

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бавенσιο, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Авелумаб представляет собой моноклональное антитело человека IgG1, направленное против иммуномодулирующего белка-лиганда на клеточной поверхности PD-L1 и произведенное в клетках яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: авелумаб.

10 мл (1 флакон) концентрата содержит 200 мг авелумаба.

В 1 мл концентрата содержится 20 мг авелумаба

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата : натрий (см.раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

От бесцветного до желтоватого цвета прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Бавенσιο применяется у взрослых по показаниям:

- монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ);
- в качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины;
- в комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке (ПКР) у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Бавенсио при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели.

Применение препарата Бавенсио следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов.

Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб – 800 мг препарата Бавенсио внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба – смотри инструкцию по применению акситиниба.

Премедикация

Перед первыми 4 инфузиями препарата Бавенсио пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача.

Коррекция дозы

Повышение или снижение дозы препарата Бавенсио не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения.

Подробные рекомендации по лечению иммуноопосредованных нежелательных реакций (НР) описаны в разделе 4.4.

Таблица 1.

Рекомендации по приостановке терапии или полной отмене препарата Бавенсио

НР	Степень тяжести*	Коррекция терапии
Инфузионные реакции	1-я степень	Снизить скорость инфузии на 50%
	2-я степень	Приостановить инфузию до снижения тяжести явления 0-ой или 1-ой степени;

		возобновить инфузию со снижением скорости на 50%
	3-я или 4-я степень	Прекратить терапию
Пневмонит	2-я степень	Приостановить терапию до снижения тяжести явления 0-ой или 1-ой степени
	3-я или 4-я степень, или рецидив пневмонита 2-ой степени	Прекратить терапию
Гепатит Информация о препарате Бавенσιο в комбинации с препаратом акситиниб представлена ниже.	Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3–5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН) или концентрация билирубина в крови в 1,5–3 раза превышает ВГН	Приостановить терапию до снижения тяжести НР 0-ой или 1-ой степени
	Активность АСТ или АЛТ в >5 раз превышает ВГН или концентрация билирубина в крови в >3 раза превышает ВГН	Прекратить терапию
Колит	Колит или диарея 2-ой или 3-ей степени	Приостановить терапию до снижения тяжести НР 0-ой или 1-ой степени
	Колит или диарея 4-ой степени или рецидив колита 3-ей степени	Прекратить терапию
Панкреатит	Подозрение на панкреатит	Приостановить терапию
	Подтверждённый панкреатит	Прекратить терапию
Миокардит	Подозрение на миокардит	Приостановить терапию

	Подтверждённый миокардит	
Эндокринопатии (гипотиреоз, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипергликемия)	Эндокринопатии 3-ей или 4-ой степени	Приостановить терапию до снижения тяжести явления 0-ой или 1-ой степени
Нефрит и нарушение функции почек	Концентрация креатинина в сыворотке крови в 1,5–6 раз превышающий ВГН	Приостановить терапию до снижения тяжести явления 0-ой или 1-ой степени
	Концентрация креатинина в сыворотке крови, более чем в 6 раз превышающий ВГН	Прекратить терапию
НР со стороны кожи	Сыпь 3-ей степени	Приостановить терапию до снижения тяжести явления 0-ой или 1-ой степени
	Сыпь 4-ой степени или рецидивирующая сыпь 3-ей степени, подтвержденный синдром Стивенса- Джонсона или токсический эпидермальный некролиз	Прекратить терапию
Другие иммуопосредованные НР (включая миозит, недостаточность функции гипофиза, увеит, синдром Гийена-Барре, миастения Гравис, миастенический синдром)	Для любого состояния из следующих: Клинические признаки неописанных выше иммуопосредованных НР 2-ой или 3-ей степени	Приостановить терапию до снижения тяжести явления 0-ой или 1-ой степени
	Для любого состояния из следующих: - НР 4-ой степени или угрожающие жизни реакции (за исключением эндокринопатий, которые	Прекратить терапию

	контролируются с помощью заместительной гормональной терапии); - рецидивирующие иммуноопосредованные НР 3-ей степени; - потребность в дозе преднизона 10 мг или выше, или эквивалентной дозе другого аналогичного препарата в течение более 12 недель; - персистирующие иммуноопосредованные реакции 2-ой или 3-ей степени, сохраняющиеся в течение 12 недель или более.	
--	---	--

* Критерии токсичности указаны в соответствии с общими критериями терминологии Национального института рака для нежелательных явлений, в. 4.0.

Коррекция дозы при терапии в комбинации с акситинибом

- Если активность АСТ или АЛТ ≥ 3 раза, но < 5 раза превышает ВГН, или концентрация билирубина в крови $\geq 1,5$ раза, но < 3 раза превышает ВГН, следует приостановить терапию препаратами Бавенсио и акситинибом до снижения степени тяжести НР до 0-ой или 1-ой степени. Если НР сохраняются (более 5 дней), следует рассмотреть возможность терапии глюкокортикостероидами – преднизоном или аналогичным препаратом, с последующим снижением дозы. Возможность повторного назначения препарата Бавенсио или акситиниба, или последовательного повторного назначения комбинации препарата Бавенсио и акситиниба следует рассмотреть после снижения степени тяжести НР до 0-ой или 1-ой степени.

Снижение дозы акситиниба в соответствии с инструкцией по его применению, следует учитывать при повторном назначении терапии в комбинации с акситинибом.

- Если активность АСТ или АЛТ ≥ 5 раза превышает ВГН, либо > 3 раза превышает ВГН с одновременным общим билирубином ≥ 2 раза превышающим ВГН, либо билирубин в крови ≥ 3 раза превышает ВГН, следует окончательно прекратить терапию

как препарата Бавенсио, так и акситиниба, и рассмотреть возможность терапии глюкокортикостероидами.

Рекомендации по изменению дозы акситиниба в комбинации с препаратом Бавенсио

В случае, когда препарат Бавенсио применяется в комбинации с акситинибом, информацию о рекомендуемых изменениях дозы акситиниба – смотри инструкцию по его применению.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Бавенсио у пациентов пожилого возраста ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о применении препарата Бавенсио у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести недостаточно для рекомендации по применению.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о применении препарата Бавенсио у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степеней тяжести недостаточно для рекомендации по применению.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Бавенсио у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Бавенсио применяется только для внутривенных инфузий. Его не следует вводить внутривенно струйно (болюсно).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к авелумабу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко записывать название и номер партии вводимого препарата.

Инфузионные реакции

У пациентов, получающих препарат Бавенсио, были зарегистрированы инфузионные

реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноба, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат Бавенσιο. При развитии инфузионных реакций 1-ой степени тяжести необходимо уменьшить скорость инфузии на 50%. У пациентов с инфузионными реакциями 2-ой степени тяжести, инфузию препарата следует временно приостановить до снижения выраженности реакции до 1-ой степени тяжести или ее разрешения. После этого инфузию следует возобновить, но скорость ее уменьшить на 50%. В случае рецидива инфузионных реакций 1-ой или 2-ой степени тяжести, пациент может продолжать получать препарат Бавенσιο под тщательным наблюдением после коррекции скорости инфузии и проведения премедикации, с помощью антигистаминных препаратов и парацетамола.

Аутоиммунные заболевания в анамнезе

Наблюдательные исследования показали, что у пациентов с анамнезом аутоиммунного заболевания может быть повышен риск развития иммуноопосредованных нежелательных реакций после терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по сравнению с пациентами без аутоиммунного заболевания в анамнезе. Кроме того, у таких пациентов часто встречались обострения основного аутоиммунного заболевания, в большинстве случаев лёгкой степени тяжести и поддающиеся терапии.

Иммуноопосредованные реакции

Большинство иммуноопосредованных НР на фоне приема препарата Бавенσιο были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом Бавенσιο, применения глюкокортикостероидов и/или поддерживающей терапии. При подозрении на иммуноопосредованные НР, следует провести полноценное обследование для подтверждения этиологии и исключения других причин. С учетом тяжести НР следует отменить препарат Бавенσιο и назначить глюкокортикостероиды. Если для лечения НР применяются кортикостероиды, дозу гормонов следует снижать в течение минимум 1 месяца после улучшения. У пациентов, у которых иммуноопосредованные реакции невозможно контролировать с помощью глюкокортикостероидов, необходимо рассмотреть возможность назначения других системных иммунодепрессантов.

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших препарат Бавенσιο, наблюдались случаи пневмонита, в том числе один с летальным исходом. У пациентов необходимо контролировать появление признаков

и симптомов пневмонита и исключить другие причины, кроме пневмонита. При подозрении на пневмонит диагноз следует подтвердить с помощью рентгенографии. В случае развития пневмонита ≥ 2 -ой степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг в сутки преднизона или другого препарата в эквивалентной дозе с последующим постепенным снижением). Применение препарата Бавенσιο следует временно прекратить при развитии пневмонита 2-ой степени тяжести до устранения симптомов. И полностью отменить при развитии пневмонита 3-ей и 4-ой степени тяжести или рецидиве пневмонита 2-ой степени тяжести.

Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших препарат Бавенσιο, наблюдались случаи гепатита, в том числе два с летальным исходом. У пациентов необходимо контролировать появление признаков и симптомов изменения функции печени, появления симптомов иммуноопосредованного гепатита, и исключить другие причины кроме гепатита. В случае развития гепатита ≥ 2 -ой степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг в сутки преднизона или другого препарата в эквивалентной дозе с последующим постепенным снижением). Применение препарата Бавенσιο следует временно прекратить при развитии гепатита 2-ой степени тяжести до его разрешения и полностью отменить при развитии гепатита 3-ей и 4-ой степени тяжести.

Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получавших препарат Бавенσιο, наблюдались случаи иммуноопосредованного колита. У пациентов необходимо контролировать появление признаков и симптомов иммуноопосредованного колита, и исключить другие причины кроме колита. В случае развития колита ≥ 2 -ой степени тяжести следует назначить глюкокортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг в сутки преднизона или другого препарата в эквивалентной дозе с последующим постепенным снижением). Применение препарата Бавенσιο следует временно прекратить при развитии иммуноопосредованного колита 2-ой или 3-ей степени тяжести до разрешения состояния, и полностью отменить при развитии колита 4-ой степени тяжести или рецидиве колита 3-ей степени тяжести.

Иммуноопосредованный панкреатит

У пациентов, получавших препарат Бавенσιο, наблюдались случаи иммуноопосредованного панкреатита, в том числе два с летальным исходом при применении препарата Бавенσιο в комбинации с препаратом акситинибом. У пациентов необходимо контролировать появление признаков и симптомов иммуноопосредованного панкреатита. При появлении симптомов необходима консультация у гастроэнтеролога и проведение лабораторных исследований (включая визуальные исследования) для начала

лечения на ранней стадии. Необходимо исключить другие причины, кроме панкреатита. В случае развития иммуноопосредованного панкреатита следует назначить глюкокортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг в сутки преднизона или другого препарата в эквивалентной дозе с последующим постепенным снижением). Применение препарата Бавенсио следует временно прекратить при развитии иммуноопосредованного панкреатита и полностью отменить препарат при подтверждении диагноза.

Иммуноопосредованный миокардит

У пациентов, получавших препарат Бавенсио, наблюдались случаи иммуноопосредованного миокардита, в том числе два с летальным исходом при применении препарата Бавенсио в комбинации с препаратом акситинибом. У пациентов необходимо контролировать появление признаков и симптомов иммуноопосредованного миокардита. При появлении симптомов необходима консультация у кардиолога и проведение лабораторных исследований для лечения на ранней стадии. Необходимо исключить другие причины, кроме миокардита. В случае развития иммуноопосредованного миокардита следует назначить глюкокортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг в сутки преднизона или другого препарата в эквивалентной дозе с последующим постепенным снижением). При отсутствии улучшения динамики заболевания в течение 24 часов, дополнить лечение, например, микофенолатом, инфликсимабом, антитимоцитарным иммуноглобулином. Применение препарата Бавенсио следует временно прекратить при развитии иммуноопосредованного миокардита и полностью отменить препарат при подтверждении диагноза.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

У пациентов, получавших препарат Бавенсио, наблюдались случаи иммуноопосредованных нарушений функции щитовидной железы, недостаточности надпочечников и сахарного диабета I типа. У пациентов необходимо контролировать появление признаков и симптомов иммуноопосредованной эндокринопатии. Препарат Бавенсио следует временно отменить при развитии эндокринопатий 3-ей и 4-ой степени тяжести до устранения симптомов.

Нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз)

Нарушения функции щитовидной железы могут возникнуть в любое время в ходе лечения. Требуется наблюдать за изменениями функции щитовидной железы до начала терапии и периодически в ходе лечения (на основании данных клинического обследования), а также выявлять симптомы и признаки заболеваний. При гипотиреозе применяют заместительную терапию, при гипертиреозе – антитиреоидные препараты по мере необходимости. Применение препарата Бавенсио следует временно прекратить при развитии нарушений функции щитовидной железы 3-ей или 4-ой степени тяжести.

Надпочечниковая недостаточность

У пациентов необходимо контролировать появление признаков и симптомов надпочечниковой недостаточности в процессе терапии и после её завершения. При развитии надпочечниковой недостаточности ≥ 3 степени тяжести, следует назначить глюкокортикостероиды (1–2 мг/кг в сутки преднизона внутривенно или эквивалентную дозу внутрь) с последующим постепенным снижением до достижения дозы 10 мг в сутки или менее. При развитии надпочечниковой недостаточности 3-ей или 4-ой степени тяжести препарат Бавенσιο следует временно отменить.

Сахарный диабет I типа

Препарат Бавенσιο может вызвать развитие сахарного диабета I типа, включая диабетический кетоацидоз. У пациентов следует контролировать появление гипергликемии или других симптомов сахарного диабета. При развитии сахарного диабета I типа следует назначить инсулин. У пациентов с гипергликемией ≥ 3 -ей степени тяжести следует временно прервать терапию препаратом Бавенσιο и назначить гипогликемические препараты. После достижения контроля гликемии на фоне применения заместительной терапии инсулином лечение препаратом Бавенσιο следует возобновить.

Иммуноопосредованный нефрит и нарушение функции почек

Препарат Бавенσιο может вызвать развитие иммуноопосредованного нефрита. У пациентов следует контролировать повышение концентрации креатинина в сыворотке крови до начала терапии и периодически в ходе лечения. При нефрите ≥ 2 -ой степени тяжести следует назначить кортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг в сутки преднизона или другого препарата в эквивалентной дозе с последующим постепенным снижением). При развитии нефрита 2-ой или 3-ей степени тяжести терапию препаратом Бавенσιο следует временно прекратить до разрешения нефрита до ≥ 1 -ой степени, а при развитии нефрита 4-ой степени тяжести препарат Бавенσιο следует отменить.

Другие иммуноопосредованные НР

Другие клинически значимые НР были зарегистрированы менее чем у 1% пациентов: включая летальный исход, миозит, недостаточность функции гипофиза, увеит, миастению Гравис, миастенический синдром и синдром Гийена-Барре, склерозирующий холангит, артрит, ревматическую полимиалгию, синдром Шегрена, нейтропению. При подозрении на другие НР следует провести полноценное обследование для подтверждения этиологии и исключения других причин. С учетом тяжести других НР препарат Бавенσιο следует отменить и назначить кортикостероиды. При уменьшении выраженности других НР до 1-ой степени тяжести или менее после снижения дозы кортикостероидов следует возобновить терапию препаратом Бавенσιο. При развитии рецидивов других НР 3-ей степени тяжести

или развитии реакций 4-ой степени тяжести препарат Бавенσιο следует полностью отменить.

Гепатотоксичность (препарат Бавенσιο в комбинации с акситинибом)

Гепатотоксичность с повышением АЛТ 3-ей и 4-ой степени тяжести и АСТ наблюдались чаще, чем ожидалось, у пациентов, получавших препарат Бавенσιο в комбинации с акситинибом, чем у пациентов, получавших препарат Бавенσιο. Пациентам необходимо чаще проверяться на наличие изменений функции печени и симптомов при применении препарата Бавенσιο в комбинации с акситинибом. Применение препарата Бавенσιο следует временно прекратить при гепатотоксичности 2-ой степени и полностью отменить при гепатотоксичности 3-й или 4-ой степени тяжести. При степени гепатотоксичности ≥ 2 следует назначить глюкокортикостероиды.

Пациенты, исключенные из клинических исследований

Пациенты, имеющие метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) (активные или в анамнезе), аутоиммунные заболевания (активные или в анамнезе), другие злокачественные образования в течение предшествовавших 5 лет, трансплантацию органов, состояния, требующие терапевтической иммуносупрессии, или активные инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит В или С, исключались из исследования.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Отдельных исследований взаимодействия авелумаба с другими лекарственными средствами не проводилось. Поскольку авелумаб выводится посредством катаболизма, фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные относительно применения препарата Бавенσιο у беременных женщин ограничены или отсутствуют.

Исследований по влиянию авелумаба на репродуктивную функцию у животных не проводилось. Тем не менее, в моделях у беременных мышей было обнаружено, что

ингибирование пути PD-L1/PD-1 приводит к снижению толерантности материнского организма к тканям плода, что сопровождается повышением частоты выкидышей. Эти результаты указывают на риск того, что применение авелумаба во время беременности может оказать неблагоприятное воздействие на плод, включая повышение частоты выкидышей и мертворожденных детей. Известно, что иммуноглобулины человека IgG1 проникают через плацентарный барьер. В связи с этим существует возможность проникновения авелумаба из организма матери в развивающийся плод. Авелумаб не рекомендуется применять во время беременности за исключением тех случаев, когда клиническое состояние женщины требует его назначения.

Женщины детородного возраста и контрацепция

Женщинам детородного возраста рекомендуется избегать беременности во время приема авелумаба и необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения авелумабом и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы авелумаба.

Лактация

Данные относительно секреции препарата Бавенсио в грудное молоко отсутствуют. Поскольку известно, что антитела могут секретироваться в грудное молоко, нельзя исключить риск для новорожденных и детей грудного возраста. Кормящим женщинам рекомендуется прекратить грудное вскармливание на время лечения авелумабом и минимум на 1 месяц после введения последней дозы в связи с возможностью развития серьезных НР у детей грудного возраста.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Бавенсио оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. На фоне применения препарата Бавенсио была зарегистрирована утомляемость. Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами, пока они не убедятся, что препарат Бавенсио не вызывает НР.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Применение препарата Бавенсио чаще всего сопровождается развитием иммуноопосредованных НР. Большинство из них, в том числе тяжелой степени тяжести, разрешались после назначения соответствующей медикаментозной терапии или отмены

препарата Бавенсио.

Метастатическая карцинома Меркеля или метастатический уротелиальный рак

Безопасность препарата Бавенсио оценивалась в клинических исследованиях у пациентов с солидными опухолями, на основе объединённых данных N = 2082 пациентов, которые получали препарат в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели.

В этой популяции пациентов наиболее частыми НР на фоне применения препарата Бавенсио были утомляемость, тошнота, диарея, снижение аппетита, запор, инфузионные реакции, снижение массы тела и рвота. Наиболее частыми НР ≥ 3 -ей степени тяжести были анемия, одышка и боль в животе. Серьезными НР были иммуноопосредованные реакции и инфузионные реакции. В таблице 2 представлены объединенные данные о НР у пациентов с солидными опухолями включая метастатическую карциному Меркеля или метастатический уротелиальный рак.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты НР используется следующая классификация: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 2.

НР у пациентов, получавших терапию препаратом Бавенсио в ходе клинических исследований

Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Инфекция мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Анемия
Часто	Лимфопения, тромбоцитопения
Нечасто	Эозинофилия [§]
Частота неизвестна	Нейтропения*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности
Редко	Анафилактическая реакция, реакция

гиперчувствительности I типа

<i>Эндокринные нарушения</i>	
Часто	Гипотиреоз*, гипертиреоз*
Нечасто	Надпочечниковая недостаточность*, аутоиммунный гипотиреоз*, тиреоидит*, аутоиммунный тиреоидит
Редко	Острая недостаточность коры надпочечников*, недостаточность функции гипофиза*
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Снижение аппетита
Часто	Гипонатриемия
Нечасто	Гипергликемия *
Редко	Сахарный диабет*, сахарный диабет I типа*
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль, головокружение, периферическая нейропатия
Нечасто	Миастения Гравис†, миастенический синдром†
Редко	Синдром Гийена-Барре*, синдром Миллера-Фишера*
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Редко	Увеит*
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Редко	Миокардит*
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Гипертензия
Нечасто	Гиперемия кожи, гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Кашель, одышка
Часто	Пневмонит*
Редко	Интерстициальная болезнь лёгких*
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	

Очень часто	Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе
Часто	Сухость во рту
Нечасто	Колит*, кишечная непроходимость
Редко	Панкреатит*, аутоиммунный колит*, энтероколит*, аутоиммунный панкреатит*, энтерит*, проктит*
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто	Аутоиммунный гепатит
Редко	Острая печеночная недостаточность*, печеночная недостаточность*, гепатит*, гепатотоксичность*
Частота неизвестна	Склерозирующий холангит*
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Сыпь*, зуд*, макулопапулезная сыпь*, сухость кожи
Нечасто	Экзема, дерматит, зудящая сыпь*, псориаз*, эритематозная сыпь*, эритема*, генерализованная сыпь*, пятнистая сыпь*, папулезная сыпь*
Редко	Мультиформная эритема*, геморрагическая сыпь*, витилиго*, генерализованный зуд*, эксфолиативный дерматит*, пемфигоид*, псориазоподобный дерматит*, медикаментозная сыпь*, красный плоский лишай*
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Боль в спине, артралгия
Часто	Миалгия
Нечасто	Миозит*, ревматоидный артрит*
Редко	Артрит*, полиартрит*, олигоартрит*, Синдром Шегрена
Частота неизвестна	Ревматическая полимиалгия

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Почечная недостаточность*, нефрит*
Редко	Тубулоинтерстициальный нефрит*
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки
Часто	Астения, озноб, гриппоподобное заболевание
Редко	Синдром системной воспалительной реакции*
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Снижение массы тела
Часто	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина крови
Нечасто	Повышение активности АСТ*, АЛТ*, креатинфосфокиназы*
Редко	Повышение активности трансаминаз*, снижение свободного тироксина*, повышение тиреостимулирующего гормона в крови*
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Очень часто	Инфузионные реакции

* – Иммуноопосредованные НР на основании медицинского анализа.

§ – Частота НР была установлена в клиническом исследовании EMR 100070-003 (часть В) после завершения сбора данных для объединенного анализа.

† – Побочные реакции наблюдались примерно у 4000 пациентов, получавших мототерапию препаратом Бавенσιο за пределами объединенного анализа.

Резюме профиля безопасности

Распространенный ПКР

Безопасность препарата Бавенσιο в комбинации с акситинибом оценивалась в клинических исследованиях у пациентов с распространенным ПКР, которые получали препарат Бавенσιο в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 представлены объединенные данные о НР при лечении распространенного ПКТ препаратом Бавенсио в комбинации с препаратом акситиниб.

Для описания частоты НР используется следующая классификация: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 3.

НР у пациентов, получавших терапию препаратом Бавенсио в комбинации с препаратом акситиниб в ходе клинических исследований

Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Нечасто	Пустулезная сыпь
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Анемия, тромбоцитопения
Нечасто	Лимфопения, эозинофилия
Частота неизвестна	Нейтропения*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Реакция гиперчувствительности
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Очень часто	Гипотиреоз
Часто	Гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, тиреоидит
Нечасто	Аутоиммунный тиреоидит, гипопаратиреоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Снижение аппетита
Часто	Гипергликемия
Нечасто	Сахарный диабет, сахарный диабет I типа
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль, головокружение
Часто	Периферическая нейропатия
Нечасто	Миастения Гравис, миастенический синдром
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Миокардит

<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Гипертензия
Часто	Гипотензия, гиперемия кожи
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Кашель, одышка, дисфония
Часто	Пневмонит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе
Часто	Сухость во рту, колит
Нечасто	Аутоиммунный колит, аутоиммунный панкреатит, энтероколит, кишечная непроходимость, некротический панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Нарушения функции печени
Нечасто	Гепатит, гепатотоксичность, иммуноопосредованный гепатит, болезни печени
Частота неизвестна	Склерозирующий холангит*
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Сыпь, зуд
Часто	Зудящая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, генерализованная сыпь, акнеформный дерматит, эритема, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, экзема, генерализованная сыпь
Нечасто	Лекарственный дерматит, мультиформная эритема, псориаз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Боль в спине, артралгия, миалгия
Нечасто	Артрит
Частота неизвестна	Ревматическая полимиалгия, синдром Шегрена*

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Острая почечная недостаточность
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Утомляемость, озноб, астения, повышение температуры тела
Часто	Гриппоподобное заболевание, периферические отеки
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Снижение массы тела, повышение уровней АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза)
Часто	Повышение концентрации креатинина крови, активности амилазы, липазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, трансаминаз, понижение концентрации тиреотропного гормона
Нечасто	Повышение показателей функциональных проб печени
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Очень часто	Инфузионные реакции

Описание отдельных НР

Данные относительно описанных ниже иммуноопосредованных НР основаны на результатах клинических исследований, полученных у пациентов с другими солидными опухолями, принимавших авелумаб и на результатах клинических исследований, полученных у пациентов, принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом.

Иммуноопосредованный пневмонит

В клинических исследованиях иммуноопосредованный пневмонит развился у 1,2% пациентов, принимавших авелумаб. Из этих пациентов у одного (0,1%) зарегистрирован летальный исход. У одного пациента (0,1%) развился пневмонит 4-ой степени, и у 5 пациентов (0,3%) развился иммуноопосредованный пневмонит 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков пневмонита составляла 2,5 месяца (диапазон: 3 дня – 11 месяцев). Медиана длительности течения пневмонита составила 7 недель (диапазон: от 4 дней до более 4 месяцев). У 0,3% пациентов пневмонит стал причиной

отмены препарата Бавенсио. Все пациенты (21) с иммуноопосредованным пневмонитом получали лечение глюкокортикостероидами, 17 (81%) из них получали высокие дозы глюкокортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 8 дней (диапазон: 1 день – 2,3 месяца). Иммуноопосредованный пневмонит разрешился у 12 (57%) пациентов из 21, на момент прекращения сбора данных. В клинических исследованиях иммуноопосредованный пневмонит развился у 0,6% пациентов, принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом. Ни у одного из этих пациентов не наблюдался иммуноопосредованный пневмонит ≥ 3 -ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков иммуноопосредованного пневмонита составляла 3,7 месяцев (диапазон: 2,7 месяцев – 8,6 месяцев). Медиана длительности течения иммуноопосредованного пневмонита составила 2,6 месяцев (диапазон: от 3,3 недель до более 7,9 месяцев). Иммуноопосредованный пневмонит не стал причиной отмены препарата Бавенсио. Все 3 пациента с иммуноопосредованным пневмонитом получали лечение высокими дозами кортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 3,3 месяцев (диапазон: 3 недели – 22,3 месяцев). Иммуноопосредованный пневмонит разрешился у 2 (66,7%) из 3 пациентов на момент прекращения сбора данных.

Иммуноопосредованный гепатит

В клинических исследованиях иммуноопосредованный гепатит развился у 0,9% (16/1738) пациентов, принимавших авелумаб. Из них у 2 (0,1%) пациентов был зарегистрирован летальный исход. У 11 (0,6%) развился иммуноопосредованный гепатит 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков иммуноопосредованного гепатита составляла 3,2 месяца (диапазон: 1 неделя – 15 месяцев). Медиана длительности течения иммуноопосредованного гепатита составила 2,5 месяцев (диапазон: от 1 дня до более 7,4 месяца). У 0,5% (9/1738) пациентов гепатит стал причиной отмены препарата Бавенсио. Все 16 пациентов с иммуноопосредованным гепатитом получали лечение кортикостероидами, 15 (94%) из них получали высокие дозы кортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 14 дней (диапазон: 1 день – 2,5 месяца). Иммуноопосредованный гепатит разрешился у 9 (56%) из 16 пациентов, на момент прекращения сбора данных. В клинических исследованиях иммуноопосредованный гепатит развился у 6,3% пациентов, принимавших препарат авелумаб в комбинации с препаратом акситиниб. У 18 (3,7%) развился иммуноопосредованный гепатит 3-ей степени и у 3 (0,6%) развился иммуноопосредованный гепатит 4-ой степени. Медиана времени до начала проявления признаков иммуноопосредованного гепатита составляла 2,3 месяца (диапазон: 2,1 неделя – 14,5 месяцев). Медиана длительности течения иммуноопосредованного гепатита составила 2,1 недели (диапазон: 2 дня – 8,9 месяцев). У

4,7% (23/489) пациентов иммуноопосредованный гепатит стал причиной отмены препарата Бавенсио. Всех пациентов (31) с иммуноопосредованным гепатитом лечили от гепатита, 30 (96,8%) пациентов получали лечение кортикостероидами и 1 пациент получал нестероидный иммунодепрессант. 28 (90,3%) из 31 пациента получали высокие дозы кортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 2,4 недели (диапазон: 1 день – 10,2 месяца). Иммуноопосредованный гепатит разрешился у 27 (87,1%) из 31 пациента на момент прекращения сбора данных.

Иммуноопосредованный колит

В клинических исследованиях иммуноопосредованный колит развился у 1,5% пациентов, принимавших авелумаб. Из них у 7 (0,4%) развился иммуноопосредованный колит 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков иммуноопосредованного колита составляла 2,1 месяца (диапазон: 2 дня – 11 месяцев). Медиана длительности течения иммуноопосредованного колита составила 6 недель (диапазон: от 1 дня до более 14 месяцев). У 0,5% пациентов иммуноопосредованный колит стал причиной отмены препарата Бавенсио. Все 26 пациентов с иммуноопосредованным колитом получали лечение кортикостероидами, 15 (58%) из них получали высокие дозы кортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 19 дней (диапазон: 1 день – 2,3 месяца). Иммуноопосредованный колит разрешился у 18 (70%) из 26 пациентов на момент прекращения сбора данных. В клинических исследованиях иммуноопосредованный колит развился у 2,7% (13/489) пациентов, принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом. Из них у 9 (1,8%) развился иммуноопосредованный колит 3-ей степени.

Медиана времени до начала проявления признаков колита составляла 5,1 месяца (диапазон: 2,3 недели – 14 месяцев). Медиана длительности течения колита составила 1,6 недель (диапазон: от 1 дня до более 9 месяцев). У 0,4% (2/489) пациентов иммуноопосредованный колит стал причиной отмены препарата Бавенсио. Все 13 пациентов с иммуноопосредованным колитом получали лечение кортикостероидами, 12 (92,3%) из них получали высокие дозы кортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 2,3 недели (диапазон: 5 дней – 4,6 месяцев). Иммуноопосредованный колит разрешился у 10 (76,9%) из 13 пациентов на момент прекращения сбора данных.

Иммуноопосредованный панкреатит

В клинических исследованиях иммуноопосредованный панкреатит встречался менее чем у 1% (5/4000) пациентов с множественными типами опухолей, принимавших авелумаб и у 0,6% (3/489) пациентов, принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом, включая 2-х (0,4%) пациентов с летальным исходом.

Иммуноопосредованный миокардит

В клинических исследованиях иммуноопосредованный миокардит развился менее чем у 1% (5/4000) пациентов, принимавших авелумаб. В клинических исследованиях иммуноопосредованный миокардит развился у 0,6% (3/489) пациентов, принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом, включая 2 (0,4%) пациента с летальным исходом.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Заболевания щитовидной железы

В клинических исследованиях иммуноопосредованные нарушения функции щитовидной железы развились у 6% (98/1738) пациентов, принимавших авелумаб. Из них у 90 (5%) пациентов развился гипотиреоз, у 7 (0,4%) – гипертиреоз, у 4 (0,2%) – тиреоидит. Из этих пациентов у 3 (0,2%) были зарегистрированы иммуноопосредованные нарушения функции щитовидной железы 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков нарушений функции щитовидной железы составляла 2,8 месяца (диапазон: 2 недели – 13 месяцев). Медиана длительности была неопределяемой (диапазон: от 1 дня до более 26 месяцев). У 0,1% (2/1738) пациентов нарушение функции щитовидной железы стало причиной отмены препарата Бавенсио. Нарушения функции щитовидной железы разрешились у 7 (7%) из 98 пациентов на момент прекращения сбора данных. В клинических исследованиях иммуноопосредованные нарушения функции щитовидной железы развились у 24,7% (121/489) пациентов, принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом. Из них у 111 (22,7%) пациентов развился гипотиреоз, у 17 (3,5%) – гипертиреоз, у 7 (1,4%) – тиреоидит. Из этих пациентов у 2 (0,4%) были зарегистрированы иммуноопосредованные нарушения функции щитовидной железы 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков нарушений функции щитовидной железы составляла 2,8 месяцев (диапазон: 3,6 недели – 19,3 месяцев). Медиана длительности была неопределяемой (диапазон: от 8 дней до более 23,9 месяцев). У 0,2% (1/489) пациентов нарушение функции щитовидной железы стало причиной отмены препарата Бавенсио. Нарушения функции щитовидной железы разрешились у 15 (12,4%) из 121 пациента на момент прекращения сбора данных.

Надпочечниковая недостаточность

В клинических исследованиях иммуноопосредованная недостаточность надпочечников развилась у 0,5% (8/1738) пациентов, принимавших авелумаб. Из них у 1 (0,1%) пациента была зарегистрирована недостаточность надпочечников 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков нарушений недостаточности надпочечников составляла 2,5 месяца (диапазон: 1 день – 8 месяцев). Медиана длительности течения была неопределяемой (диапазон: от 2 дней до более 6 месяцев). У 0,1% (2/1738) пациентов недостаточность надпочечников стала причиной отмены препарата Бавенсио. Все 8

пациентов с иммуноопосредованной недостаточностью надпочечников получали кортикостероиды. 4 из 8 пациентов (50%) получали высокие дозы системных кортикостероидов (≥ 40 мг преднизона или эквивалентную дозу другого препарата) с последующим снижением в течение медианы времени 1 день (диапазон: 1 день – 24 дня). У 1 пациента недостаточность надпочечников разрешилась на фоне терапии кортикостероидами на момент завершения сбора данных. В клинических исследованиях иммуноопосредованная недостаточность надпочечников развилась у 1,8% (9/489) пациентов, принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом. Из них у 2 (0,4%) пациентов была зарегистрирована недостаточность надпочечников 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков недостаточности надпочечников составляла 5,5 месяцев (диапазон: 3,6 недель – 8,7 месяцев). Медиана длительности течения была 2,8 месяцев (диапазон: от 3 дней до более 15,5 месяцев). Иммуноопосредованная недостаточность надпочечников не стала причиной отмены препарата Бавенσιο. 8 (88,9%) пациентов с иммуноопосредованной недостаточностью надпочечников получали лечение кортикостероидами и 2 (25%) из 8 получали высокие дозы кортикостероидов (≥ 40 мг преднизона или эквивалентную дозу другого препарата) в течение медианы времени 8 дней (диапазон: 5 дней – 11 дней). Иммуноопосредованная недостаточность надпочечников разрешилась у 4 (44,4%) из 9 пациентов на момент завершения сбора данных.

Сахарный диабет I типа

Сахарный диабет I типа без альтернативной этиологии развился у 0,1% (2/1738) пациентов, принимавших препарат Бавенσιο, включая 2 реакции 3-ей степени, которые стали причиной отмены препарата. Сахарный диабет I типа без альтернативной этиологии развился у 0,1% (5/489) пациентов, принимавших препарат Бавенσιο в комбинации с акситинибом. Из них у 1 (0,2%) пациента был зарегистрирован сахарный диабет I типа 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков сахарного диабета I типа составляла 1,9 месяца (диапазон: 1,1 месяц – 7,3 месяцев). У 0,2% (1/489) пациентов, сахарный диабет I типа стал причиной отмены препарата Бавенσιο. Все 5 пациентов с сахарным диабетом I типа получали лечение инсулином.

Сахарный диабет I типа не разрешился ни у одного пациента на момент прекращения сбора данных.

Иммуноопосредованный нефрит и нарушение функции почек

Пациенты, принимавшие препарат Бавенσιο: у 0,1% (1/1738) пациентов иммуноопосредованный нефрит, стал причиной отмены препарата Бавенσιο.

Пациенты, принимавшие препарат Бавенσιο в комбинации с акситинибом: иммуноопосредованный нефрит развился у 0,4% (2/489) пациентов. Из них у 2 (0,4%)

пациентов был зарегистрирован иммуноопосредованный нефрит 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков иммуноопосредованного нефрита составляла 1,2 месяца (диапазон: 2,9 недель – 1,8 месяцев). Медиана длительности течения была 1,3 недели (диапазон: более чем 4 дня до 1,3 недели). Иммуноопосредованный нефрит не стал причиной отмены препарата Бавенсио. Оба пациента с иммуноопосредованным нефритом получали лечение высокими дозами глюкокортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 1,1 неделю (диапазон: 3 дня – 1,9 недель). Иммуноопосредованный нефрит разрешился у 1 (50%) из 2 пациентов на момент прекращения сбора данных.

Гепатотоксичность (Препарат Бавенсио в комбинации с акситинибом)

У пациентов, получавших препарат Бавенсио в комбинации с акситинибом, наблюдалось увеличение АЛТ и АСТ 3-й и 4-й степени у 9% и 7% пациентов соответственно. У пациентов с АЛТ ≥ 3 раза превышающей ВГН (2-4 степени, $n = 82$), АЛТ разрешилась до 0-1 степени у 92%. Среди 73 пациентов, которым повторно назначали монотерапию авелумабом (59%) или акситинибом (85%) или обоими (55%), у 66% не было рецидивов увеличения АЛТ, ≥ 3 раза превышающей ВГН.

Иммуногенность

Из 1738 пациентов, получавших препарат Бавенсио в дозе 10 мг/кг в виде внутривенных инфузий каждые 2 недели, 1627 было обследованы на наличие антител к лекарственному препарату. У 96 (5,9%) из них были получены положительные результаты. У положительных пациентов возможно повышение риска развития инфузионных реакций (около 40% и 25% у пациентов, у которых хоть раз были выявлены или никогда не выявлялись наличие антител к лекарственному препарату соответственно). На основании имеющихся данных, включая низкую частоту иммуногенности, влияние антител к лекарственному препарату на фармакокинетику, эффективность и безопасность не определено, при этом воздействие нейтрализующих антител неизвестно. Из 480 пациентов по крайней мере с одним достоверным результатом на наличие антител к лекарственному препарату в любой момент времени, получавших препарат авелумаб 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 2 недели в комбинации с акситинибом 5 мг два раза в день, 453 были оценены на предмет возникающих при лечении антител к лекарственному препарату, и у 66 (14,6%) наблюдался положительный результат. Новый метод определения антител к лекарственному препарату с улучшенной чувствительностью был использован для популяции пациентов с ПКР. В целом, не было доказательств изменения фармакокинетического профиля, увеличения частоты инфузионных реакций или влияния на эффективность при выработке антител к авелумабу.

Сообщение о подозреваемых НР

Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых НР лекарственного препарата через национальные системы сообщения о НР государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищевский пер., д. 2а

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29

E-mail: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, р-н Байконыр, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235 135

E-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

4.9. Передозировка

У троих пациентов было зарегистрировано увеличение дозы препарата Бавенσιο на 5% и 10%. У пациентов отсутствовали симптомы, не требовалось лечения передозировки, и они

продолжили терапию препаратом Бавенсио.

В случае передозировки следует тщательно наблюдать за пациентами для выявления симптомов развития НР. Лечение направлено на устранение симптомов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток I/ его лиганд).

Код АТХ: L01FF04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Авелумаб – человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1), моноклональное антитело, направленное против лиганда программируемой клеточной смерти 1 (PD L1). Авелумаб непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, авелумаб устраняет подавляющие эффекты PD-L1 в отношении цитотоксических Т лимфоцитов CD8+, что приводит к восстановлению противоопухолевого Т-клеточного ответа. Авелумаб индуцирует опосредуемый натуральными клетками-киллерами (NK) прямой лизис клетки опухоли с помощью активации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику (ФК) авелумаба оценивали, используя популяционный подход при применении авелумаба в качестве монотерапии и в комбинации с акситинибом.

На основании популяционного ФК-анализа авелумаба в качестве монотерапии и в комбинации с акситинибом отсутствуют ожидаемые клинически значимые различия в воздействии авелумаба при введении каждые 2 недели в дозе 800 мг или 10 мг/кг.

Распределение

Авелумаб распределяется в общем кровотоке и в меньшей степени – во внеклеточном пространстве. Объем распределения в равновесном состоянии составлял 4,72 л. В связи с ограниченным внесосудистым распределением объем распределения авелумаба в равновесном состоянии является небольшим. Как и для других антител, для авелумаба не характерно специфическое связывание с белками плазмы.

Элиминация

Общий системный клиренс составляет 0,59 л/день. Согласно результатам анализа общий системный клиренс авелумаба снижается с течением времени: наиболее выраженное среднее максимальное снижение коэффициента вариации (КВ) по сравнению с исходным

состоянием среди разных типов опухолей составлял приблизительно 32,1% (КВ 36,2%).

Равновесная концентрация авелумаба достигалась приблизительно через 4–6 недель (2–3 цикла) повторного применения в дозах 10 мг/кг каждые 2 недели с системным накоплением примерно в 1,25 раза. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при рекомендуемой дозе составляет 6,1 дня, по данным популяционного ФК-анализа.

Особые группы пациентов

Результаты популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют об отсутствии разницы в общем системном клиренсе авелумаба в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, статуса PD-L1, опухолевой нагрузки, нарушения функции почек и наличия печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести.

Общий системный клиренс повышался по мере увеличения массы тела. Экспозиция в равновесном состоянии была практически одинаковой в широком диапазоне показателей массы тела (30–204 кг) при нормализации дозы в соответствии с массой тела.

Пациенты с нарушением функции почек

В ходе исследований не было выявлено клинически значимых различий в клиренсе авелумаба между пациентами с легкой (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 60–89 мл/мин, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта (КлКр); $n = 623$), средней (СКФ 30–59 мл/мин, $n = 320$) степени тяжести почечной недостаточностью и пациентами с нормальной (СКФ ≥ 90 мл/мин, $n = 671$) функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ 15–29 мл/мин) применение авелумаба не изучалось.

Пациенты с нарушением функции печени

В популяционном ФК-анализе не было выявлено клинически значимых различий в клиренсе авелумаба между пациентами с печеночной недостаточностью легкой (билирубин $\geq$ ВГН или АСТ $>$ ВГН, или билирубин в 1–1,5 раз выше ВГН, $n = 217$) степени и пациентами с нормальной функцией печени (билирубин и АСТ $\geq$ ВГН, $n = 1388$). Печеночная недостаточность устанавливалась в соответствии с критериями нарушения функции печени Национального Института Рака (NCI).

У пациентов с печеночной недостаточностью средней (уровень билирубина в 1,5–3 раза выше ВГН) и тяжелой степенью (концентрация билирубина в >3 раза выше ВГН) применение авелумаба не изучалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

D-маннитол

Ледяная уксусная кислота

Полисорбат 20

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2-8 °C) в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I), укупоренный резиновой пробкой, под алюминиевой обкаткой с пластиковым колпачком.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления и хранения раствора для инфузий

Препарат Бавенсио разводится 0,9% или 0,45% раствором натрия хлорида. Препарат вводится в течение более 60 минут в виде внутривенной инфузии с использованием стерильного непиrogenного встроенного или дополнительного фильтра с низким связыванием белков с размером пор 0,2 мкм. Препарат Бавенсио совместим с инфузионными пакетами из полипропилена и этиленвинилацетата, стеклянными флаконами, инфузионными системами из поливинилхлорида и внутривенными катетерами с полиэфирсульфоновыми мембранами с размером пор 0,2 мкм.

Готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре 5°C±3°C или не более 8 часов при комнатной температуре 20–25 °C. Если раствор хранился при температуре 5°C±3°C, перед введением препарата его необходимо довести до комнатной температуры.

Раствор для инфузий следует готовить в асептических условиях.

- Флакон с препаратом перед использованием следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета. Если раствор мутный, или в случае обнаружения частиц, или изменения цвета, раствор использовать нельзя.
- Отобрать необходимый объем препарата Бавенсио из флакона и развести в 0,9% или

0,45% растворе натрия хлорида для инъекций в инфузионном пакете объемом 250 мл.

- Разведенный раствор необходимо перемешать, осторожно переворачивая пакет, чтобы избежать образования пены или избыточной фрагментации раствора.
- Раствор следует осмотреть, чтобы убедиться, что он является прозрачным, бесцветным и не содержит видимых частиц. Разведенный раствор следует использовать сразу после приготовления.
- Не вводите другие препараты через тот же внутривенный катетер.

После инфузии препарата Бавенсио необходимо промыть катетер с помощью 0,9% или 0,45% раствора натрия хлорида для инъекций.

Приготовленный раствор не подлежит замораживанию или встряхиванию.

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7(495) 937 33 04

e-mail: safety@merck.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

На территории Российской Федерации

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7(495) 937 33 04

e-mail: safety@merck.ru

На территории Республики Беларусь

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

пр-т Победителей, 106-34, 220062, г. Минск, Республика Беларусь

Тел. + 375 (17) 319-91-42

e-mail: Safety_BY@arceralifesciences.com

На территории Республики Казахстан

ТОО «Ацино Каз»

Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 223,

н.п. 243, почтовый индекс 050047

Тел: +7 727 364 56 61

e-mail: PV-KAZ@arceralifesciences.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004677)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20.02.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бавенсио доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.