

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БАВЕНСИО®

Регистрационный номер: ЛП-005886

Торговое наименование

Бавенсио®

Международное непатентованное наименование

Авелумаб

Лекарственная форма

концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит

действующее вещество: авелумаб 200,0 мг;

вспомогательные вещества: D-маннитол 510,0 мг, ледяная уксусная кислота 6,0 мг, полисорбат 20 5,0 мг, натрия гидроксид 3,0 мг, вода для инъекции до 10 мл

Описание

От бесцветного до желтоватого цвета прозрачная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство – антитела моноклональные

Код АТХ: [L01XC31]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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).

Фармакокинетика

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.

Выведение

Общий системный клиренс составляет 0,59 л/день. Согласно результатам анализа общий системный клиренс авелумаба снижается с течением времени: наиболее выраженное среднее максимальное снижение коэффициент вариации, 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 фармакокинетического (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 \geq 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 (верхняя граница нормы) 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.

Показания к применению

- 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 у взрослых.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе;
- Детский возраст до 18 лет;
- Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные относительно применения препарата БАВЕНСИО® 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.

Период грудного вскармливания

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 нежелательных реакций у детей грудного возраста.

Способ применения и дозы

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

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 описаны в разделе «Особые указания».

Таблица 1.

Рекомендации по приостановки терапии или полной отмене препарата БАВЕНСИО®

Нежелательная реакция	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 БАВЕНСИО® в комбинации с препаратом акситиниб представлена ниже.	Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3-5 раз превышает ВГН или концентрация билирубина в крови в 1,5-3 раза превышает ВГН	Приостановить терапию до снижения тяжести нежелательной реакции 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 нежелательной реакции 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	Прекратить терапию
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, в более чем 6 раз превышающий ВГН	Прекратить терапию
Нежелательные реакции 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 иммуноопосредованные нежелательные реакции (включая миозит, недостаточность функции гипофиза, увеит, синдром Гийена-Барре миастения Гравис, миастенический синдром)	Для любого состояния из следующих: Клинические признаки неописанных выше иммуноопосредованных нежелательных реакций 2-ой или 3-ей степени	Приостановить терапию до снижения тяжести явления 0-ой или 1-ой степени
	Для любого состояния из следующих: -нежелательные реакции 4-ой степени или угрожающие жизни реакции (за исключением эндокринопатий, которые контролируются с помощью заместительной гормональной терапии); - рецидивирующие иммуноопосредованные нежелательные реакции 3-ей степени; - потребность в дозе преднизона 10 мг или выше, или эквивалентной дозе другого аналогичного препарата в течение более 12 недель;	Прекратить терапию

	- 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 аланинаминотрансферазы АЛТ в ≥ 3 раза, но < 5 раза превышает ВГН, или концентрация билирубина в крови в $\geq 1,5$ раза, но < 3 раза превышает ВГН, следует приостановить терапию препаратами БАВЕНСИО® и акситинибом до снижения степени тяжести нежелательных реакций до 0-ой или 1-ой степени. Если нежелательные реакции сохраняются (более 5 дней), следует рассмотреть возможность терапии глюкокортикостероидами - преднизолоном или аналогичным препаратом, с последующим снижением дозы. Возможность повторного назначения препарата БАВЕНСИО® или акситиниба, или последовательного повторного назначения комбинации препарата БАВЕНСИО® и акситиниб следует рассмотреть после снижения степени тяжести нежелательных реакций 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 в ≥ 5 раза превышает ВГН, либо в > 3 раза превышает ВГН с одновременным общим билирубином в ≥ 2 раза превышающим ВГН, либо билирубин в крови в ≥ 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

Пожилым возраст

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

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата БАВЕНСИО® у детей и подростков < 18 лет не изучалась.

Нарушение 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.

Нарушение функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой 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.

Правила приготовления и хранения раствора для инфузий

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

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 непирогенного 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 полиэфирсульфовыми мембранами с размером пор 0,2 мкм.

Готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8 °С или не более 8 часов при комнатной температуре 20-25 °С. Если раствор хранился при температуре 2-8 °С, перед введением препарата 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.

Побочное действие

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

Метастатическая карцинома Меркеля или местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак

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

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

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация:

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 2.

НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований.

Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Очень часто	Инфекция мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Анемия
Часто	Лимфопения, тромбоцитопения
Нечасто	Эозинофилия [§]
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности,
Редко	анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Часто	Гипотиреоз*, гипертиреоз*,
Нечасто	Надпочечниковая недостаточность*, аутоиммунный гипотиреоз*, тиреоидит*, аутоиммунный тиреоидит,
Редко	Острая недостаточность коры надпочечников*, недостаточность функции гипофиза*
<i>Нарушения со стороны обмена веществ 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 сердечно-сосудистой системы</i>	
Редко	Миокардит*
Часто	Гипертензия

Частота	Нежелательные реакции
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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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*
<i>Реакции со стороны кожи или 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*, гемморагическая сыпь*, витилиго*, генерализованный зуд*, эксфолиативный дерматит*, пемфигоид*, псориазоподобный дерматит*, медикаментозная сыпь*, красный плоский лишай*
<i>Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Боль в спине, артралгия
Часто	Миалгия
Нечасто	Миозит*, ревматоидный артрит*
Редко	Артрит*, полиартрит*, олигоартрит*,
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Почечная недостаточность*, нефрит*
Редко	Тубулоинтерстициальный нефрит*
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки
Часто	Астения, озноб, гриппоподобное заболевание
Редко	Синдром системной воспалительной реакции*

Частота	Нежелательные реакции
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	
Очень часто	Снижение массы тела
Часто	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина крови
Нечасто	Повышение активности аспаратамиотрансферазы (АСТ)*, аланинаминотрансферазы (АЛТ)*, креатинфосфокиназы*,
Редко	Повышение активности трансаминаз*, снижение свободного тироксина*, повышение тиреостимулирующего гормона в крови*
<i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляции</i>	
Очень часто	Инфузионные реакции

* – Иммуноопосредованные нежелательные реакции на основании медицинского анализа

§ – Частота нежелательных реакций 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 БАВЕНСИО® за пределами объединенного анализа.

Распространенный почечно-клеточный рак

Безопасность препарата БАВЕНСИО® в комбинации с акситинибом оценивалась в клинических исследованиях у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), которые получали препарат БАВЕНСИО® в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки.

В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, гипертензия, утомляемость, тошнота, дисфония, снижение аппетита, гипотиреоз, кашель, головная боль, одышка, артралгия.

В таблице 3 представлены объединенные данные о нежелательных реакциях (НР) при лечении распространенного ПКР препаратом БАВЕНСИО® в комбинации с препаратом акситиниб.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация:

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

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
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Реакция гиперчувствительности
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Очень часто	Гипотиреоз
Часто	Гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, тиреоидит
Нечасто	Аутоиммунный тиреоидит, гипофизит
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Очень часто	Снижение аппетита
Часто	Гипергликемия
Нечасто	Сахарный диабет, сахарный диабет 1 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 сердечно-сосудистой системы</i>	
Очень часто	Гипертензия
Часто	Гипотензия, гиперемия кожи
Нечасто	Миокардит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Кашель, одышка, дисфония
Часто	Пневмонит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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

Частота	Нежелательные реакции
Нечасто	Гепатит, гепатотоксичность, иммуно-опосредованный гепатит, болезни печени.
<i>Реакции со стороны кожи или подкожных тканей</i>	
Очень часто	Сыпь, зуд
Часто	Зудящая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, генерализованная сыпь, акнеiformный дерматит, эритема, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, экзема, генерализованная сыпь.
Нечасто	Лекарственный дерматит, мультиформная эритема, псориаз
<i>Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Боль в спине, артралгия, миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Острая почечная недостаточность
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Утомляемость, озноб, астения, повышение температуры тела
Часто	Гриппоподобное заболевание, периферические отеки
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	
Очень часто	Снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ
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 манипуляции</i>	
Очень часто	Инфузионные реакции

Описание отдельных нежелательных реакций

Данные относительно описанных ниже иммуноопосредованных нежелательных реакций 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 21 пациента 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%) из 21 пациента 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 \geq 3-ей степени. Медиана времени до начала проявления признаков иммуноопосредованного пневмонита составляла 3,7 месяца (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% (16/1.738) пациентов принимавших авелумаб. Из них у 2 (0,1%) пациентов был зарегистрирован летальный исход. У 11 (0,6%) развился иммуноопосредованный гепатит 3 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% (9/1.738) 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®. Все 31 пациента с иммуноопосредованным гепатитом лечили от гепатита, включая 30 (96,8 %) пациентов получали лечение кортикостероидами и 1 пациент из них получал нестероидный иммунодепрессант. Двадцать восемь (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 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 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 % (5/4,000) пациентов с множественными типами опухолей, принимавших авелумаб и у 0.6 % (3/489) пациентов принимавших авелумаб в комбинации с акситинибом, включая 2 (0.4 %) пациента с летальным исходом.

Иммуноопосредованный миокардит

В клинических исследованиях иммуноопосредованный миокардит развился менее чем у 1 % (5/4,000) 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% (98/1,738) 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 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% (2/1,738) 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 степени. Медиана времени до начала проявления признаков нарушений функции щитовидной железы составляла 2,8 месяца (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 пациентов на момент прекращения сбора данных.

Надпочечниковая недостаточность

В клинических исследованиях иммуноопосредованная недостаточность надпочечников развилась у 0,5% (8/1,738) пациентов принимавших авелумаб. Из них у 1 (0,1%) пациента была зарегистрирована недостаточность надпочечников 3 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% (2/1,738) 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%) пациента была зарегистрирована недостаточность надпочечников 3 степени. Медиана времени до начала проявления признаков недостаточности надпочечников составляла 5,5 месяца (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 БАВЕНСИО®. Восемь (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 1 типа

Сахарный диабет 1 типа без альтернативной этиологии развился у 0,1% (2/1,738) пациентов принимавших препарат БАВЕНСИО®, включая 2 реакции 3 степени, которые стали причиной отмены препарата. Сахарный диабет 1 типа без альтернативной этиологии развился у 0,1% (5/489)

пациентов принимавших препарат БАВЕНСИО® в комбинации с акситинибом. Из них у 1 (0,2 %) пациента был зарегистрирован сахарный диабет 1 типа 3 степени. Медиана времени до начала проявления признаков сахарного диабета 1 типа составляла 1,9 месяца (диапазон: 1.1 месяц – 7.3 месяцев). У 0,2 % (1/489) пациентов, сахарный диабет 1 типа стал причиной отмены препарата БАВЕНСИО®. Все 5 пациентов с сахарным диабетом 1 типа получали лечение инсулином.

Сахарный диабет 1 типа не разрешился ни у одного пациента на момент прекращения сбора данных.

Иммуноопосредованный нефрит и нарушение функции почек

Пациенты принимавшие препарат БАВЕНСИО®. У 0,1% (1/1,738) пациентов иммуноопосредованный нефрит, стал причиной отмены препарата БАВЕНСИО®. Пациенты принимавшие препарат БАВЕНСИО® в комбинации с акситинибом. Иммуноопосредованный нефрит развился у 0,4 % (2/489) пациентов. Из них у 2 (0,4 %) пациента был зарегистрирован иммуноопосредованный нефрит 3 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®. Все 2 пациента с иммуноопосредованным нефритом получали лечение высокими дозами глюкокортикостероидов в течение периода времени, медиана которого составляла 1.1 неделя (диапазон: 3 дня – 1.9 недель). Иммуноопосредованный нефрит разрешился у 1 (50 %) из 2 пациентов на момент прекращения сбора данных.

Гепатотоксичность (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 в ≥ 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, в ≥ 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 с по крайней мере 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 ПКР. В целом, не было доказательств изменения фармакокинетического профиля, увеличения частоты инфузионных реакций или влияния на эффективность при выработке антител к авелумабу.

Передозировка

У троих пациентов было зарегистрировано увеличение дозы препарата БАВЕНСИО® 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 нежелательных реакций. Лечение направлено на устранение симптомов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Особые указания

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 БАВЕНСИО®. 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 БАВЕНСИО® под тщательным наблюдением после коррекции скорости инфузии и проведения премедикации, с помощью антигистаминных препаратов и парацетамола. В клинических исследованиях у 98,6% (433/439) пациентов с инфузионными реакциями, первая реакция развилась в течение первых 4 инфузий, из них 2,7% (12/439) реакций были \geq 3-ей степени тяжести. У остальных 1,4% (6/439) пациентов инфузионные реакции возникали после первых 4 инфузий и были 1-ой или 2-ой степени тяжести.

Иммуноопосредованные реакции

Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения глюкокортикостероидов и/или поддерживающей терапии. При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции, следует провести полноценное обследование для подтверждения этиологии и исключения других причин. С учетом тяжести нежелательной реакции следует отменить препарат БАВЕНСИО® и назначить глюкокортикостероиды. Если для лечения нежелательной реакции 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 БАВЕНСИО®, 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 БАВЕНСИО® 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 БАВЕНСИО®, 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 БАВЕНСИО® 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 БАВЕНСИО®, 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 БАВЕНСИО® 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 БАВЕНСИО® наблюдались случаи иммуноопосредованного панкреатита, 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 панкреатита. При появлении симптомов

необходима консультация у гастроэнтеролога и проводить лабораторные исследования (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 проводить лабораторные исследования 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 1 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 наблюдение 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 БАВЕНСИО® следует временно отменить.

Сахарный диабет 1 типа

Препарат БАВЕНСИО® может вызвать развитие сахарного диабета 1 типа, включая диабетический кетоацидоз. У пациентов следует контролировать появление гипергликемии или других симптомов сахарного диабета. При развитии сахарного диабета 1 типа следует назначить инсулин. У пациентов с гипергликемией ≥ 3 -ей степени тяжести следует временно прервать терапию препаратом БАВЕНСИО® и назначить гипогликемические препараты. После достижения контроля гликемии на фоне применения заместительной терапии инсулином лечение препаратом БАВЕНСИО® следует возобновить.

Иммуноопосредованный нефрит и нарушение функции почек

Препарат БАВЕНСИО® 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 БАВЕНСИО® следует временно прекратить до разрешения нефрита до ≥ 1 -ой степени, а при развитии нефрита 4-ой степени тяжести, препарат БАВЕНСИО® следует отменить.

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

Другие клинически значимые нежелательные реакции были зарегистрированы менее чем у 1% пациентов: миозит, недостаточность функции гипофиза, увеит, миастения Гравис, миастенический синдром и синдром Гийена-Барре. При подозрении на другие нежелательные реакции следует провести полноценное обследование для подтверждения этиологии и исключения других причин. С учетом тяжести других нежелательной реакции препарат БАВЕНСИО® следует отменить и назначить кортикостероиды. При уменьшении выраженности других нежелательных реакций до 1-ой степени тяжести или менее после снижения дозы кортикостероидов следует возобновить терапию препаратом БАВЕНСИО®. При развитии рецидивов других нежелательных реакций 3-ей степени тяжести или развитии реакций 4-ой степени тяжести препарат БАВЕНСИО® следует полностью отменить.

Гепатотоксичность (препарат БАВЕНСИО® в комбинации с акситинибом)

Гепатотоксичность с повышением АЛТ 3 и 4 степени тяжести и АСТ наблюдались чаще чем ожидалось у пациентов получавших препарат БАВЕНСИО® в комбинации с акситинибом чем у пациентов получавших препарат БАВЕНСИО®. Пациентам необходимо чаще проверяться на наличии изменений функции печени и симптомов при применении препарата БАВЕНСИО® в комбинации с акситинибом. Применение препарата БАВЕНСИО® 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 ВИЧ, гепатит В или С, исключались из исследования.

Содержание натрия

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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 нежелательной реакции.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

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.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Мерк»,

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Производитель

Мерк Сероно С.А.,

Филиал Обонн, Индустриальная зона Урьетгаз, 1170 Обонн, Швейцария

Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:

ООО «Мерк»,

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7(495) 937 33 04,

Факс: +7(495) 937 33 05,

e-mail: safety@merck.ru