate, 95 %-KI [6,7; 9,8])

Eine Verbesserung des PFS wurde bei vordefinierten Subgruppen beobachtet.

Abbildung 4: Forest-Plot des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR-Beurteilung unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bavencio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des Merkelzellkarzinoms und Nierenzellkarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Avelumab wurde anhand einer PK-Populationsanalyse sowohl für Avelumab als Monotherapie als auch für Avelumab in Kombination mit Axitinib beurteilt.

Auf Grundlage einer PK-Populationsanalyse für Avelumab als Monotherapie und in Kombination mit Axitinib werden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Avelumab erwartet, wenn dieses alle 2 Wochen in Dosierungen von entweder 800 mg oder 10 mg/kg verabreicht wird.

Verteilung

Es ist zu erwarten, dass sich Avelumab im systemischen Kreislauf und in geringerem Umfang im Extrazellulärraum verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady State betrug 4,72 l.

In Übereinstimmung mit einer begrenzten extravaskulären Verteilung ist das Verteilungsvolumen von Avelumab im *Steady State* gering. Wie bei Antikörpern zu erwarten bindet Avelumab nicht spezifisch an Plasmaproteine.

Elimination

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 1.629 Patienten beträgt die systemische Gesamtclearance 0,59 l/Tag. In der zusätzlichen Analyse zeigte sich, dass sich die Clearance von Avelumab im Lauf der Zeit verringert: die größte mittlere maximale Reduktion (% Variationskoeffizient [CV%]) im Vergleich zum Ausgangswert bei verschiedenen Tumortypen betrug etwa 32,1 % (CV 36,2 %).

Die *Steady-State*-Konzentrationen von Avelumab wurden bei wiederholter Gabe von 10 mg/kg alle 2 Wochen nach ca. 4 bis 6 Wochen (2 bis 3 Zyklen) erreicht, und die systemische Akkumulation betrug ungefähr das 1,25fache.

Auf der Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei der empfohlenen Dosis 6,1 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Avelumab nahm innerhalb des Dosisbereichs von 10 mg/kg bis 20 mg/kg alle 2 Wochen dosisproportional zu.

Wurden 10 mg/kg Avelumab in Kombination mit 5 mg Axitinib angewendet, blieben die jeweiligen Expositionen gegenüber Avelumab und Axitinib im Vergleich zu den einzeln angewendeten Wirkstoffen unverändert. Es gab keine Hinweise dafür, dass im Laufe der Zeit eine klinisch relevante Änderung in der Clearance von Avelumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu erwarten ist.

Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, PD-L1-Status, Tumorlast, eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine leicht oder mäßig eingeschränkte Leberfunktion keinen Einfluss auf die systemische Gesamtclearance von Avelumab ausüben.

Die systemische Gesamtclearance nimmt mit dem Körpergewicht zu. Die Exposition im *Steady State* war bei gewichtskontrollierter Dosierung über einen breiten Bereich von Körpergewichten (30 bis 204 kg) hinweg annähernd einheitlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Clearance von Avelumab bei Patienten mit leicht (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 60 bis 89 ml/min, Cockcroft-Gault-Kreatinin-Clearance (CrCL); n = 623) oder mäßig (GFR 30 bis 59 ml/min, n = 320) eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit normaler (GFR \geq 90 ml/min, n = 671) Nierenfunktion festgestellt.

Avelumab wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Clearance von Avelumab bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin zwischen dem 1- bis 1,5fachen der ULN, n = 217) und normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST \leq ULN, n = 1.388) festgestellt. Eingeschränkte Leberfunktion war entsprechend den Kriterien des *National Cancer Institute* (NCI) für hepatische Dysfunktion definiert.

Avelumab wurde bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin zwischen dem 1,5- bis 3fachen der ULN) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin $>$ 3faches der ULN) nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Toxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen, in denen 20, 60 oder 140 mg/kg Avelumab intravenös einmal wöchentlich für einen Monat und für drei Monate, gefolgt von einer zweimonatigen Erholungsphase nach der dreimonatigen Behandlungsphase, verabreicht wurde, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Gehirn und Rückenmark von Affen, die 3 Monate lang mit \geq 20 mg/kg Avelumab behandelt wurden, waren perivaskuläre Infiltrate mononuklearer Zellen zu beobachten. Obwohl keine eindeutige Dosisabhängigkeit festgestellt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Befund mit der Behandlung mit Avelumab in Zusammenhang steht.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. Es wird vermutet, dass der PD-1/PD-L1-Signalweg daran beteiligt ist, während der Schwangerschaft die Immuntoleranz gegen den Fötus aufrechtzuerhalten. Es wurde gezeigt, dass eine Blockade der PD-L1-Signalübertragung in Tiermodellen mit trächtigen Mäusen zu einer Störung der Toleranz gegen den Fötus und erhöhten fetalen Verlusten führt. Diese Befunde weisen auf das potentielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Fötus einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten führen könnte.

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials und der Genotoxizität von Avelumab durchgeführt.

Fertilitätsstudien wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. In einer einmonatigen und einer dreimonatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine bedeutsamen Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet. Da viele der männlichen Affen in diesen Studien sexuell unreif waren, sind keine expliziten Schlussfolgerungen zu den Effekten auf die männlichen Fortpflanzungsorgane möglich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Essigsäure 99 %
Polysorbat 20
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Nach Anbruch

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der verdünnten Lösung ist für 24 Stunden bei 20 °C bis 25 °C und Raumbeleuchtung nachgewiesen. Wenn durch die Verdünnungsmethode eine mikrobielle Kontamination nicht ausgeschlossen ist, sollte die verdünnte Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort infundiert werden. Falls die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Halobutylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit abnehmbarem Schnappdeckel aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bavencio ist kompatibel mit Infusionsbeuteln aus Polyethylen, Polypropylen und Ethylvinylacetat, Glasflaschen, Infusionssets aus Polyvinylchlorid und Inline-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern.

Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung der Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.

- Die Durchstechflasche ist einer Sichtprüfung auf Schwebstoffe und Verfärbung zu unterziehen. Bavencio ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe oder verfärbt erscheint oder Schwebstoffe enthält, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.
- Es ist ein Infusionsbeutel geeigneter Größe (vorzugsweise 250 ml) mit entweder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu verwenden. Das erforderliche Volumen von Bavencio ist aus der (den) Durchstechflasche(n) zu entnehmen und in den Infusionsbeutel zu geben. Teilweise gebrauchte oder leere Durchstechflaschen sind zu entsorgen.
- Die verdünnte Lösung ist zu mischen, indem der Beutel vorsichtig umgedreht wird, um Schaumbildung oder eine übermäßige Scherung der Lösung zu verhindern.
- Es ist darauf zu achten, dass die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Schwebstoffen ist. Die verdünnte Lösung ist unmittelbar nach der Zubereitung anzuwenden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch die gleiche intravenöse Leitung verabreicht werden. Die Infusionslösung wird über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern wie in Abschnitt 4.2 beschrieben verabreicht.

Nach Verabreichung von Bavencio ist die Leitung entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu spülen.

Die verdünnte Lösung nicht schütteln oder einfrieren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank hat die verdünnte Lösung im Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur anzunehmen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1214/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Bavencio in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format des Informationsprogramms – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und sonstiger Aspekte des Programms – geeinigt haben.

Ziel des Informationsprogramms ist es, auf Anzeichen und Symptome von einigen bekannten und bedeutsamen Risiken in Verbindung mit Avelumab aufmerksam zu machen und über diese zu informieren. Hierzu zählen immunvermittelte Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Myokarditis, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Nephritis und renale Dysfunktion, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom sowie infusionsbedingte Reaktionen und deren Behandlung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass sämtliche Patienten/Pflegepersonen, die Bavencio voraussichtlich anwenden werden, in allen Mitgliedsstaaten, in denen Bavencio auf den Markt gebracht wird, folgendes Informationspaket erhalten bzw. Zugang dazu haben:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

Das Informationsmaterial für Patienten soll enthalten:

- Packungsbeilage
- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

Die Informationsbroschüre für Patienten wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:

- Kurze Einführung in das Tool und dessen Zweck
- Kurze Einführung in die Behandlung mit Bavencio
- Empfehlung, die Packungsbeilage zu beachten
- Information, dass Avelumab während oder nach der Behandlung schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann, die eine unverzügliche Behandlung erfordern, und Warnhinweis bezüglich der Wichtigkeit, während der Behandlung mit Avelumab auf Anzeichen und Symptome zu achten
- Erinnerung an die Wichtigkeit, vor jeglicher Änderung ihrer Behandlung oder im Fall von Nebenwirkungen ihren Arzt zu konsultieren

Der Patientenausweis wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:

- Kurzvorstellung von Avelumab (Anwendungsgebiet und Zweck dieses Tools)
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome in Verbindung mit folgenden Sicherheitsbedenken sowie Erinnerung an die Wichtigkeit, unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten, persistieren oder sich verschlimmern:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Myokarditis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz)
 - Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
 - Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom
 - Infusionsbedingte Reaktionen

- Warnhinweis für Patienten bezüglich der Wichtigkeit, bei Auftreten der genannten Anzeichen und Symptome unverzüglich ihren Arzt zu verständigen, sowie bezüglich der Wichtigkeit, von jeglichem Versuch der Selbstbehandlung abzusehen.
- Erinnerung, den Patientenausweis jederzeit mit sich zu führen und allen Ärzten, von denen sie behandelt werden, vorzuzeigen.
- In den Patientenausweis werden auch die Kontaktdaten des Arztes eingetragen. Der Patientenausweis enthält zudem einen Warnhinweis für medizinische Fachpersonen, die den Patienten gegebenenfalls behandeln (auch in Notfallsituationen), dass der Patient mit Bavencio behandelt wird.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a(4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit bei behandelten chemotherapienaiven Patienten zu bestätigen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die endgültigen Ergebnisse der Studie EMR100070-003 – Teil B vorlegen.	30. Januar 2020

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Avelumab

2. WIRKSTOFF

Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Avelumab.
Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 200 mg Avelumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

200 mg/10 ml

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1214/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Bavencio 20 mg/ml steriles Konzentrat
Avelumab
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Avelumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bavencio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bavencio beachten?
3. Wie ist Bavencio anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bavencio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bavencio und wofür wird es angewendet?

Bavencio enthält den Wirkstoff Avelumab, einen monoklonalen Antikörper (eine Art von Eiweiß), der an ein bestimmtes Ziel im Körper bindet, das als PD-L1 bezeichnet wird.

PD-L1 befindet sich auf der Oberfläche von bestimmten Krebszellen und schützt diese vor dem Immunsystem (dem natürlichen Abwehrsystem des Körpers). Bavencio bindet an PD-L1 und hemmt dadurch diesen Schutzeffekt, worauf das Immunsystem die Krebszellen angreifen kann.

Bavencio wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen:

- mit Merkelzellkarzinom (MCC), d. h. **einer seltenen Form von Hautkrebs**, wenn der Krebs metastasiert hat (sich in andere Teile des Körpers ausgebreitet hat).
- mit Nierenzellkarzinom (RCC), d. h. **einer Form von Nierenkrebs**, wenn dessen Entwicklung schon weiter vorangeschritten ist (sich über die Niere hinaus oder in andere Teile des Körpers ausgebreitet hat).

Beim Nierenzellkarzinom muss Bavencio in Kombination mit Axitinib angewendet werden.

Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilage des Arzneimittels lesen, das Axitinib enthält. Wenn Sie Fragen zu Axitinib haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bavencio beachten?

Bavencio darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Avelumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Blutuntersuchungen und Gewichtskontrollen:

Vor und während der Behandlung mit Bavencio wird der Arzt Ihren allgemeinen Gesundheitszustand überprüfen.

Während der Behandlung werden Blutuntersuchungen durchgeführt, und Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung Ihr Gewicht beobachten.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Bavencio erhalten:

Das Arzneimittel kann Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4). Bitte beachten Sie, dass die Symptome in manchen Fällen verzögert auftreten und sich nach Erhalt Ihrer letzten Dosis entwickeln können. Wenn Sie folgende Symptome an sich bemerken, sollten Sie **dringend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen:**

Anspruch nehmen:

- infusionsbedingte Reaktionen;
- Probleme aufgrund einer Lungenentzündung (Pneumonitis);
- Entzündung der Leber (Hepatitis) oder andere Leberprobleme;
- Darmentzündung (Kolitis), Durchfall (wässriger, loser oder weicher Stuhl) oder ungewöhnlich häufiger Stuhlgang;
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis);
- Entzündung des Herzens (Myokarditis);
- Probleme mit den Hormondrüsen (Schilddrüse, Nebennieren und Hirnanhangdrüse), die sich auf die Funktion dieser Drüsen auswirken können;
- Diabetes Typ 1, einschließlich einer diabetesbedingten Übersäuerung des Blutes (diabetische Ketoazidose);
- Probleme mit den Nieren;
- Entzündung der Muskeln (Myositis).

Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, während Sie mit Bavencio behandelt werden, versuchen Sie **nicht** selbst, diese mit anderen Arzneimitteln zu behandeln. Ihr Arzt kann

- Ihnen andere Arzneimittel geben, um Komplikationen zu verhindern und die Symptome zu lindern,
- die nächste Dosis von Bavencio aufschieben
- oder die Behandlung mit Bavencio abbrechen.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, bevor Sie Bavencio erhalten, wenn:

- Sie an einer Autoimmunerkrankung (einer Erkrankung, bei der der Körper eigene Zellen angreift) leiden;
- Sie an einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder am erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) leiden;
- Sie jemals an einer chronischen Virusinfektion der Leber einschließlich Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) gelitten haben;
- Sie eine Therapie zur Unterdrückung des Immunsystems erhalten;
- Sie sich einer Organtransplantation unterzogen haben.

Kinder und Jugendliche

Bavencio wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht.

Anwendung von Bavencio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft

Bavencio kann das ungeborene Kind schädigen. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie dürfen Bavencio nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt hat dies ausdrücklich empfohlen.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit Bavencio und bis mindestens 1 Monat nach Ihrer letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen.

Solange Sie Bavencio erhalten und bis mindestens 1 Monat nach Ihrer letzten Dosis dürfen Sie **nicht** stillen.

Es ist nicht bekannt, ob Bavencio in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nachdem Sie Bavencio erhalten haben, **dürfen Sie kein** Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nicht ausreichend wohl fühlen. Müdigkeit ist eine sehr häufige Nebenwirkung von Bavencio und kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Bavencio enthält eine geringe Menge an Natrium

Bavencio enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Bavencio anzuwenden?

Bavencio wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.

Wie viel Bavencio werden Sie erhalten?

Die empfohlene Dosis von Avelumab beträgt 800 mg alle zwei Wochen. Ihr Arzt entscheidet, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

Wie erhalten Sie Bavencio?

Bavencio wird Ihnen als Infusion (Tropf) in eine Vene (intravenös) über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht. Bavencio wird vor der Anwendung in einen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Lösung gegeben.

Bevor Sie Bavencio erhalten

Bei mindestens den ersten 4 Behandlungen erhalten Sie vor der Behandlung mit Bavencio Paracetamol und ein Antihistaminikum, um mögliche Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Infusion zu verhindern. Je nachdem, wie Ihr Körper auf die Behandlung anspricht, kann Ihr Arzt beschließen, Ihnen diese Arzneimittel auch weiterhin vor jeder Behandlung mit Bavencio zu verabreichen.

Wenn Sie eine Behandlung mit Bavencio versäumen

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Termine der Behandlung mit Bavencio einhalten. Wenn Sie einen Termin versäumen, vereinbaren Sie mit Ihrem Arzt einen neuen Termin für die nächste Dosis.

Wenn die Anwendung von Bavencio abgebrochen wird

Brechen Sie die Behandlung mit Bavencio **nicht** ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Das Abbrechen der Behandlung kann dazu führen, dass die Arzneimittelwirkung aussetzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Manche Nebenwirkungen können noch Wochen oder Monate nach Ihrer letzten Dosis auftreten.

Bavencio wirkt auf Ihr Immunsystem und kann in Teilen Ihres Körpers Entzündungen hervorrufen (siehe Abschnitt 2). Entzündungen können Ihren Körper ernsthaft schädigen. Einige Entzündungen können lebensbedrohlich sein und eine Behandlung erfordern oder das Absetzen von Bavencio notwendig machen.

Nehmen Sie dringend ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn es bei Ihnen zu Entzündungen im Körper kommt oder wenn folgende Anzeichen oder Symptome bei Ihnen auftreten bzw. wenn sich diese verschlimmern.

- Anzeichen für infusionsbedingte Reaktionen wie **Kurzatmigkeit oder Giemen, Schüttelfrost oder Zittern, unebener Ausschlag oder Quaddeln auf der Haut, Hitzegefühl, niedriger Blutdruck** (Schwindel, Ermüdung, Übelkeit), **Fieber, Rückenschmerzen** und **Bauchschmerzen**. Dies sind sehr häufige Nebenwirkungen.
- Anzeichen einer Entzündung der Hormondrüsen (welche die Funktionen der Drüsen beeinträchtigen könnte) können **extreme Müdigkeit, ein schneller Herzschlag, vermehrtes Schwitzen, Stimmungs- oder Verhaltensänderungen** wie Reizbarkeit oder Vergesslichkeit, **Kältegefühl, ein sehr niedriger Blutdruck** (Ohnmachtsanfall, Schwindel, Ermüdung, Übelkeit), **Gewichtsveränderungen** oder **Kopfschmerzen** sein. Dies ist eine sehr häufige Nebenwirkung der Schilddrüse, eine häufige Nebenwirkung der Nebennieren und eine gelegentliche Nebenwirkung der Hirnanhangdrüse.
- Anzeichen einer Lungenentzündung (Pneumonitis) können **Schwierigkeiten beim Atmen** oder **Husten** sein. Dies ist eine häufige Nebenwirkung.
- Anzeichen einer Darmentzündung (Kolitis) können **Durchfall** (loser Stuhl) oder **häufigerer Stuhlgang als üblich, Blut im Stuhl oder dunkler, teerartiger, klebriger Stuhl** oder **starke Schmerzen** oder **Druckempfindlichkeit im Bauch (Abdomen)** sein. Dies ist eine häufige Nebenwirkung.
- Anzeichen von Leberproblemen einschließlich Leberentzündung (Hepatitis) können **Gelbfärbung der Haut** (Gelbsucht) oder des **Augenweißes, starke Übelkeit oder Erbrechen, rechtsseitige Bauchschmerzen** (Abdomen), **Benommenheit, Dunkelfärbung des Urins** (teefarben), **außergewöhnliche Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen, geringeres Hungergefühl als üblich, Müdigkeit** oder **abnorme Leberfunktionswerte** sein. Dies ist eine häufige Nebenwirkung.
- Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) können **Bauchschmerzen, Übelkeit** und **Erbrechen** sein. Dies ist eine gelegentliche Nebenwirkung.
- Anzeichen einer Entzündung des Herzens (Myokarditis) können **Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindelgefühl** oder **Ohnmachtsanfall, Fieber, Schmerzen im Brustkorb** und **Engegefühl im Brustkorb** oder **grippeähnliche Symptome** sein. Dies ist eine gelegentliche Nebenwirkung.
- Anzeichen für Diabetes Typ 1 können **ungewöhnlich starker Hunger** oder **Durst, häufigeres Wasserlassen, Gewichtsabnahme** und **Gefühl der Müdigkeit** umfassen. Dies ist eine gelegentliche Nebenwirkung.

- Anzeichen einer Nierenentzündung können **abnorme Nierenfunktionswerte, selteneres Wasserlassen, Blut im Urin** oder **Schwellungen der Knöchel** sein. Dies ist eine gelegentliche Nebenwirkung.
- Anzeichen einer Entzündung der Muskeln (Myositis) können **Muskelschmerzen** oder **Muskelschwäche** sein. Dies ist eine gelegentliche Nebenwirkung.

Versuchen Sie nicht, diese selbst mit anderen Arzneimitteln zu behandeln.

Weitere Nebenwirkungen

Manche Nebenwirkungen verursachen möglicherweise keine Symptome und können nur durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Avelumab allein berichtet:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Erbrechen
- Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Husten, Kurzatmigkeit
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Fieber
- Schwellungen in Armen, Füßen oder Beinen
- Gewichtsverlust, vermindertes Hungergefühl

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl einer Art weißer Blutkörperchen (Lymphozyten)
- Erhöhung oder Verminderung des Blutdrucks
- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Kältegefühl
- Mundtrockenheit
- Erhöhte Werte der Bauchspeicheldrüsenenzyme im Blut
- Hautausschlag, Juckreiz
- Muskelschmerzen
- Grippeähnliche Erkrankung (einschließlich Fiebergefühl, Muskelschmerzen)
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schwäche, Brennen in Armen oder Beinen

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl der Blutplättchen
- Hautrötung
- Darmverschluss
- Rote, juckende, schuppige Flecken auf der Haut
- Entzündungsreaktionen im gesamten Körper (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)
- Augenentzündung
- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Erhöhte Anzahl einer Art weißer Blutkörperchen (Eosinophile)
- Erhöhte Muskelenzymwerte im Blut
- Guillain-Barré-Syndrom (eine Erkrankung des Immunsystems, die eine Nervenentzündung verursacht und zu Schmerzen, Taubheitsgefühl, Muskelschwäche und Gehschwierigkeiten führen kann)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Avelumab in Kombination mit Axitinib berichtet:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen
- Erhöhung des Blutdrucks
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl
- Heiserkeit, Husten, Kurzatmigkeit
- Vermindertes Hungergefühl, Gewichtsverlust
- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Bauchschmerzen, Muskelschmerzen
- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Kältegefühl
- Hautausschlag, Juckreiz
- Fieber

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rote, juckende, schuppige Flecken auf der Haut, akneartiger Ausschlag
- Schwellungen in Armen, Füßen oder Beinen
- Mundtrockenheit
- Erhöhte Werte der Bauchspeicheldrüsenenzyme im Blut
- Verminderte Nierenfunktion
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Verminderung des Blutdrucks
- Erhöhte Blutzuckerwerte
- Grippeähnliche Erkrankung (einschließlich Fiebergefühl, Muskelschmerzen)
- Erhöhte Muskelenzymwerte im Blut
- Verminderte Anzahl der Blutplättchen
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schwäche, Brennen in Armen oder Beinen
- Hautrötung

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl einer Art weißer Blutkörperchen (Lymphozyten)
- Erhöhte Anzahl einer Art weißer Blutkörperchen (Eosinophile)
- Darmverschluss

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bavencio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Restmengen des Konzentrats oder der verdünnten Infusionslösung dürfen nicht zur späteren Verwendung aufbewahrt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bavencio enthält

Der Wirkstoff ist: Avelumab.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 200 mg Avelumab. Ein ml Konzentrat enthält 20 mg Avelumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Essigsäure 99 %, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2, „Bavencio enthält eine geringe Menge an Natrium“).

Wie Bavencio aussieht und Inhalt der Packung

Bavencio ist ein klares, farbloses bis leicht gelbliches Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Die Packungsgröße ist 1 Durchstechflasche aus Glas je Umkarton.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

Die Zubereitung der Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.

- Die Durchstechflasche ist einer Sichtprüfung auf Schwebstoffe und Verfärbung zu unterziehen. Bavencio ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe oder verfärbt erscheint oder Schwebstoffe enthält, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.
- Es ist ein Infusionsbeutel geeigneter Größe (vorzugsweise 250 ml) mit entweder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu verwenden. Das erforderliche Volumen von Bavencio ist aus der (den) Durchstechflasche(n) zu entnehmen und in den Infusionsbeutel zu geben. Teilweise gebrauchte oder leere Durchstechflaschen sind zu entsorgen.
- Die verdünnte Lösung ist zu mischen, indem der Beutel vorsichtig umgedreht wird, um Schaumbildung oder eine übermäßige Scherung der Lösung zu vermeiden.
- Es sollte darauf zu achten, dass die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Schwebstoffen ist. Die verdünnte Lösung ist unmittelbar nach der Zubereitung anzuwenden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch die gleiche intravenöse Leitung verabreicht werden. Die Infusion wird über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern verabreicht.

Nach Verabreichung von Bavencio ist die Leitung entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu spülen.

Die verdünnte Lösung nicht schütteln oder einfrieren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank hat die verdünnte Lösung im Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur anzunehmen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.