

Überwachung von Nebenwirkungen



Empfehlungen zur Behandlung

Inhalt



Dosierung und Anwendung



Behandlungsmodifikation



Prämedikation



Infusionsbedingte Reaktionen



Immunvermittelte Pneumonitis



Immunvermittelte Hepatitis



Immunvermittelte Kolitis



Immunvermittelte Myokarditis



Immunvermittelte Pankreatitis



Immunvermittelte Nephritis



Immunvermittelte Endokrinopathien



Andere immunvermittelte
Nebenwirkungen



Anwendungsgebiet

BAVENCIO als Monotherapie wird eingesetzt für die Erstlinien-Erhaltungstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC), das unter einer platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten ist.*

BAVENCIO als Monotherapie wird eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC).*

Dosierung und Anwendung

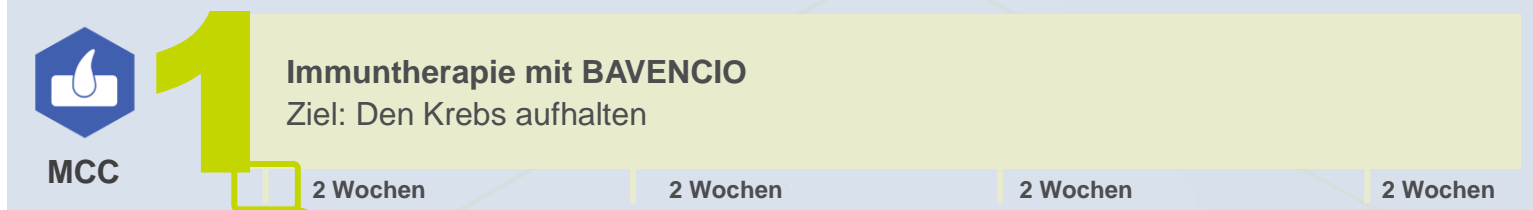


Die empfohlene Dosis von BAVENCIO als Monotherapie beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht.

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



Dosierung und Anwendung





Behandlungsmodifikation



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

Prämedikation



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



Infusionsbedingte Reaktionen




Infusionsbedingte Reaktionen



Überwachung

BAVENCIO kann Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, auch mit schwerem Verlauf, hervorrufen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie **Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria** überwacht werden.



Behandlung

Grad 1	Grad 2	Rezidivierendes Auftreten von Grad 1/2	Grad 3/4
Erhöhte Empfindlichkeit mit/ohne Begleitsymptome (z. B. Wärme, Erythem, Juckreiz)	Unwohlsein mit ↓ instrumenteller Aktivität; Grippe-ähnliche Symptome; Fieber > 39,0 °C		Unwohlsein mit ↓ Basisaktivität; Grippe-ähnliche Symptome; Fieber > 40 °C; lebensbedrohliche Folgen
Infusionsgeschwindigkeit um 50 % senken.	Aufschieben, bis die Reaktionen auf Grad 0–1 zurückgegangen sind. Infusion mit 50 % niedrigerer Geschwindigkeit wiederaufnehmen.	Geeignete Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Prämedikation. Behandlung unter engmaschiger Beobachtung wiederaufnehmen.	DAUERHAFT ABSETZEN



Immunvermittelte Nebenwirkungen



Immunvermittelte Nebenwirkungen

Allgemeine Hinweise

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit BAVENCIO **unterbrochen und Kortikosteroide** gegeben werden. Wenn Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt werden, sollte die Kortikosteroid-Therapie nach Besserung der Nebenwirkung über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden.

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

Daten aus Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AIE) das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen nach Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor, im Vergleich zum Risiko bei Patienten ohne vorbestehende AIE, erhöht sein könnte. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrundeliegenden AIE auf, die aber in der Mehrzahl leicht ausgeprägt und behandelbar waren.



Immunvermittelte Pneumonitis



Überwachung

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis, wie **Husten**, **Thoraxschmerz** oder **Dyspnoe**, überwacht werden. Ein Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen.



Behandlung

Grad 1	Grad 2	Rezidivierendes Auftreten von Grad 2	Grad 3/4
Asymptomatisch	Symptomatisch, ↓ instrumentelle Aktivität		Schwer symptomatisch, ↓ Basisaktivität, O ₂ -pflichtig
Behandlung fortführen, Symptome überwachen	Aufschieben, bis Symptome auf Grad 0–1 zurückgegangen sind	DAUERHAFT ABSETZEN	

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





Immunvermittelte Hepatitis



Überwachung

Die Patienten sollten auf Anzeichen auf **Veränderungen der Leberfunktion** und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden. Hierzu zählt die **Überwachung von ASAT/ALAT und Bilirubin**. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Hepatitis sind auszuschließen.



Behandlung

Grad 1	Grad 2	Grad 3/4
ASAT/ALAT bis 3 x ULN u./o. Bilirubin bis 1,5 x ULN	ASAT/ALAT 3-5 x ULN u./o. Bilirubin 1,5–3 x ULN	ASAT/ALAT > 5 x ULN u./o. Bilirubin > 3 x ULN
Behandlung fortführen, Symptome überwachen	Aufschieben, bis Symptome auf Grad 0–1 zurückgegangen sind	DAUERHAFT ABSETZEN

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



Immunvermittelte Kolitis



Überwachung

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis, wie **Diarrhö, blutiger Stuhl oder Abdominalschmerzen** überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschließen.



Behandlung

Grad 1	Grad 2/3	Rezidivierendes Auftreten von Grad 3	Grad 4
Asymptomatisch; lediglich bildmorph./endoskop. Nachweis	Abdominalschmerz; Blut- oder Schleimbeimengung im Stuhl; Stuhunregelmäßigkeiten; Peritoneale Reizung		Lebensbedrohliche Folgen; Perforation
Behandlung fortführen, Symptome überwachen	Aufschieben, bis Symptome auf Grad 0–1 zurückgegangen sind	DAUERHAFT ABSETZEN	

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



Immunvermittelte Myokarditis



Überwachung

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht werden. Die Symptomatik ist oft unspezifisch und kann **ähnlich einem Myokardinfarkt Thoraxschmerzen oder Atemnot** einschließen. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Myokarditis sind auszuschließen.



Behandlung

Verdacht auf immunvermittelte Myokarditis	Bestätigung einer immunvermittelten Myokarditis
Unterbrechung der Therapie. Durchführung kardiologischer und Laboruntersuchungen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen.	DAUERHAFT ABSETZEN

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

Wenn nach 24-stündiger Kortikosteroid-Therapie keine Besserung eingetreten ist, sollte die Gabe zusätzlicher Immunsuppressiva (z. B. Mycophenolat, Infliximab, Antithymozytenglobulin) in Erwägung gezogen werden.



Immunvermittelte Pankreatitis



Überwachung

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis, wie **Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen** überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Myokarditis sind auszuschließen.



Behandlung

Verdacht auf immunvermittelte Pankreatitis	Bestätigung einer immunvermittelten Pankreatitis
Unterbrechung der Therapie. Gastroenterologische Konsultation und Laboruntersuchungen (einschließlich Bildgebung), um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen.	DAUERHAFT ABSETZEN

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




Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion



Überwachung

Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf **erhöhte Serumkreatinin-Werte** überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Nephritis sind auszuschließen.



Behandlung

Grad 1	Grad 2/3	Grad 4
Kreatinin $> 1\text{--}1,5$ x Ausgangswert	Kreatinin $> 1,5\text{--}6,0$ x Ausgangswert	Kreatinin $> 6,0$ x Ausgangswert
Behandlung fortführen, Symptome überwachen	Aufschieben, bis Symptome auf Grad 0–1 zurückgegangen sind	DAUERHAFT ABSETZEN

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



Immunvermittelte Endokrinopathien:

Nebenniereninsuffizienz



Überwachung

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit BAVENCIO auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz, wie **Fatigue, Gewichtsverlust, Kältegefühl, Hypotension, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel und Ohnmacht sowie Bauchschmerzen**, überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschließen.



Behandlung

Grad 1/2	Grad 3/4
Nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Asymptomatisch bis moderat symptomatisch	Schwer symptomatisch; Lebensbedrohliche Folgen
Behandlung fortführen, Symptome überwachen	Aufschieben, bis Symptome auf Grad 0-1 zurückgegangen sind

Bei Nebenniereninsuffizienz ≥ 3 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison intravenös oder orales Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen, bis eine Dosis von ≤ 10 mg/Tag erreicht wurde).



Immunvermittelte Endokrinopathien:

Hyperthyreose, Hypothyreose



Überwachung

Die Patienten sollten zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden. Hierzu zählen **Tachykardie, Schweißausbrüche, extreme Müdigkeit, Gewichtszunahme oder –verlust, verstärktes Hungergefühl, Haarverlust, Stimmungsschwankungen und leichte Reizbarkeit**. Andere Ursachen einer Schilddrüsenerkrankung sind auszuschließen.



Behandlung

Grad 1/2	Grad 3/4
Asymptomatisch bis moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓ instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓ Basisaktivität; lebensbedrohliche Folgen
Behandlung fortführen, Symptome überwachen	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgegangen sind

Wenn erforderlich, sollte eine **Hypothyreose mit einer Hormonsubstitutionstherapie** und eine **Hyperthyreose mit Thyreostatika** behandelt werden.



Immunvermittelte Endokrinopathien:

Diabetes mellitus Typ 1



Überwachung

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie oder eines Diabetes überwacht werden. Dazu zählen **Glukosurie, Polyurie, Durstgefühl, Übelkeit oder Gewichtsverlust**. Andere Ursachen einer Hyperglykämie sind auszuschließen.



Behandlung

Hyperglykämie Grad 3 oder Grad 4	Diabetes mellitus Typ 1
Abnormaler Blutzucker über Ausgangswert; Anwendung antihyperglykämischer Behandlung; Abklärung auf Diabetes	Insulin-Therapie eingeleitet
Aufschieben der Therapie bis Erreichen einer metabolischen Kontrolle unter Insulin-Ersatztherapie.	Behandlung fortführen, Symptome überwachen





Andere

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen



Überwachung

Bei Verdacht auf andere immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich **Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Myasthenia gravis, Myasthenie-Syndrom, nicht-infektiöse Zystitis, Sarkoidose** und **Guillain-Barré-Syndrom**, die Ätiologie durch eine geeignete Abklärung bestätigen oder andere Ursache ausschließen.



Behandlung

Immunvermittelte Nebenwirkung Grad 1	Immunvermittelte Nebenwirkung Grad > 1	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierend • Rezidivierend Grad 3 • Lebensbedrohlich oder Grad 4* • Hoher Bedarf an Kortikosteroiden#
Behandlung nach Ausschleichen der Kortikosteroide fortführen	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 nach Ausschleichen der Kortikosteroide zurückgegangen sind. Diagnose durch geeignete Abklärung.	DAUERHAFT ABSETZEN

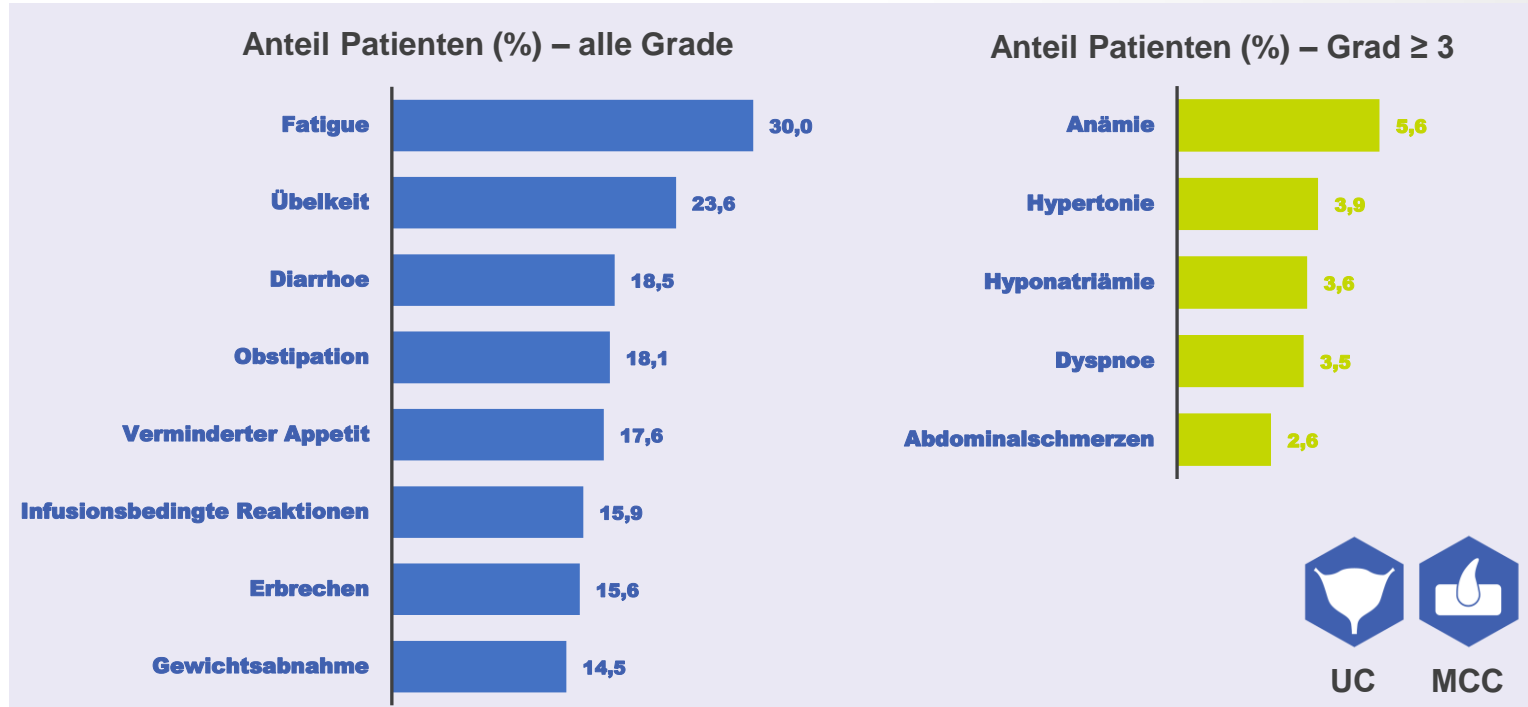
Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Therapie mit BAVENCIO unterbrochen werden und es sollten Kortikosteroide verabreicht werden.

*mit Ausnahme von Endokrinopathien, die durch Hormonersatztherapie beherrschbar sind
 #10 mg/Tag Prednison oder Prednison-Äquivalent über mehr als 12 Wochen



Übersicht häufigster Nebenwirkungen

Ereignisse aller Grade bzw. ≥ 3 . Grades bei mit BAVENCIO behandelten Patienten*

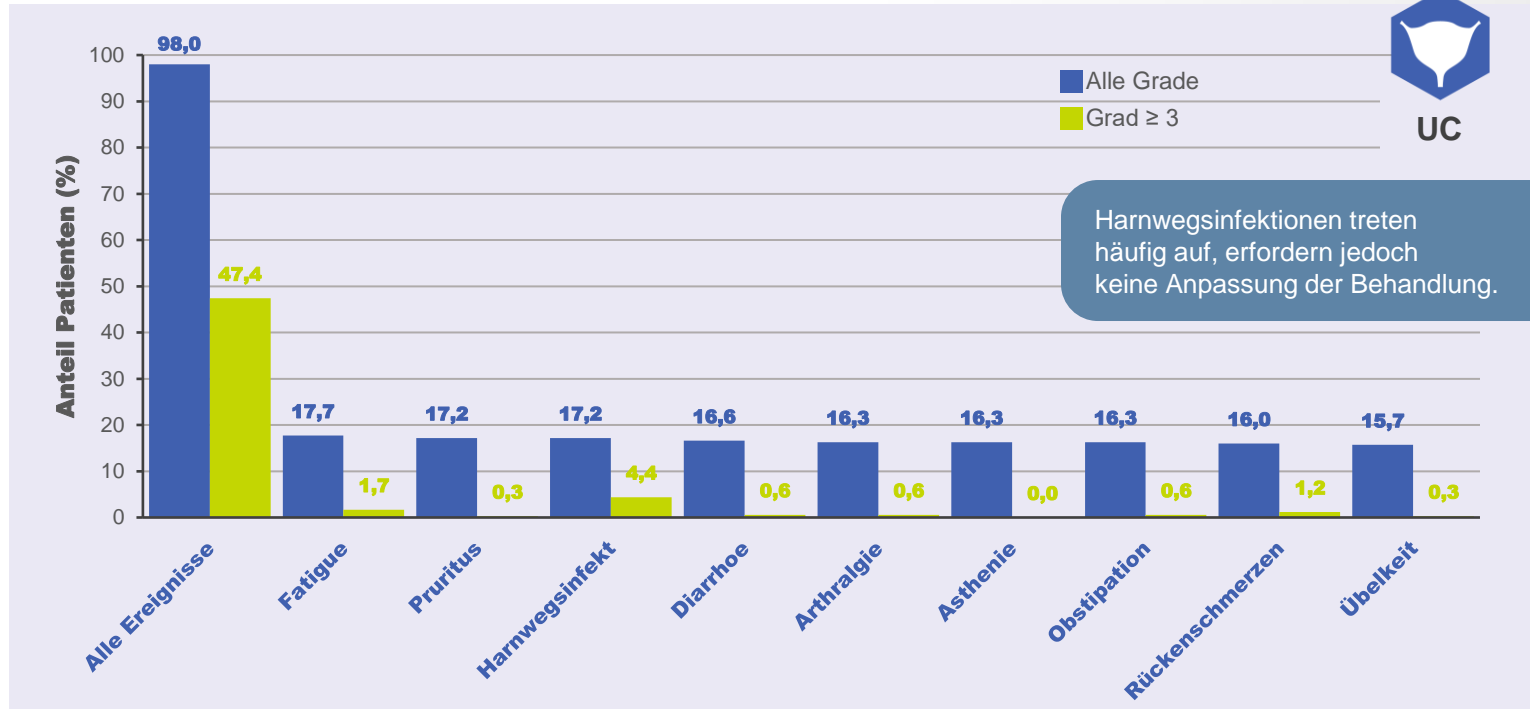


* Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom oder metastasiertem Merkelzellkarzinom



Übersicht behandlungsbedingter Nebenwirkungen¹

Ereignisse aller Grade bei $\geq 15\%$ der mit BAVENCIO behandelten UC-Patienten*



* Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom
1. Powles T et al. N Engl J Med 2020; 383:1218–1230



Fachinformation und Pflichttext BAVENCIO



BAVENCIO Fachinfo



BAVENCIO Pflichttext



Weitere Informationen zum Produkt BAVENCIO[®] finden Sie hier: www.bavencio.de

MERCK