ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bavencio 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de avelumab.
Un vial de 10 ml contiene 200 mg de avelumab.

Avelumab es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 dirigido contra el ligando proteico inmunomodulador de la superficie celular PD-L1 y producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de DNA recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla. El pH de la solución se encuentra en un intervalo de 5,0 - 5,6 y su osmolalidad entre 285 y 350 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bavencio está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico.

Bavencio está indicado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico libres de progresión después de recibir quimioterapia basada en platino.

Bavencio en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico experimentado en el tratamiento del cáncer.

<u>Posología</u>

La dosis recomendada de Bavencio en monoterapia es de 800 mg, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas.

La administración de Bavencio se debe continuar conforme a la pauta de administración recomendada hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Bavencio en combinación con axitinib es de 800 mg, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas, y axitinib 5 mg, administrados por vía oral dos veces al día (cada 12 horas), con o sin alimentos, hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Para información sobre la posología de axitinib, consulte la información de producto de axitinib.

Premedicación
Los pacientes tienen que recibir premedicación con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 perfusiones de Bavencio. Si la cuarta perfusión se completa sin reacciones asociadas a una perfusión, en las dosis subsiguientes la premedicación se administrará a criterio médico.

Modificaciones del tratamiento
No se recomienda incrementar ni reducir la dosis. Puede ser necesario retrasar o suspender las dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales; ver Tabla 1.

En la sección 4.4 se describen las pautas detalladas para el control de las reacciones adversas de origen inmunitario.

Tabla 1: Directrices para el aplazamiento o la suspensión de Bavencio

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	**Gravedad***	**Modificación del tratamiento**
Reacciones asociadas a una perfusión	Reacción asociada a una perfusión de grado 1	Reducir la velocidad de perfusión en un 50%
	Reacción asociada a una perfusión de grado 2	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1; reanudar la perfusión a una velocidad un 50% más baja
	Reacción asociada a una perfusión de grado 3 o grado 4	Suspender permanentemente
Neumonitis	Neumonitis de grado 2	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
	Neumonitis de grado 3 o grado 4 o neumonitis recurrente de grado 2	Suspender permanentemente
Hepatitis Para Bavencio en combinación con axitinib, ver al final de la tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) más de 3 y hasta 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) o bilirrubina total más de 1,5 y hasta 3 veces por encima del LSN	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
	AST o ALT más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubina total más de 3 veces por encima del LSN	Suspender permanentemente
Colitis	Colitis o diarrea de grado 2 o grado 3	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
	Colitis o diarrea de grado 4 o colitis recurrente de grado 3	Suspender permanentemente
Pancreatitis	Sospecha de pancreatitis	Aplazar
	Pancreatitis confirmada	Suspender permanentemente
Miocarditis	Sospecha de miocarditis	Aplazar
	Miocarditis confirmada	Suspender permanentemente

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	**Gravedad***	**Modificación del tratamiento**
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia)	Endocrinopatías de grado 3 o grado 4	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica más de 1,5 y hasta 6 veces por encima del LSN	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
	Creatinina sérica más de 6 veces por encima del LSN	Suspender permanentemente
Reacciones cutáneas	Erupción de grado 3	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
	Erupción de grado 4 o recurrente de grado 3 o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) confirmados	Suspender permanentemente
Otras reacciones adversas de origen inmunitario (incluidas miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis, síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	En cualquiera de las siguientes circunstancias: • Signos o síntomas clínicos de grado 2 o grado 3 de reacciones adversas de origen inmunitario no descritas previamente	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
	En cualquiera de las siguientes circunstancias: • Reacción adversa potencialmente mortal o de grado 4 (excluidas endocrinopatías controladas con tratamiento hormonal sustitutivo) • Reacción adversa de origen inmunitario recurrente de grado 3 • Necesidad de 10 mg al día o más de prednisona o equivalente durante más de 12 semanas • Reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o grado 3 persistentes, de duración igual o superior a 12 semanas	Suspender permanentemente

* La toxicidad se clasificó según los Criterios Terminológicos Comunes para los Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*: NCI-CTCAE v4.03)

Modificaciones del tratamiento cuando Bavencio se utiliza en combinación con axitinib
En caso de valores de ALT o AST ≥ 3 veces por encima del LSN pero < 5 veces por encima del LSN o de valores de bilirrubina total ≥ 1,5 veces por encima del LSN pero < 3 veces por encima del LSN, se deben aplazar tanto Bavencio como axitinib hasta que se produzca una recuperación de estas reacciones adversas hasta un grado 0-1. Si estos valores persisten (más de 5 días), se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento de corticosteroides con prednisona o equivalente, seguido de una pauta de disminución progresiva. Tras la recuperación se debe considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Bavencio o axitinib o de reanudar el tratamiento de forma secuencial con Bavencio y axitinib. En caso de reanudación del tratamiento con axitinib, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis conforme a la información del producto.

En caso de valores de ALT o AST ≥ 5 veces por encima del LSN, o de valores de ALT o AST > 3 veces por encima del LSN con un valor simultáneo de bilirrubina total ≥ 2 veces por encima del LSN o valores de bilirrubina total ≥ 3 veces por encima del LSN, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Bavencio y axitinib y se debe considerar la posibilidad de administrar tratamiento con corticosteroides.

Recomendaciones de modificación de la dosis de axitinib cuando se utiliza con Bavencio
Si Bavencio se administra en combinación con axitinib, consulte las modificaciones de dosis recomendadas para axitinib en la información de axitinib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles sobre Bavencio están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Forma de administración

Bavencio solo se debe usar para perfusión intravenosa. No se debe administrar ni en forma de inyección intravenosa lenta (pulso) ni en bolo intravenoso.

Bavencio se tiene que diluir con cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45%). Se administra durante 60 minutos en forma de perfusión intravenosa utilizando un filtro integrado o accesorio de 0,2 micras estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas.

Para consultar las instrucciones de preparación y administración del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones asociadas a una perfusión

Se han notificado reacciones asociadas a una perfusión, que pueden ser graves, en pacientes tratados con avelumab (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionados con la perfusión, incluidos pirexia, escalofríos, rubor, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

En caso de reacciones asociadas a una perfusión de grado 3 o grado 4, se debe detener la perfusión y suspender permanentemente el tratamiento con avelumab (ver sección 4.2).

En caso de reacciones asociadas a una perfusión de grado 1, se debe reducir la velocidad de perfusión un 50%. En los pacientes con reacciones asociadas a una perfusión de grado 2, se debe interrumpir temporalmente la perfusión hasta su recuperación a grado 1 o su desaparición y, a continuación, reanudarla a una velocidad de perfusión un 50% más baja (ver sección 4.2).

En caso de reaparición de una reacción asociada a una perfusión de grado 1 o grado 2, el paciente puede seguir recibiendo avelumab bajo estrecha monitorización, tras la pertinente modificación de la velocidad de perfusión y la premedicación con paracetamol y un antihistamínico (ver sección 4.2).

En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, el 24,6% (513/2 082) de los pacientes presentaron reacciones asociadas a una perfusión. De estos, el 97,7% (501/513) tuvieron una primera reacción asociada a una perfusión durante las primeras 4 perfusiones, de las que el 2,7% (14/513) fueron de grado ≥ 3. En el 2,3% (12/513) restante de los pacientes, las reacciones asociadas a una perfusión aparecieron después de las primeras 4 perfusiones y el 91,7% (11/12) fueron de grado 1 o grado 2.

Reacciones adversas de origen inmunitario

La mayoría de las reacciones adversas de origen inmunitario con avelumab fueron reversibles y se controlaron mediante interrupción temporal o permanente de avelumab, administración de corticosteroides y/o tratamiento de apoyo.

En caso de presuntas reacciones adversas de origen inmunitario, se debe realizar una adecuada evaluación para confirmar su etiología o excluir otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe aplazar el tratamiento con avelumab y administrar corticosteroides. Si se utilizan corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una pauta de disminución progresiva de al menos 1 mes de duración al producirse la mejoría.

En los pacientes con reacciones adversas de origen inmunitario que no se han podido controlar mediante el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

En los pacientes con enfermedad autoinmune (EAI) preexistente, los datos de los estudios observacionales indican que el riesgo de reacciones adversas de origen inmunitario tras el tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario puede ser mayor en comparación con el riesgo en pacientes sin EAI preexistente. Asimismo, los brotes de la EAI subyacente fueron frecuentes, aunque la mayoría fueron leves y controlables.

Neumonitis de origen inmunitario
Se han producido neumonitis de origen inmunitario en pacientes tratados con avelumab. Se ha notificado un caso mortal entre los pacientes que recibieron avelumab (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis de origen inmunitario y descartar otras causas distintas de esta. Las presuntas neumonitis se deben confirmar mediante pruebas de imagen radiológicas.

En caso de acontecimientos de grado ≥ 2, se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una pauta de disminución progresiva del corticosteroide).

La administración de avelumab se debe aplazar en caso de neumonitis de origen inmunitario de grado 2 hasta su resolución y suspenderse permanentemente en caso de neumonitis de origen inmunitario de grado 3, de grado 4 o recurrente de grado 2 (ver sección 4.2).

Hepatitis de origen inmunitario
Se han producido hepatitis de origen inmunitario en pacientes tratados con avelumab. Se han notificado dos casos mortales entre los pacientes que recibieron avelumab (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de cambios en la función hepática y de síntomas de hepatitis de origen inmunitario y descartar otras causas distintas de esta.

En caso de acontecimientos de grado ≥ 2, se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una pauta de disminución progresiva del corticosteroide).

La administración de avelumab se debe aplazar en caso de hepatitis de origen inmunitario de grado 2 hasta su resolución y suspenderse permanentemente en caso de hepatitis de origen inmunitario de grado 3 o grado 4 (ver sección 4.2).

Colitis de origen inmunitario
Se ha notificado colitis de origen inmunitario en pacientes que recibieron avelumab (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis de origen inmunitario y descartar otras causas distintas de esta. En caso de acontecimientos de grado ≥ 2, se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una pauta de disminución progresiva del corticosteroide).

La administración de avelumab se debe aplazar en caso de colitis de origen inmunitario de grado 2 o grado 3 hasta su resolución y suspenderse permanentemente en caso de colitis de origen inmunitario de grado 4 o recurrente de grado 3 (ver sección 4.2).

Pancreatitis de origen inmunitario
Se ha notificado pancreatitis de origen inmunitario en pacientes que recibieron avelumab. Se han notificado dos casos mortales entre los pacientes que recibieron avelumab en combinación con axitinib (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de pancreatitis de origen inmunitario. En pacientes que presenten síntomas, se deben realizar una interconsulta gastroenterológica y pruebas analíticas (incluidos estudios de imagen) para garantizar el inicio de las medidas oportunas de manera temprana. En caso de pancreatitis de origen inmunitario se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una pauta de disminución progresiva del corticosteroide).

La administración de avelumab se debe aplazar en caso de sospecha de pancreatitis de origen inmunitario y se debe suspender permanentemente si esta se confirma (ver sección 4.2).

Miocarditis de origen inmunitario
Se ha notificado miocarditis de origen inmunitario en pacientes que recibieron avelumab. Se han notificado dos casos mortales entre los pacientes que recibieron avelumab en combinación con axitinib (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de miocarditis de origen inmunitario. En pacientes que presenten síntomas, se deben realizar una interconsulta cardiológica y pruebas analíticas para garantizar el inicio de las medidas oportunas de manera temprana. En caso de miocarditis de origen inmunitario se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una pauta de disminución progresiva del corticosteroide). Si no se produce una mejoría en un plazo de 24 horas con el tratamiento con corticosteroides, se debe considerar la posibilidad de administrar tratamiento inmunodepresor adicional (p. ej., micofenolato, infliximab, globulina antitimocítica).

La administración de avelumab se debe aplazar en caso de sospecha de miocarditis de origen inmunitario y se debe suspender permanentemente si esta se confirma (ver sección 4.2).

Endocrinopatías de origen inmunitario
Se han notificado trastornos tiroideos de origen inmunitario, insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario y diabetes mellitus de tipo 1 en pacientes que recibieron avelumab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de endocrinopatías. La administración de avelumab se debe aplazar en caso de endocrinopatías de grado 3 o grado 4 hasta su resolución (ver sección 4.2).

Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)
Se pueden producir trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el mismo y tal como resulte indicado en función de la evaluación clínica) y de signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo debe controlarse con tratamiento sustitutivo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos, según sea necesario.

La administración de avelumab se debe aplazar en caso de trastornos tiroideos de grado 3 o grado 4 (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal
Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Se deben administrar corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona por vía intravenosa o equivalente oral) en caso de insuficiencia suprarrenal de grado ≥ 3, seguidos de una pauta de disminución progresiva hasta alcanzar una dosis menor o igual a 10 mg/día.

La administración de avelumab se debe aplazar en caso de insuficiencia suprarrenal sintomática de grado 3 o grado 4 (ver sección 4.2).

Diabetes mellitus de tipo 1
Avelumab puede causar diabetes mellitus de tipo 1, incluida cetoacidosis diabética (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. En caso de diabetes mellitus de tipo 1, se debe iniciar tratamiento con insulina. Se debe aplazar el tratamiento con avelumab y administrar antihiperglucémicos a los pacientes con hiperglucemia de grado ≥ 3. El tratamiento con avelumab debe reanudarse cuando se logre el control metabólico con el tratamiento sustitutivo con insulina.

Nefritis y disfunción renal de origen inmunitario
Avelumab puede causar nefritis de origen inmunitario (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de niveles elevados de creatinina sérica antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. En caso de nefritis de grado ≥ 2, se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una pauta de disminución progresiva del corticosteroide). La administración de avelumab se debe aplazar en caso de nefritis de grado 2 o grado 3 hasta su resolución a ≤ grado 1 y suspender permanentemente en caso de nefritis de grado 4.

Otras reacciones adversas de origen inmunitario
Se han notificado otras reacciones adversas de origen inmunitario clínicamente importantes en menos del 1% de los pacientes: miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis, síndrome miasténico, cistitis no infecciosa, sarcoidosis y síndrome de Guillain-Barré (ver sección 4.8).

En caso de presuntas reacciones adversas de origen inmunitario, se debe garantizar una adecuada evaluación para confirmar su etiología o descartar otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, se deberá aplazar el tratamiento con avelumab y administrar corticosteroides. El tratamiento con avelumab debe reanudarse cuando la reacción adversa de origen inmunitario retorne a grado 1 o inferior tras la pauta de disminución progresiva del corticosteroide. El tratamiento con avelumab se debe suspender permanentemente en caso de cualquier reacción adversa de origen inmunitario de grado 3 que reaparezca y de reacción adversa de origen inmunitario de grado 4 (ver sección 4.2).

Hepatotoxicidad (en combinación con axitinib)
Se produjo hepatotoxicidad en pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib con unas frecuencias superiores a las esperadas en comparación con el tratamiento con avelumab en monoterapia (ver sección 4.8) del aumento de los niveles de ALT y AST de grados 3 y 4

Se debe monitorizar a los pacientes con mayor frecuencia que cuando avelumab se usa en monoterapia en busca de cambios en la función hepática y de síntomas asociados.

El tratamiento con avelumab se debe aplazar en caso de hepatotoxicidad de grado 2 hasta su resolución y se debe suspender permanentemente en caso de hepatotoxicidad de grados 3 o 4. Se debe considerar la posibilidad de administrar corticosteroides en caso de reacciones adversas de grado ≥ 2 (ver sección 4.2).

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Se excluyeron de los ensayos clínicos a los pacientes en las siguientes situaciones: metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), antecedentes de enfermedad autoinmune o enfermedad autoinmune activa, antecedentes de otras neoplasias malignas en los últimos 5 años, trasplante de órganos, situaciones que precisaban supresión inmunitaria terapéutica o infección activa por el VIH, o hepatitis B o C.

Avelumab se debe usar con precaución en estas poblaciones tras una cuidadosa evaluación individualizada del posible beneficio/riesgo.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Bavencio se tiene que diluir con cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45%). Esto se debe tener en cuenta para pacientes que sigan una dieta con control del sodio (ver sección 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con avelumab.

Avelumab se metaboliza principalmente a través de vías catabólicas, por lo que no se prevé que tenga interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / métodos anticonceptivos

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras se encuentren en tratamiento con avelumab y que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el mismo y al menos 1 mes después de la última dosis de avelumab.

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de avelumab en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios en animales para la reproducción con avelumab. No obstante, en los modelos gestacionales murinos, el bloqueo de la señalización de PD-L1 ha demostrado perturbar la tolerancia al feto y generar un aumento de pérdidas fetales (ver sección 5.3). Estos resultados indican un posible riesgo, basado en su mecanismo de acción, de que la administración de avelumab durante el embarazo cause daños fetales, incluidas tasas aumentadas de aborto o de niños que nacen muertos.

Se sabe que las inmunoglobulinas humanas de clase IgG1 atraviesan la barrera placentaria. Por lo tanto, existe la posibilidad de transmisión de avelumab de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda utilizar avelumab durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con avelumab.

Lactancia

Se desconoce si avelumab se excreta en la leche materna. Dado que se sabe que los anticuerpos pueden secretarse en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no den el pecho durante el tratamiento ni al menos durante 1 mes después de la última dosis debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los niños lactantes.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de avelumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

Aunque no se han realizado estudios para evaluar el efecto de avelumab sobre la fertilidad, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y 3 meses de duración en monos, no hubo efectos notables sobre los órganos reproductores femeninos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de avelumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. Se ha notificado fatiga tras la administración de avelumab (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que obren con cautela a la hora de conducir o manejar maquinaria hasta que estén seguros de que avelumab no les afecta adversamente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas asociadas a avelumab son de origen inmunitario. La mayoría, incluidas las graves, se resolvieron tras el inicio de un tratamiento médico adecuado o la retirada de avelumab (ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” más abajo).
Las reacciones adversas más frecuentes con avelumab fueron fatiga (30,0%), náuseas (23,6%), diarrea (18,5%), estreñimiento (18,1%), disminución del apetito (17,6%), reacciones asociadas a una perfusión (15,9%), vómitos (15,6%) y pérdida de peso (14,5%).

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes fueron anemia (5,6%), hipertensión (3,9%), hiponatremia (3,6%), disnea (3,5%) y dolor abdominal (2,6%). Las reacciones adversas graves fueron reacciones adversas de origen inmunitario y reacciones asociadas a una perfusión (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de avelumab en monoterapia se ha evaluado en 2 082 pacientes con tumores sólidos, incluidos CCM metastásico y CU localmente avanzado o metastásico, tratados con 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas en ensayos clínicos (ver Tabla 2).

Estas reacciones se presentan por el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas en los pacientes tratados con avelumab en monoterapia

Frecuencia	**Reacciones adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Linfopenia, trombocitopenia
Poco frecuentes	Eosinofilia[§]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, sarcoidosis**
Raras	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad de tipo 1
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Hipotiroidismo*, hipertiroidismo*
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal*, tiroiditis autoinmune*, tiroiditis*, hipotiroidismo autoinmune*
Raras	Insuficiencia adrenocortical aguda*, hipopituitarismo*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Frecuentes	Hiponatremia
Poco frecuentes	Hiperglucemia*
Raras	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus de tipo 1*
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareo, neuropatía periférica
Poco frecuentes	Miastenia gravis*[†], síndrome miasténico*[†]
Raras	Síndrome de Guillain-Barré*, síndrome de Miller Fisher*
Trastornos oculares	
Raras	Uveítis*
Trastornos cardiacos	
Raras	Miocarditis*
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Poco frecuentes	Hipotensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos, disnea
Frecuentes	Neumonitis*
Raras	Enfermedad pulmonar intersticial*

Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
Frecuentes	Boca seca
Poco frecuentes	Íleo, colitis*
Raras	Pancreatitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis autoinmune*, enteritis*, proctitis*
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Hepatitis autoinmune*
Raras	Fallo hepático agudo*, insuficiencia hepática*, hepatitis*, hepatotoxicidad*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Prurito*, erupción*, piel seca, erupción maculopapular*
Poco frecuentes	Eccema, dermatitis, erupción pruriginosa*, psoriasis*, eritema*, erupción eritematosa*, erupción generalizada*, erupción macular*, erupción papular*
Raras	Eritema multiforme*, púrpura*, vitíligo*, prurito generalizado*, dermatitis exfoliativa*, penfigoide*, dermatitis psoriasiforme*, erupción medicamentosa*, liquen plano*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de espalda, artralgias
Frecuentes	Mialgia
Poco frecuentes	Miositis*, artritis reumatoide*
Raras	Artritis*, poliartritis*, oligoartritis*
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal*, nefritis*
Raras	Nefritis tubulointersticial*, cistitis no infecciosa*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, edema periférico
Frecuentes	Astenia, escalofríos, síndrome pseudogripal
Raras	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
Frecuentes	Creatinina sanguínea elevada, fosfatasa alcalina sanguínea elevada, lipasa elevada, gamma-glutamil transferasa elevada, amilasa elevada
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada*, aspartato aminotransferasa (AST) elevada*, creatina fosfocinasa sanguínea elevada*
Raras	Transaminasas elevadas*, tiroxina libre reducida*, hormona estimulante de la tiroides en sangre elevada*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Muy frecuentes	Reacción asociada a una perfusión

§ Reacción solo observada en el ensayo EMR100070-003 (parte B) tras el corte de los datos del análisis combinado, con el que se estimó la frecuencia

* Reacción adversa de origen inmunitario según la revisión médica

** La sarcoidosis se observó en ensayos clínicos en pacientes que recibieron avelumab en combinación con quimioterapia basada en platino

† Las reacciones adversas se produjeron en unos 4 000 pacientes expuestos a avelumab en monoterapia más allá del análisis combinado

Carcinoma de células renales

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de avelumab en combinación con axitinib se ha evaluado en 489 pacientes con CCR avanzado que recibieron 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas y axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día en dos ensayos clínicos.

En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (62,8%), hipertensión (49,3%), fatiga (42,9%), náuseas (33,5%), disfonía (32,7%), disminución del apetito (26,0%), hipotiroidismo (25,2%), tos (23,7%), cefalea (21,3%), disnea (20,9%) y artralgias (20,9%).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas notificadas para 489 pacientes con CCR avanzado tratados en dos ensayos clínicos con avelumab en combinación con axitinib.

Estas reacciones se presentan por el sistema de clasificación por órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas en los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib en los ensayos clínicos B9991002 y B9991003

Frecuencia	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Erupción pustular*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Poco frecuentes	Linfopenia, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Hipotiroidismo*
Frecuentes	Hipertiroidismo*, insuficiencia suprarrenal*, tiroiditis*
Poco frecuentes	Tiroiditis autoinmune*, hipofisitis*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Frecuentes	Hiperglucemia*
Poco frecuentes	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus de tipo 1*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea, mareo
Frecuentes	Neuropatía periférica
Poco frecuentes	Miastenia gravis*, síndrome miasténico*
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Miocarditis*
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Hipotensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disfonía, tos, disnea
Frecuentes	Neumonitis*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
Frecuentes	Boca seca, colitis*
Poco frecuentes	Colitis autoinmune*, pancreatitis autoinmune*, enterocolitis*, íleo, pancreatitis necrotizante*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Anomalías de la función hepática*
Poco frecuentes	Hepatitis*, hepatotoxicidad*, hepatitis inmunomediada*, trastorno hepático*

Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción*, prurito*
Frecuentes	Erupción pruriginosa*, erupción maculopapular*, prurito generalizado*, dermatitis acneiforme, eritema*, erupción macular*, erupción papular*, erupción eritematosa*, dermatitis*, eccema, erupción generalizada*
Poco frecuentes	Erupción medicamentosa*, eritema multiforme*, psoriasis*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgias, dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Lesión renal aguda*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, escalofríos, astenia, pirexia
Frecuentes	Edema periférico, síndrome pseudogripal
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Pérdida de peso, alanina aminotransferasa (ALT) elevada*, aspartato aminotransferasa (AST) elevada*
Frecuentes	Creatinina sanguínea elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, gamma-glutamil transferasa elevada, fosfatasa alcalina sanguínea elevada, creatina fosfocinasa sanguínea elevada*, hormona estimulante de la tiroides en sangre disminuida*, transaminasas elevadas*
Poco frecuentes	Prueba de función hepática elevada*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Muy frecuentes	Reacción asociada a una perfusión

* Reacción adversa de origen inmunitario según la revisión médica

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos relativos a las reacciones adversas de origen inmunitario de avelumab en monoterapia se basan en 2 082 pacientes, incluidos 1 650 pacientes del ensayo fase I EMR100070-001 con tumores sólidos, 88 pacientes del ensayo EMR100070-003 con CCM y 344 pacientes del ensayo B9991001 con CU, mientras que los relativos a avelumab en combinación con axitinib se basan en 489 pacientes de los ensayos B9991002 y B9991003 con CCR (ver sección 5.1).

En la sección 4.4 se describen las pautas para el control estas reacciones adversas.

Neumonitis de origen inmunitario
En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, el 1,3% (28/2 082) de los pacientes desarrollaron neumonitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 1 paciente (menos del 0,1%) con desenlace mortal, 1 paciente (menos del 0,1%) con neumonitis de origen inmunitario de grado 4 y 6 pacientes (0,3%) con neumonitis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la neumonitis de origen inmunitario fue de 2,5 meses (intervalo: de 3 días a 13,8 meses). La mediana de la duración fue de 8,1 semanas (intervalo: de 4 días a más de 4,9 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,4% de los pacientes (9/2 082) a causa de una neumonitis de origen inmunitario. Los 28 pacientes con neumonitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 21 de los 28 pacientes (75%) recibieron corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 9 días (intervalo: de 1 día a 2,3 meses). La neumonitis de origen inmunitario se había resuelto en 18 de los 28 pacientes (64,3%) en el momento del corte de los datos.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, el 0,6% (3/489) de los pacientes desarrolló neumonitis de origen inmunitario. De estos pacientes, ninguno presentó neumonitis de origen inmunitario de grado ≥ 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la neumonitis de origen inmunitario fue de 3,7 meses (intervalo: de 2,7 meses a 8,6 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 3,3 semanas a más de 7,9 meses).

La neumonitis de origen inmunitario no dio lugar a la suspensión del tratamiento con avelumab en ningún paciente. Los 3 pacientes con neumonitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 3,3 meses (intervalo: de 3 semanas a 22,3 meses). La neumonitis de origen inmunitario estaba resuelta en 2 de los 3 pacientes (66,7%) en el momento del corte de los datos.

Hepatitis de origen inmunitario
En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, el 1,0% (21/2 082) de los pacientes desarrollaron hepatitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 2 (0,1%) con desenlace mortal y 16 (0,8%) con hepatitis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la hepatitis de origen inmunitario fue de 3,3 meses (intervalo: de 9 días a 14,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 1 día a más de 7,4 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,6% de los pacientes (13/2 082) a causa de una hepatitis de origen inmunitario. Los 21 pacientes con hepatitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 20 de los 21 (95,2%) recibieron corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 17 días (intervalo: de 1 día a 4,1 meses). La hepatitis de origen inmunitario estaba resuelta en 12 de los 21 pacientes (57,1%) en el momento del corte de los datos.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, el 6,3% (31/489) de los pacientes desarrolló hepatitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 18 (3,7%) con hepatitis de origen inmunitario de grado 3 y 3 (0,6%) con hepatitis de origen inmunitario de grado 4.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la hepatitis de origen inmunitario fue de 2,3 meses (intervalo: de 2,1 semanas a 14,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 semanas (intervalo: de 2 días a 8,9 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 4,7% de los pacientes (23/489) a causa de una hepatitis de origen inmunitario. Los 31 pacientes con hepatitis de origen inmunitario recibieron tratamiento para la hepatitis: 30 (96,8%) recibieron corticosteroides y 1 recibió tratamiento inmunodepresor no esteroideo. Veintiocho de los 31 pacientes (90,3%) recibieron corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 2,4 semanas (intervalo: de 1 día a 10,2 meses). La hepatitis de origen inmunitario estaba resuelta en 27 de los 31 pacientes (87,1%) en el momento del corte de los datos.

Colitis de origen inmunitario
En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, el 1,5% de los pacientes (31/2 082) desarrolló colitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 10 (0,5%) con colitis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la colitis de origen inmunitario fue de 2,0 meses (intervalo: de 2 días a 11,5 meses). La mediana de la duración fue de 5,9 semanas (intervalo: de 1 día a más de 14 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,5% de los pacientes (11/2 082) a causa de una colitis de origen inmunitario. Los 31 pacientes con colitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 19 de los 31 (61,3%) recibieron corticosteroides en dosis altas durante una mediana de 19 días (intervalo: de 1 día a 2,3 meses). La colitis de origen inmunitario estaba resuelta en 22 (71%) de los 31 pacientes en el momento del corte de los datos.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, el 2,7% de los pacientes (13/489) desarrolló colitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 9 (1,8%) con colitis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la colitis de origen inmunitario fue de 5,1 meses (intervalo: de 2,3 semanas a 14 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 semanas (intervalo: de 1 día a más de 9 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,4% de los pacientes (2/489) a causa de una colitis de origen inmunitario. Los 13 pacientes con colitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 12 de los 13 (92,3%) recibieron corticosteroides en dosis altas durante una mediana de 2,3 semanas (intervalo: de 5 días a 4,6 meses). La colitis de origen inmunitario estaba resuelta en 10 (76,9%) de los 13 pacientes en el momento del corte de los datos.

Pancreatitis de origen inmunitario
En ensayos clínicos de diversos tipos de tumores se produjo pancreatitis de origen inmunitario en menos del 1% (1/4 000) de los pacientes tratados con avelumab en monoterapia y en el 0,6% (3/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, incluidos 2 pacientes (0,4%) con desenlace mortal.

Miocarditis de origen inmunitario
En ensayos clínicos de diversos tipos de tumores se produjo miocarditis de origen inmunitario en menos del 1% (5/4 000) de los pacientes tratados con avelumab en monoterapia y en el 0,6% (3/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, incluidos 2 pacientes (0,4%) con desenlace mortal.

Endocrinopatías de origen inmunitario
Trastornos tiroideos
En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, el 6,7% de los pacientes (140/2 082) presentó trastornos tiroideos de origen inmunitario, incluidos 127 pacientes (6,1%) con hipotiroidismo, 23 (1,1%) con hipertiroidismo y 7 (0,3%) con tiroiditis. De estos pacientes, hubo 4 (0,2%) con trastornos tiroideos de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos tiroideos fue de 2,8 meses (intervalo: de 2 semanas a 12,8 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: de 3 días a más de 27,6 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,2% de los pacientes (4/2 082) a causa de trastornos tiroideos de origen inmunitario. Los trastornos tiroideos se habían resuelto en 14 (10%) de los 140 pacientes en el momento del corte de los datos.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, el 24,7% de los pacientes (121/489) presentó trastornos tiroideos de origen inmunitario, incluidos 111 pacientes (22,7%) con hipotiroidismo, 17 (3,5%) con hipertiroidismo y 7 (1,4%) con tiroiditis. De estos pacientes, hubo 2 (0,4%) con trastornos tiroideos de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos tiroideos fue de 2,8 meses (intervalo: de 3,6 semanas a 19,3 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: de 8 días a más de 23,9 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,2% de los pacientes (1/489) a causa de trastornos tiroideos de origen inmunitario. Los trastornos tiroideos se habían resuelto en 15 (12,4%) de los 121 pacientes en el momento del corte de los datos.

Insuficiencia suprarrenal
En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, el 0,5% de los pacientes (11/2 082) desarrolló insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 1 (menos del 0,1%) con insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario fue de 3,3 meses (intervalo: de 1 día a 7,6 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: de 2 días a más de 10,4 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,1% de los pacientes (2/2 082) a causa de una insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario. Los 11 pacientes con insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 5 (45,5%) de ellos recibieron corticosteroides sistémicos a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona o equivalente) durante una mediana de 2 días (intervalo: de 1 día a 24 días). La insuficiencia suprarrenal se había resuelto en 3 (27,3%) de los pacientes en el momento del corte de los datos.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, el 1,8% de los pacientes (9/489) desarrolló insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 2 (0,4%) con insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario fue de 5,5 meses (intervalo: de 3,6 semanas a 8,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 3 días a más de 15,5 meses).

La insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario no dio lugar a la suspensión del tratamiento con avelumab en ningún paciente. Ocho pacientes (88,9%) con insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 2 (25%) de ellos recibieron corticosteroides a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona o equivalente) durante una mediana de 8 días (intervalo: de 5 días a 11 días). La insuficiencia suprarrenal se había resuelto en 4 de los 9 pacientes (44,4%) en el momento del corte de los datos.

Diabetes mellitus de tipo 1
En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, se produjo diabetes mellitus de tipo 1 sin etiología alternativa en el 0,2% de los pacientes (5/2 082). Los 5 pacientes presentaron diabetes mellitus de tipo 1 de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la diabetes mellitus de tipo 1 fue de 3,3 meses (intervalo: de 1 día a 18,7 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: de 14 días a más de 4,8 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,1% de los pacientes (2/2 082) a causa de una diabetes mellitus de tipo 1. La diabetes mellitus de tipo 1 se había resuelto en 2 pacientes (40%) en el momento del corte de los datos.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se produjo diabetes mellitus de tipo 1 sin etiología alternativa en el 1,0% de los pacientes (5/489). De estos pacientes, hubo 1 (0,2%) con diabetes mellitus de tipo 1 de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la diabetes mellitus de tipo 1 fue de 1,9 meses (intervalo: de 1,1 meses a 7,3 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,2% de los pacientes (1/489) a causa de una diabetes mellitus de tipo 1. Los 5 pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 recibieron tratamiento con insulina. La diabetes mellitus de tipo 1 no se había resuelto en ninguno de los pacientes en el momento del corte de los datos.

Nefritis y disfunción renal de origen inmunitario
En los pacientes tratados con avelumab en monoterapia, se produjo nefritis de origen inmunitario en el 0,3% de los pacientes (7/2 082). Hubo 1 paciente (menos del 0,1%) con nefritis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la nefritis de origen inmunitario fue de 2,4 meses (intervalo: de 7,1 semanas a 21,9 meses). La mediana de la duración fue de 6,1 meses (intervalo: de 9 días a 6,1 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,2% de los pacientes (4/2 082) a causa de una nefritis de origen inmunitario. Los 7 pacientes con nefritis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides. Seis (85,7%) de estos 7 pacientes con nefritis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 2,5 semanas (intervalo: de 6 días a 2,8 meses). La nefritis de origen inmunitario se había resuelto en 4 pacientes (57,1%) en el momento del corte de los datos.

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se produjo nefritis de origen inmunitario en el 0,4% de los pacientes (2/489). De estos pacientes, hubo 2 (0,4%) con nefritis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la nefritis de origen inmunitario fue de 1,2 meses (intervalo: de 2,9 semanas a 1,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,3 semanas (intervalo: de más de 4 días a 1,3 semanas).

La nefritis de origen inmunitario no dio lugar a la suspensión del tratamiento con avelumab en ningún paciente. Los 2 pacientes con nefritis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 1,1 semanas (intervalo: de 3 días a 1,9 semanas). La nefritis de origen inmunitario se había resuelto en 1 de los 2 pacientes (50%) en el momento del corte de los datos.

Hepatotoxicidad (en combinación con axitinib)
En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se notificaron elevaciones de grados 3 y 4 de los niveles de ALT y AST en el 9% y en el 7% de los pacientes, respectivamente.

En los pacientes con niveles de ALT ≥ 3 veces por encima del LSN (grados 2-4, n=82), los niveles de ALT se resolvieron a grados 0-1 en el 92% de los casos.

En los 73 pacientes a los que se les reanudó el tratamiento con avelumab (59%) o axitinib (85%) en monoterapia o con ambos (55%), el 66% no experimentó una recidiva de niveles de ALT ≥ 3 veces por encima del LSN.

Efectos de la clase de inhibidores de los puntos de control inmunitario
Se han notificado casos de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario que también podrían ocurrir durante el tratamiento con avelumab: insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca.

Inmunogenicidad
En el ensayo EMR107000-003 en la población con CCM, de 204 pacientes (88 de la Parte A y 116 de la Parte B) con al menos un resultado de anticuerpos contra el fármaco (ACF) válido en cualquier momento tratados con avelumab en dosis de 10 mg/kg en perfusión intravenosa cada 2 semanas, 189 (79 de la Parte A y 110 de la Parte B) fueron evaluables para la búsqueda de ACF surgidos durante el tratamiento y 16 (8,5%) (7 de la Parte A y 9 de la Parte B) presentaron un resultado positivo.

En el ensayo B9991001 en la población con CU, de 344 pacientes con al menos un resultado de ACF válido en cualquier momento tratados con avelumab en dosis de 10 mg/kg en perfusión intravenosa cada 2 semanas más el mejor tratamiento de soporte (MTS), 325 fueron evaluables para la búsqueda de ACF surgidos durante el tratamiento y 62 (19,1%) presentaron un resultado positivo.

En los ensayos B9991002 y B9991003 de la población con CCR, de 480 pacientes con al menos un resultado de ACF válido en cualquier momento tratados con avelumab en dosis de 10 mg/kg en forma de perfusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con axitinib 5 mg dos veces al día, 453 fueron evaluables para la búsqueda de ACF surgidos durante el tratamiento y 66 (14,6%) presentaron un resultado positivo.

En conjunto, no hubo datos indicativos de alteraciones en el perfil farmacocinético, de aumento de la incidencia de las reacciones asociadas a una perfusión ni de efectos sobre la eficacia con el desarrollo de anticuerpos contra avelumab. Se desconoce la repercusión de los anticuerpos neutralizantes (nAc).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se notificaron tres pacientes que habían recibido sobredosis de un 5% a un 10% por encima de la dosis recomendada de avelumab. Los pacientes no presentaron síntomas, no necesitaron tratamiento para la sobredosis y prosiguieron el tratamiento con avelumab.

En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas. El tratamiento está dirigido al control de los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, inhibidores de PD-1/PD-L1 (proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte celular programada), código ATC: L01FF04.

Mecanismo de acción

Avelumab es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 (inmunoglobulina G1) dirigido contra el ligando de muerte programada 1 (PD-L1). Avelumab se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre este y los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7.1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T. Avelumab también ha mostrado inducir la lisis directa mediada por linfocitos “natural killer” (NK) de las células tumorales mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC por sus siglas en inglés).

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma de células de Merkel (ensayo EMR100070-003)
La eficacia y seguridad de avelumab se investigó en el ensayo multicéntrico de un solo grupo EMR100070-003, con dos partes. La Parte A fue realizada en pacientes con CCM metastásico confirmado mediante histología, cuya enfermedad había progresado durante o después de la administración de quimioterapia para la enfermedad metastásica a distancia, con una esperanza de vida superior a 3 meses. La Parte B incluyó pacientes con CCM metastásico confirmado mediante histología que nunca habían recibido tratamiento sistémico en un contexto de metástasis.

Se excluyó a los pacientes con antecedentes de/o con metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), antecedentes de enfermedad autoinmune o enfermedad autoinmune activa, antecedentes de otras neoplasias malignas en los últimos 5 años, trasplante de órganos, situaciones que precisaban supresión inmunitaria terapéutica o infección activa por el VIH, o hepatitis B o C.

Los pacientes recibieron avelumab en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión radiológica de la enfermedad no asociada a un deterioro clínico significativo, definido como la ausencia de síntomas nuevos o de empeoramiento de los síntomas, ausencia de cambios en el estado funcional durante más de dos semanas y ausencia de necesidad de tratamiento de rescate, podían proseguir el tratamiento.

Se realizaron evaluaciones de la respuesta tumoral cada 6 semanas por parte de un Comité Independiente de Revisión de Variables (CIRCV), utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*: RECIST) v1.1.

Ensayo 003 Parte A – pacientes previamente tratados
La variable primaria de la eficacia fue la mejor respuesta global confirmada; las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Se realizó un análisis de eficacia en los 88 pacientes tras un seguimiento mínimo de 36 meses. Los pacientes recibieron una mediana de 7 dosis de avelumab (intervalo: de 1 dosis a 95 dosis) y la mediana de la duración del tratamiento fue de 17 semanas (intervalo: de 2 a 208 semanas).

De los 88 pacientes, 65 (74%) eran hombres, la mediana de la edad era de 73 años (intervalo: de 33 a 88 años), 81 pacientes (92%) eran caucásicos y 49 (56%) y 39 (44%) tenían un estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 y 1, respectivamente.

Globalmente, se notificó que 52 pacientes (59%) habían recibido 1 tratamiento anticanceroso previo para CCM, 26 (30%) 2 tratamientos previos y 10 (11%) 3 o más tratamientos previos. Cuarenta y siete (53%) pacientes tenían metástasis viscerales.

En la Tabla 4 se resumen las variables de eficacia en los pacientes tratados con avelumab a la dosis recomendada del ensayo EMR100070-003, Parte A, con un seguimiento mínimo de 36 meses. La supervivencia global se evaluó en un análisis con un seguimiento mínimo de 44 meses. La mediana de la SG fue de 12,6 meses (IC del 95%: 7,5, 17,1).

Tabla 4: Respuesta a avelumab en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas en los pacientes con CCM metastásico del ensayo EMR100070-003 (Parte A)*

Variables de eficacia (Parte A) (según RECIST v1.1, CIRCV)	Resultados (N=88)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	
Tasa de respuesta, RC+RP** n (%)	29 (33,0%)
(IC del 95%)	(23,3, 43,8)
Mejor respuesta global (MRG) confirmada	
Respuesta completa (RC)** n (%)	10 (11,4%)
Respuesta parcial (RP)** n (%)	19 (21,6%)
Duración de la respuesta (DR)[a]	
Mediana, meses	40,5
(IC del 95%)	(18, no estimable)
Mínima, máxima (meses)	2,8, 41,5+
≥ 6 meses mediante K-M (IC del 95%)	93% (75, 98)
≥ 12 meses mediante K-M (IC del 95%)	71% (51, 85)
≥ 24 meses mediante K-M (IC del 95%)	67% (47, 82)
≥ 36 meses mediante K-M (IC del 95%)	52% (26, 73)
Supervivencia libre de progresión (SLP)	
Mediana de la SLP, meses	2,7
(IC del 95%)	(1,4, 6,9)
Tasa de SLP a los 6 meses por K-M (IC del 95%)	40% (29, 50)
Tasa de SLP a los 12 meses por K-M (IC del 95%)	29% (19, 39)
Tasa de SLP a los 24 meses por K-M (IC del 95%)	26% (17, 36)
Tasa de SLP a los 36 meses por K-M (IC del 95%)	21% (12, 32)

IC: intervalo de confianza; RECIST: Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos; CIRCV: *Independent Endpoint Review Committee* (Comité Independiente de Revisión de Variables); K-M: Kaplan-Meier; + denota un valor censurado

* Datos de eficacia con un seguimiento mínimo de 36 meses (fecha de corte: 14 de septiembre de 2018)

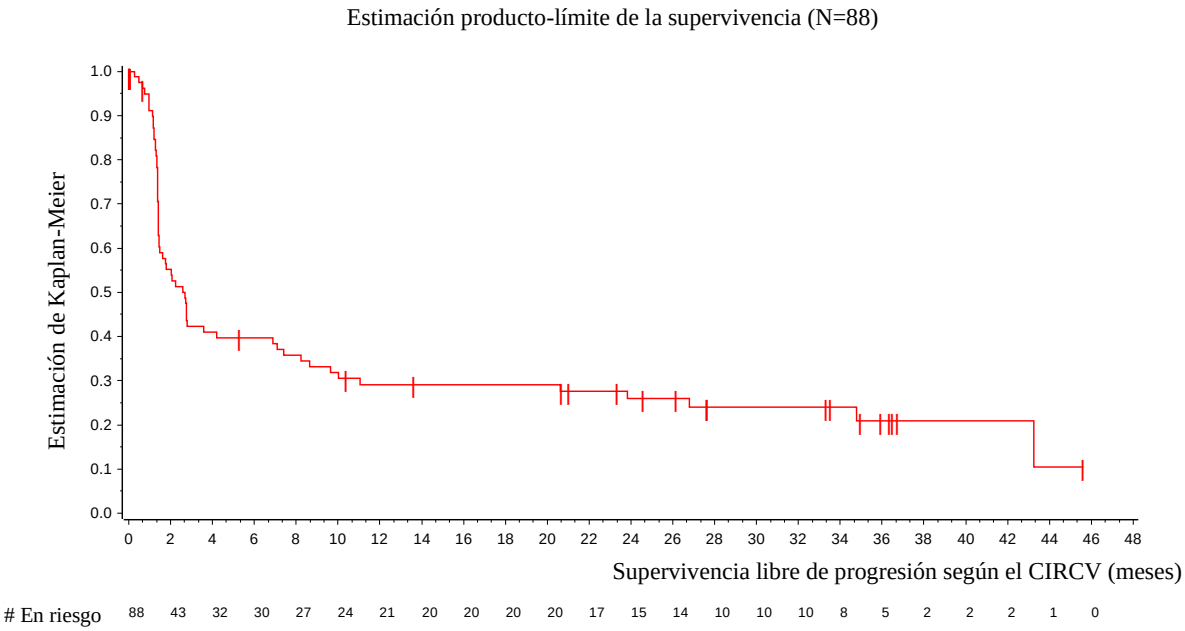
** La RC o la RP se confirmó en una evaluación posterior del tumor

[a] Basada en el número de pacientes con respuesta confirmada (RC o RP)

La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 6 semanas (intervalo: de 6 semanas a 36 semanas) después de la primera dosis de avelumab. 22 de los 29 pacientes (76%) con respuesta respondieron en un plazo de 7 semanas después de la primera dosis de avelumab.

En la Figura 1 se presentan las estimaciones de Kaplan-Meier de la SLP de los 88 pacientes (Parte A) con CCM metastásico.

Figura 1: Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST v1.1, CIRCV (Parte A, seguimiento mínimo de 36 meses)



Se evaluaron muestras tumorales en busca de expresión de PD-L1 en las células del tumor y de poliomavirus de células de Merkel (PCM) utilizando un ensayo inmunohistoquímico (IHQ) de investigación. En la Tabla 5 se resumen las tasas de respuesta objetiva según la expresión de PD-L1 y el estado con respecto al PCM de los pacientes con CMM metastásico del ensayo EMR100070-003 (Parte A).

Tabla 5: Tasas de respuesta objetiva según la expresión de PD-L1 y el estado del tumor con respecto al PCM de los pacientes con CMM metastásico del ensayo EMR100070-003 (Parte A)

	Avelumab **TRO (IC del 95%)***
Expresión de PD-L1 en el corte del ≥ 1%	N=74[a]
Positivos (n=58)	36,2% (24,0, 49,9)
Negativos (n=16)	18,8% (4,0, 45,6)
Estado del tumor con respecto al PCM-IHQ	N=77[b]
Positivos (n=46)	28,3% (16,0, 43,5)
Negativos (n=31)	35,5% (19,2, 54,6)

IHQ: inmunohistoquímica; PCM: poliomavirus de células de Merkel; TRO: tasa de respuesta objetiva
* TRO (fecha de corte: 14 de septiembre de 2018)
[a] Basado en los datos de los pacientes evaluables para PD-L1
[b] Basado en los datos de los pacientes evaluables para el PCM mediante inmunohistoquímica (IHQ)

Ensayo 003 Parte B – pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico en un contexto de metástasis
La variable primaria de la eficacia fue la respuesta duradera, definida como una respuesta objetiva (respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP]) con una duración de al menos 6 meses; entre las variables secundarias se encontraban la MRG, la DR, la SLP y la SG.

En el análisis primario para la Parte B se incluyó a 116 pacientes que recibieron al menos una dosis de avelumab con un seguimiento mínimo de 15 meses en el momento del corte de los datos (fecha de corte: 02 de mayo de 2019).

De los 116 pacientes, 81 (70%) eran varones, la mediana de la edad era de 74 años (intervalo: de 41 a 93 años), 75 (65%) eran blancos y 72 (62%) y 44 (38%) tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente.

En la Tabla 6 se resume el análisis primario de las variables de eficacia, incluida una estimación por Kaplan-Meier de las tasas de DR y SLP a los 24 meses, en los pacientes tratados con avelumab a la dosis recomendada en el ensayo EMR100070-003, Parte B.

Tabla 6: Análisis primario de la respuesta a avelumab en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas en los pacientes con CCM metastásico del ensayo EMR100070-003 (Parte B)*

Variables de eficacia (Parte B) (según RECIST v1.1, CIRCV)	Resultados (N=116)
Respuesta duradera	
≥ 6 meses	30,2%
(IC del 95%)	(22,0, 39,4)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	
Tasa de respuesta, RC+RP** n (%)	46 (39,7%)
(IC del 95%)	(30,7, 49,2)
Mejor respuesta global (MRG) confirmada	
Respuesta completa (RC)** n (%)	19 (16,4%)
Respuesta parcial (RP)** n (%)	27 (23,3%)
Duración de la respuesta (DR)[a]	
Mediana, meses	18,2
(IC del 95%)	(11,3, no estimable)
Mínima, máxima (meses)	1,2, 28,3
≥ 3 meses mediante K-M (IC del 95%)	89% (75, 95)
≥ 6 meses mediante K-M (IC del 95%)	78% (63, 87)
≥ 12 meses mediante K-M (IC del 95%)	66% (50, 78)
≥ 18 meses mediante K-M (IC del 95%)	52% (34, 67)
≥ 24 meses mediante K-M (IC del 95%)	45% (25,63)
Supervivencia libre de progresión (SLP)	
Mediana de la SLP, meses	4,1
(IC del 95%)	(1,4, 6,1)
Tasa de SLP a los 3 meses por K-M (IC del 95%)	51% (42, 60)
Tasa de SLP a los 6 meses por K-M (IC del 95%)	41% (32, 50)
Tasa de SLP a los 12 meses por K-M (IC del 95%)	31% (23, 40)
Tasa de SLP a los 24 meses por K-M (IC del 95%)	20% (12, 30)

IC: intervalo de confianza; RECIST: Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos; CIRCV: *Independent Endpoint Review Committee* (Comité Independiente de Revisión de Variables); K-M: Kaplan-Meier

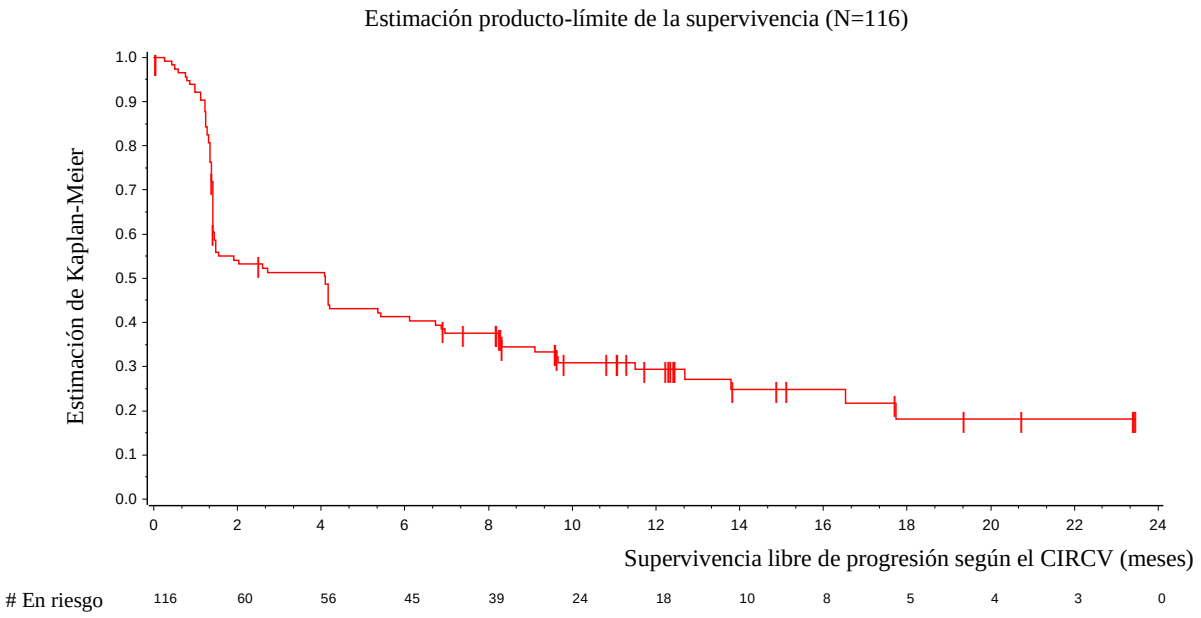
* Datos de eficacia con un seguimiento mínimo de 15 meses (fecha de corte: 02 de mayo de 2019)

** La RC o la RP se confirmó en una evaluación posterior del tumor

[a] Basada en el número de pacientes con respuesta confirmada (RC o RP)

En la Figura 2 se presentan las estimaciones de Kaplan-Meier de la SLP derivada del análisis primario de los 116 pacientes incluidos en la Parte B con un seguimiento mínimo de 15 meses.

Figura 2: Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST v1.1, CIRCV (Parte B, N=116)



Se evaluaron muestras tumorales en busca de expresión de PD-L1 en las células del tumor y de PCM utilizando un ensayo IHQ de investigación. En la Tabla 7 se resumen las tasas de respuesta objetiva según la expresión de PD-L1 y el estado con respecto al PCM de los pacientes con CMM metastásico del ensayo EMR100070-003 (Parte B).

Tabla 7: Tasas de respuesta objetiva según la expresión de PD-L1 y el estado del tumor con respecto al PCM de los pacientes con CMM metastásico del ensayo EMR100070-003 (Parte B)

	Avelumab **TRO (IC del 95%)***
Expresión de PD-L1 en el corte del ≥ 1%	N=108[a]
Positivos (n=21)	61,9% (38,4, 81,9)
Negativos (n=87)	33,3% (23,6, 44,3)
Estado del tumor con respecto al PCM-IHQ	N=107[b]
Positivos (n=70)	34,3% (23,3, 46,6)
Negativos (n=37)	48,6% (31,9, 65,6)

IHQ: inmunohistoquímica; PCM: poliomavirus de células de Merkel; TRO: tasa de respuesta objetiva
* TRO (fecha de corte: 02 de mayo de 2019)
[a] Basado en los datos de los pacientes evaluables para PD-L1
[b] Basado en los datos de los pacientes evaluables para el PCM mediante IHQ

Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (ensayo B9991001)
La eficacia y seguridad de avelumab se demostró en el ensayo B9991001, un ensayo multicéntrico abierto y aleatorizado, realizado en 700 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico irresecable cuya enfermedad no había progresado con 4-6 ciclos de quimioterapia de inducción con platino en primera línea. Se excluyó a los pacientes con enfermedades autoinmunes o enfermedades médicas que precisasen inmunosupresión.

La aleatorización se estratificó en función de la mejor respuesta a la quimioterapia (RC/RP frente a enfermedad estable [EE]) y la localización de las metástasis (visceral frente a no visceral) en el momento del inicio de la quimioterapia de inducción en primera línea. Se aleatorizó (1:1) a los pacientes para recibir avelumab en dosis de 10 mg/kg en perfusión intravenosa cada 2 semanas más el mejor tratamiento de soporte (MTS) o MTS solo.

Se permitió la administración de avelumab tras la progresión de la enfermedad definida según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*: RECIST) v1.1, determinada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE) si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó en el momento basal, 8 semanas después de la aleatorización, posteriormente cada 8 semanas hasta 12 meses después de la aleatorización, y a continuación cada 12 semanas hasta la confirmación documentada de la progresión de la enfermedad mediante una evaluación de la RCIE conforme a RECIST v1.1.

Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas en general entre el grupo de avelumab más el MTS y el grupo del MTS solo. Las características basales fueron una mediana de edad de 69 años (intervalo: de 32 a 90), el 66% de los pacientes tenían una edad igual o superior a 65 años, el 77% eran varones, el 67% blancos y la puntuación funcional ECOG de 0 (61%) o 1 (39%) para ambos grupos.

Para la quimioterapia de inducción de primera línea, el 56% de los pacientes recibieron cisplatino más gemcitabina, el 38% de los pacientes recibieron carboplatino más gemcitabina y el 6% de los pacientes recibieron cisplatino más gemcitabina y carboplatino más gemcitabina (es decir, estos pacientes recibieron uno o más ciclos de cada combinación). La mejor respuesta a la quimioterapia de inducción de primera línea fue RC o RP (72%) o EE (28%). La localización de las metástasis antes de la quimioterapia era visceral (55%) o no visceral (45%). El 51% de los pacientes tenían tumores positivos para PD-L1. El 6% de los pacientes del grupo de avelumab más MTS y el 44% de los pacientes del grupo de MTS solo, recibieron otro inhibidor de punto de control de PD-1/PD-L1 tras la suspensión del tratamiento.

La variable primaria de la eficacia fue la supervivencia global (SG) en todos los pacientes aleatorizados y en los pacientes con tumores positivos para PD-L1. La supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación de la RCIE conforme a RECIST v1.1 fue una variable adicional de valoración de los resultados de eficacia. Los resultados de eficacia se midieron desde el momento de la aleatorización tras 4 a 6 ciclos de quimioterapia de inducción con platino.

El estado del tumor con respecto a PD-L1 se evaluó utilizando el ensayo Ventana PD-L1 (SP263). La positividad para PD-L1 se definió como el cumplimiento de ≥ 25% de las células tumorales teñidas para PD-L1; o ≥ 25% de las células inmunitarias teñidas para PD-L1 si > 1% de la zona tumoral contenía células inmunitarias; o 100% de las células inmunitarias teñidas para PD-L1 si = 1% de la zona tumoral contenía células inmunitarias.

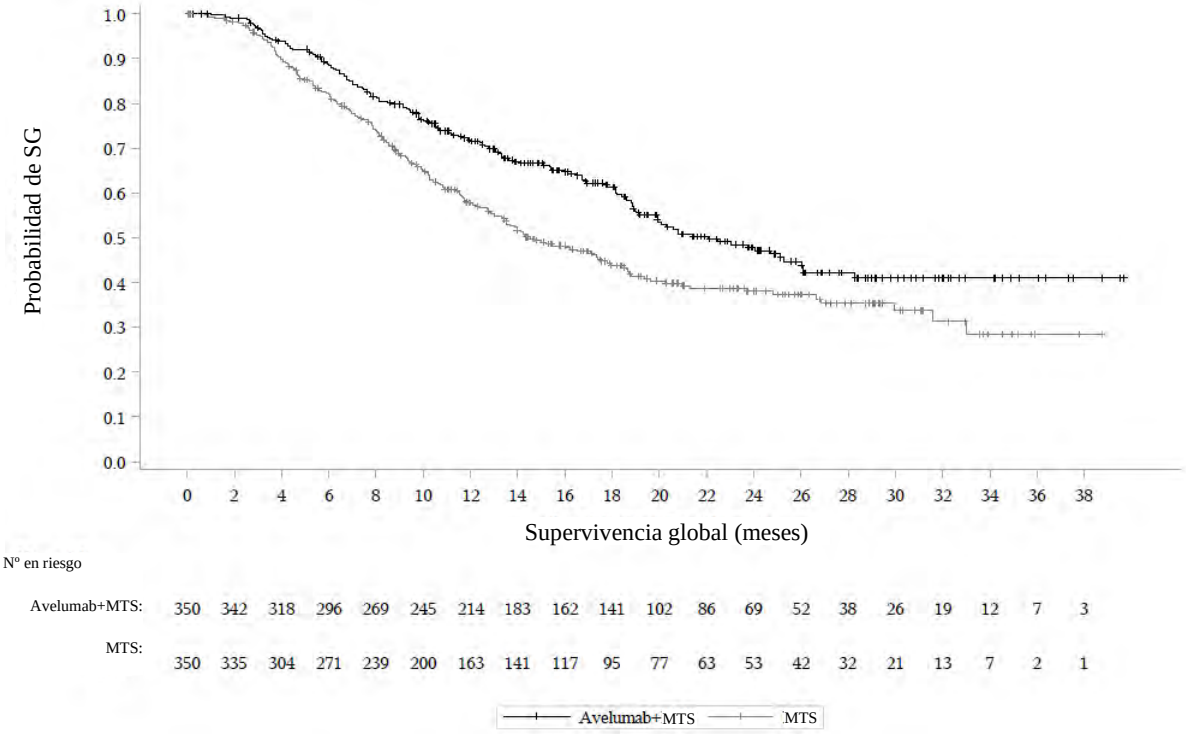
En el análisis intermedio preespecificado (fecha de corte 21 de octubre de 2019), el estudio B9991001 cumplió su variable primaria para la SG en ambas poblaciones coprimarias: en todos los pacientes aleatorizados con una mediana de SG de 21,4 meses (IC del 95%: 18,9, 26,1; HR 0,69, IC del 95%: 0,556, 0,863) en el grupo de avelumab más MTS y con una mediana de SG de 14,3 meses (IC del 95%: 12,9, 17,8) en el grupo de MTS solo. En los pacientes con tumores positivos para PD L1 no se alcanzó la mediana de la SG (IC del 95%: 20,3, no alcanzada; HR 0,56, 95%, IC: 0,404, 0,787) en el grupo de avelumab más MTS y la mediana de la SG en el grupo de MTS solo fue de 17,1 meses (IC del 95%: 13,5, 23,7). Los resultados actualizados de la SG con una fecha de corte de los datos del 19 de enero de 2020 y los datos de la SLP con una fecha de corte del 21 de octubre de 2019 se presentan a continuación en la Tabla 8 y en la Figura 3 y Figura 4.

Tabla 8: Resultados de eficacia según la expresión de PD-L1 en el ensayo B9991001

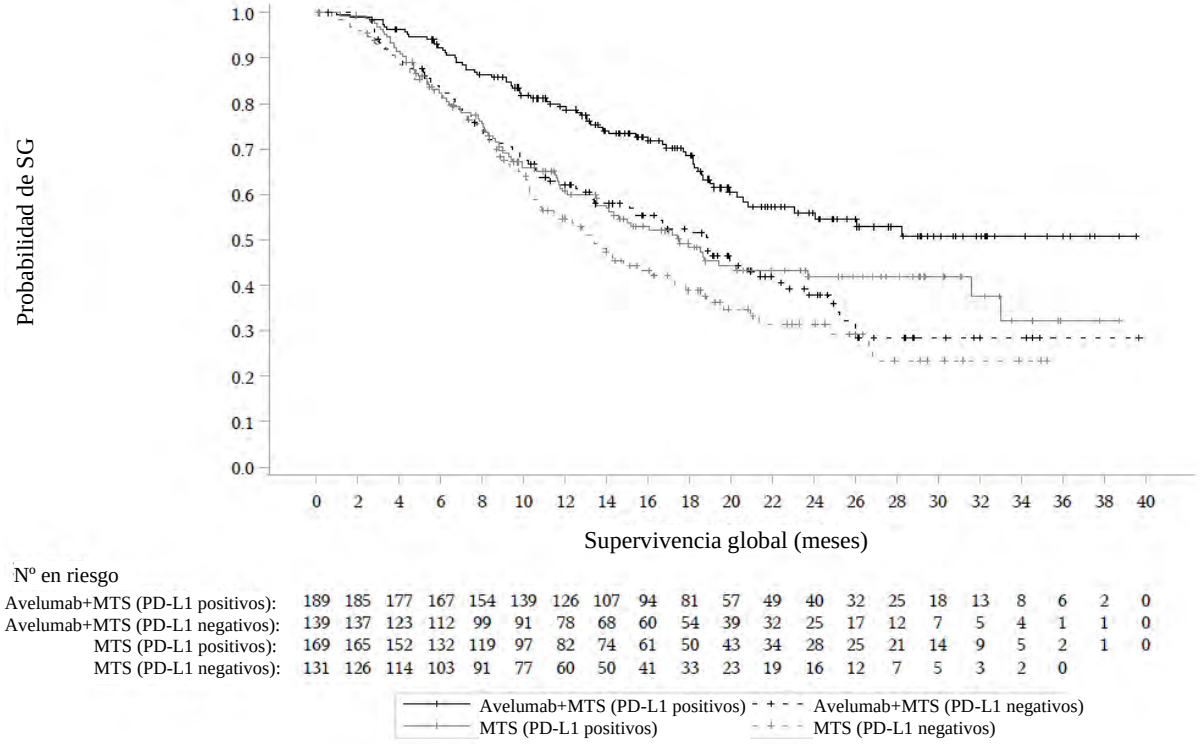
Variables de eficacia	Avelumab más MTS (N=350)	MTS (N=350)	Avelumab más MTS (N=189)	MTS (N=169)	Avelumab más MTS (N=139)	MTS (N=131)
	Todos los pacientes aleatorizados		**Tumores positivos para PD-L1**		**Tumores negativos para PD-L1**[c]	
Supervivencia global (SG)[a]						
Acontecimientos (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana en meses	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(IC del 95%)	(19,0, 26,1)	(12,8, 17,8)	(20,6, NE)	(13,5, 31,6)	(13,3, 22,1)	(10,4, 17,3)
Hazard ratio	0,70		0,60		0,83	
(IC del 95%)	(0,564, 0,862)		(0,439, 0,833)		(0,603, 1,131)	
Valor de *p* bilateral[d]	0,0008		0,0019		-	
Supervivencia libre de progresión (SLP)[b, e, f]						
Acontecimientos (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana en meses	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(IC del 95%)	(3,5, 5,5)	(1,9, 2,7)	(3,7, 7,4)	(1,9, 3,5)	(2,0, 3,7)	(1,9, 2,1)
Hazard ratio	0,62		0,56		0,63	
(IC del 95%)	(0,519, 0,751)		(0,431, 0,728)		(0,474, 0,847)	
Valor de *p* bilateral[d]	< 0,0001		< 0,0001		-	

IC: intervalo de confianza; K-M: Kaplan-Meier, NE: no estimable
Nota: 72 pacientes (22 pacientes del grupo de avelumab más MTS y 50 pacientes del grupo de MTS solo) tenían un tumor de estado desconocido respecto a PD-L1
[a] Fecha de corte de la SG: 19 de enero de 2020
[b] Fecha de corte de la SLP: 21 de octubre de 2019
[c] Los análisis de la población negativa para PD-L1 fueron exploratorios y no se realizaron pruebas formales
[d] Valor de *p* basado en rangos logarítmicos estratificados
[e] Basado en la evaluación de la RCIE conforme a RECIST v1.1
[f] Los motivos de censura para la SLP siguen la siguiente jerarquía en orden secuencial: ausencia de evaluación basal adecuada, inicio de nuevo tratamiento contra el cáncer, acontecimiento tras 2 o más evaluaciones ausentes, retirada del consentimiento, pérdida para el seguimiento, ausencia de evaluación tumoral adecuada con posterioridad al momento basal, en curso sin acontecimientos

Figura 3: Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia global (SG) según la expresión de PD-L1 (Fecha de corte: 19 de enero de 2020) - Conjunto de análisis completo

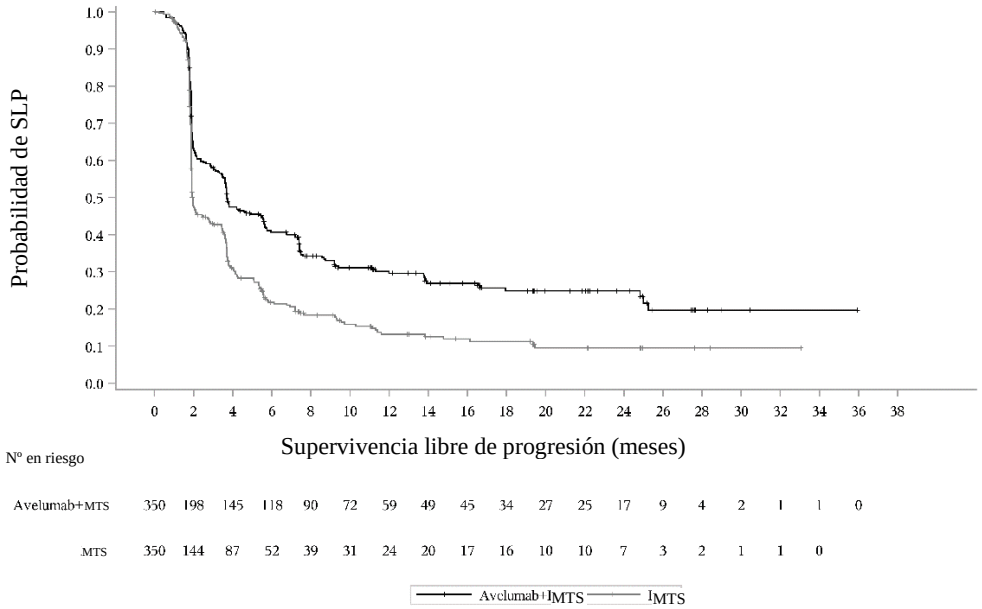


(A): Todos los pacientes aleatorizados

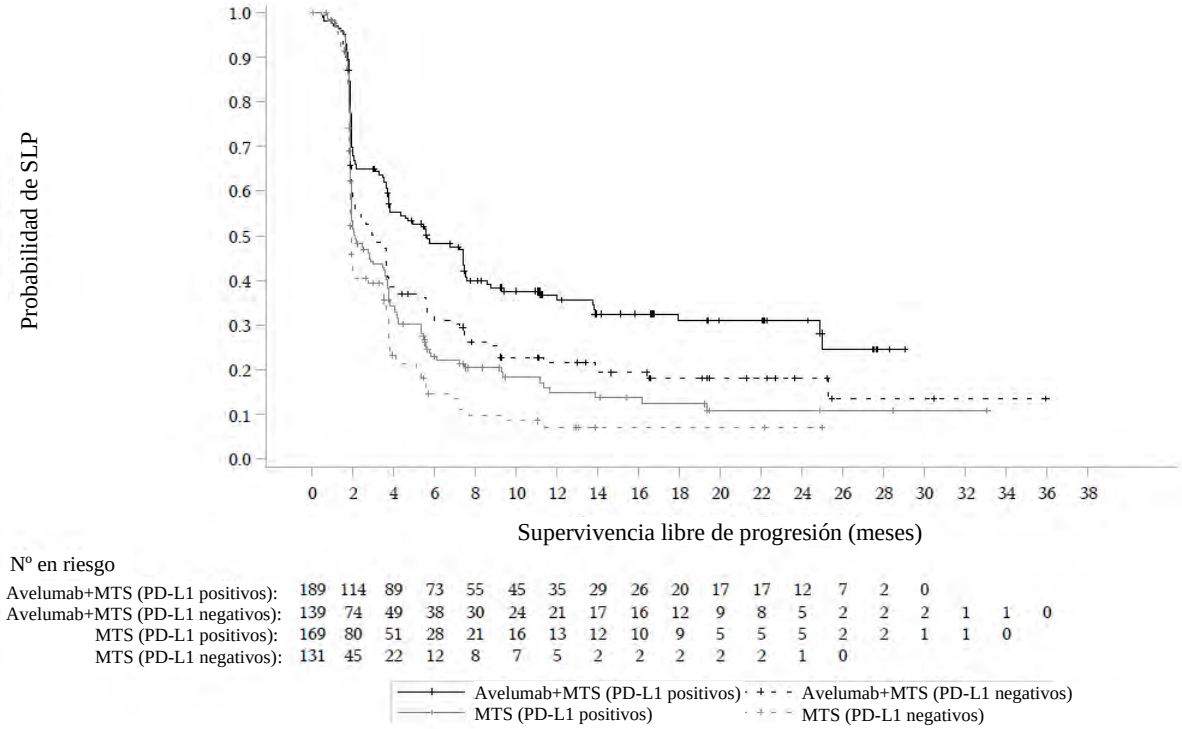


(B): Pacientes según expresión de PD-L1

Figura 4: Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) según la expresión de PD-L1 basadas en la evaluación de la RCIE (RECIST v1.1) (Fecha de corte: 21 de octubre de 2019) - Conjunto de análisis completo



(A): Todos los pacientes aleatorizados



(B): Pacientes según expresión de PD-L1

Carcinoma de células renales (estudio B9991003)

La eficacia y seguridad de avelumab en combinación con axitinib se demostró en el estudio B9991003, un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado sobre avelumab en combinación con axitinib en 886 pacientes con CCR con componente de células claras avanzado o metastásico no tratado.

Se incluyó a los pacientes independientemente de los grupos de riesgo pronóstico o del resultado de la expresión tumoral de PD-L1, y los pacientes tenían que presentar al menos una lesión medible conforme a la definición de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), versión 1.1, que no hubiera sido irradiada previamente. No podían participar en el estudio los pacientes con terapia sistémica previa dirigida a CCR avanzado o metastásico; tratamiento inmunoterapéutico sistémico previo con IL-2, IFN-α o anticuerpos contra PD-1, PD-L1 o CTLA-4 o metástasis cerebrales activas; enfermedad autoinmunitaria activa que pudiera empeorar al recibir fármacos inmunoestimuladores; antecedentes de otras neoplasias malignas en los 5 años anteriores; trasplante de órganos.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con el estado funcional (EF) del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 frente a 1) y según la región (Estados Unidos, Canadá/Europa Occidental, resto del mundo). Los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Avelumab en dosis de 10 mg/kg en perfusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con axitinib en dosis de 5 mg dos veces al día por vía oral (N=442). Los pacientes que toleraran el tratamiento con axitinib en dosis de 5 mg dos veces al día sin acontecimientos adversos relacionados con el axitinib de grado igual o superior a 2 durante 2 semanas consecutivas podían aumentar la dosis a 7 mg y posteriormente a 10 mg dos veces al día. El tratamiento con axitinib podía interrumpirse o reducirse a una dosis de 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.
- Sunitinib en dosis de 50 mg una vez al día por vía oral durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (N=444) hasta la progresión radiográfica o clínica o la aparición de toxicidad inaceptable.

El tratamiento con avelumab y axitinib continuó hasta la progresión de la enfermedad conforme a la definición de los criterios RECIST v1.1 determinada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE) o la aparición de toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de avelumab y axitinib tras la progresión de la enfermedad conforme a los criterios RECIST de acuerdo con la evaluación por parte del investigador de la relación beneficio-riesgo y del estado clínico del paciente, incluidos el estado funcional, los síntomas clínicos, los acontecimientos adversos y los datos de laboratorio. La mayoría (n=160, 71,4%) de los pacientes con progresión de la enfermedad continuó el tratamiento con ambos medicamentos tras la progresión. La evaluación del estado del tumor se realizó en el momento basal, tras la aleatorización a las 6 semanas, posteriormente cada 6 semanas hasta 18 meses después de la aleatorización, y cada 12 semanas a continuación hasta la documentación de la confirmación de la progresión de la enfermedad mediante una RCIE.

Las variables primarias de la eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada mediante una RCIE utilizando los criterios RECIST v1.1, y la supervivencia global (SG) en el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado que presentaban tumores positivos para PD-L1 (nivel de expresión de PD-L1 ≥ 1%). Las variables secundarias clave fueron la SLP según la evaluación de la RCIE de acuerdo con RECIST v1.1 y la SG independientemente de la expresión de PD-L1. El estado con respecto a PD-L1 se determinó mediante inmunohistoquímica. Las variables secundarias adicionales fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), el tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR) y la duración de la respuesta (DR).

Características de la población del estudio: mediana de edad de 61 años (intervalo: de 27,0 a 88,0), el 38% de los pacientes tenían una edad igual o superior a 65 años, el 75% eran varones y el 75% blancos y la puntuación funcional ECOG era 0 (63%) o 1 (37%).

La distribución de los pacientes según los grupos de riesgo del Consorcio de bases de datos internacional del carcinoma de células renales metastásico (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*: IMDC) fue un 21% favorable, un 62% intermedio y un 16% pobre. La distribución de los pacientes según los grupos de riesgo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) fue un 22% favorable, un 65% intermedio y un 11% pobre.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 9 y la Figura 5 con una fecha de corte de los datos de 28 de enero de 2019. Con una mediana de seguimiento de la SG de 19 meses, los datos de SG eran inmaduros con un 27% de muertes. El *hazard ratio* observado para la SG era de 0,80 (IC del 95%: 0,616, 1,027) para avelumab en combinación con axitinib en comparación con sunitinib.

Tabla 9: Resultados de eficacia del estudio B9991003 en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1

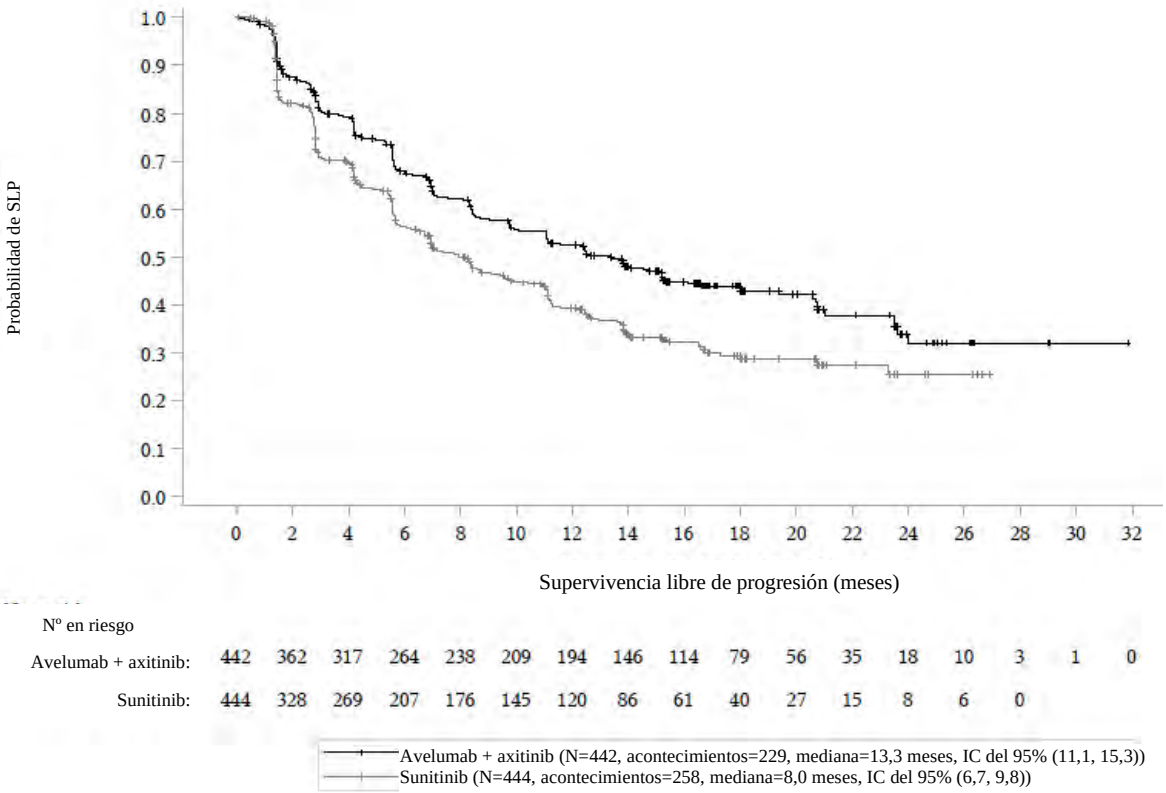
Variables de eficacia (según la evaluación de la RCIE)	**Avelumab más axitinib** (N=442)	**Sunitinib** (N=444)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Eventos (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana en meses (IC del 95%)	13,3 (11,1, 15,3)	8,0 (6,7, 9,8)
Hazard ratio (IC del 95%)	0,69 (0,574, 0,825)	
Valor de p*	< 0,0001	
Tasa de SLP a los 12 meses por K-M (IC del 95%)**	52,4% (47,4, 57,2)	39,2% (34,1, 44,2)
Tasa de SLP a los 18 meses por K-M (IC del 95%)**	43,9% (38,8, 49,0)	29,3% (24,2, 34,6)
Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada		
Tasa de respuesta objetiva (TRO) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(IC del 95%)	47,7, 57,2	23,2, 31,6
Respuesta completa (RC) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Respuesta parcial (RP) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR)		
Mediana, meses (intervalo)	2,7 (1,2, 20,7)	4,0 (1,2, 18,0)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana, meses (IC del 95%)	18,5 (17,8, NE)	NE (16,4, NE)

RCIE: revisión central independiente enmascarada; IC: intervalo de confianza; K-M: Kaplan-Meier; NE: no estimable

* Valor de *p* unilateral basado en rangos logarítmicos estratificados

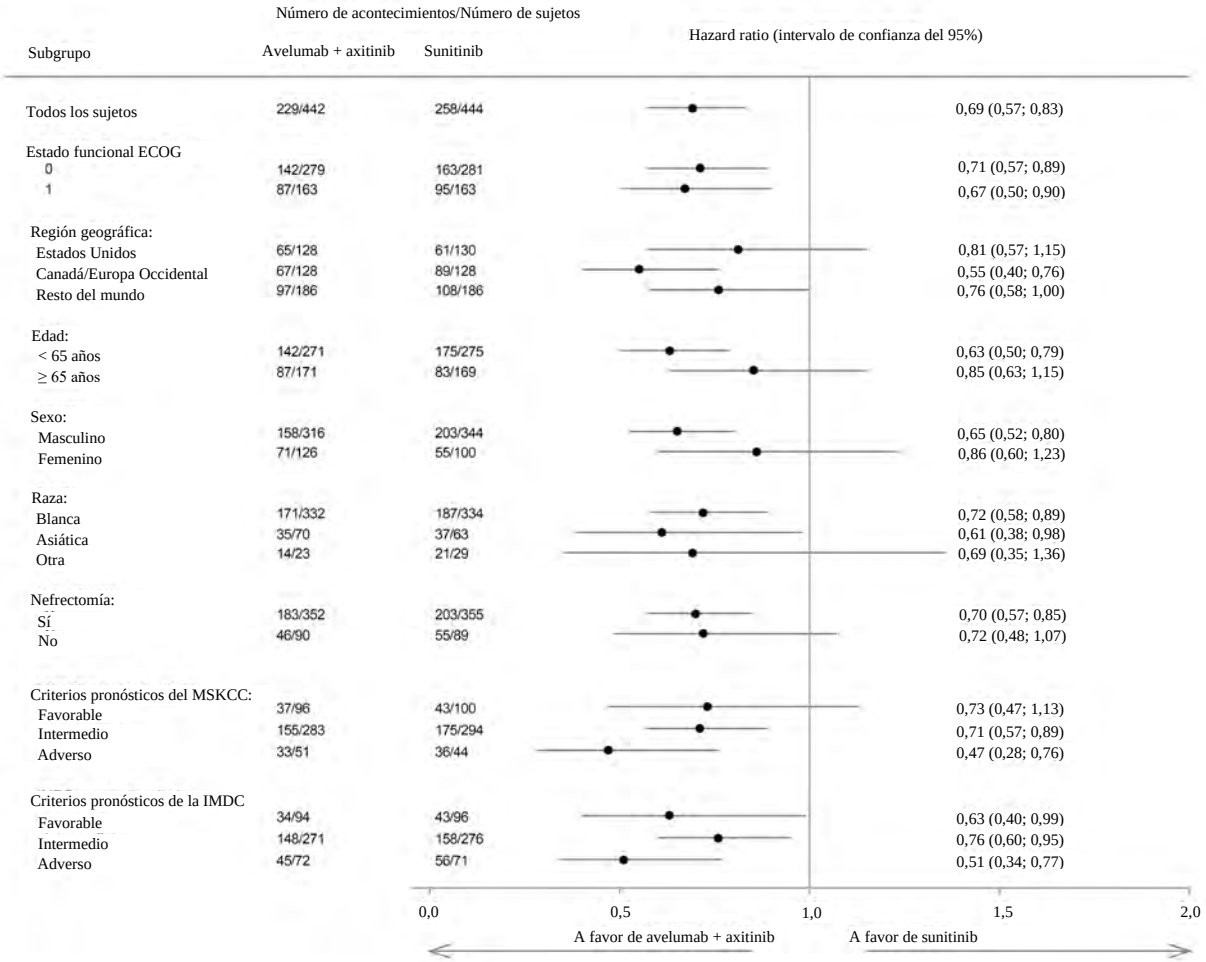
** Los IC se derivan utilizando la transformación log-log con transformación inversa a escala no transformada

Figura 5: Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión de acuerdo con la evaluación de la RCIE en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1



La mejora de la SLP se observó en todos los subgrupos preespecificados.

Figura 6: Forest plot de la supervivencia libre de progresión basado en la evaluación de la RCIE en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1



<u>Población pediátrica</u>

El estudio MS100070-0306 fue un estudio de fase I/II, multicéntrico y abierto para evaluar la dosis, la seguridad y la tolerabilidad, la actividad antitumoral, la farmacocinética y la farmacodinámica de avelumab en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años de edad con tumores sólidos resistentes al tratamiento o recidivantes, incluidos tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas, para los que no se dispone de un tratamiento convencional o para los que el paciente no era apto para el tratamiento existente.

En el estudio se incluyeron a 21 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 y 17 años (11 pacientes ≤ 12 años y 10 pacientes > 12 años) que recibieron 10 mg/kg (N=6) o 20 mg/kg (N=15) de avelumab por vía intravenosa cada 2 semanas hasta la confirmación de la progresión, la muerte o la aparición de toxicidad inaceptable.

Los tipos de tumores primarios fueron: sarcoma de partes blandas/óseo (N=12), neoplasias malignas del SNC (N=8) y carcinoma gastrointestinal (GI) (N=1).

No se produjeron respuestas completas (RC) ni respuestas parciales (RP) en este estudio según la valoración de los criterios RECIST 1.1.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Bavencio en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma de células de Merkel, el carcinoma urotelial y el carcinoma de células renales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de avelumab se evaluó utilizando un abordaje de FC poblacional para avelumab como monoterapia y avelumab en combinación con axitinib.

De acuerdo con un análisis de FC poblacional para avelumab como monoterapia y en combinación con axitinib, no se prevén diferencias clínicamente significativas en la exposición a avelumab entre ambas situaciones de administración cada 2 semanas en dosis de 800 mg o 10 mg/kg.

Distribución

Se prevé que avelumab se distribuya por la circulación sistémica y, en menor grado, por el espacio extracelular. El volumen de distribución en el estado estacionario fue de 4,72 l.

Coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de avelumab en el estado estacionario es pequeño. Tal como es de prever para un anticuerpo, avelumab no se une a las proteínas plasmáticas de forma específica.

Eliminación

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional en 1 629 pacientes, el valor del aclaramiento (Acl) sistémico total es de 0,59 l/día. En el análisis complementario, se constató que el Acl de avelumab disminuye con el tiempo: la reducción máxima media de mayor magnitud (coeficiente de variación porcentual [CV%]) con respecto al valor basal en diferentes tipos tumorales fue de aproximadamente el 32,1% (CV: 36,2%).

Las concentraciones de avelumab correspondientes al estado estacionario se alcanzaron al cabo de unas 4 a 6 semanas (2 a 3 ciclos) de dosis repetidas de 10 mg/kg cada 2 semanas y la acumulación sistémica fue aproximadamente 1,25 veces mayor.

La semivida de eliminación ($t_{½}$) de la dosis recomendada es de 6,1 días según el análisis farmacocinético poblacional.

Linealidad/No linealidad

La exposición a avelumab aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 10 mg/kg a 20 mg/kg cada 2 semanas.

Cuando se administró avelumab en dosis de 10 mg/kg en combinación con axitinib 5 mg, las exposiciones respectivas a avelumab y a axitinib permanecieron sin cambios en comparación con las de cada fármaco administrado por separado. No hubo datos que indicaran un cambio clínicamente relevante en el aclaramiento de avelumab a lo largo del tiempo en los pacientes con CCR avanzado.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional no sugirió diferencias en el aclaramiento sistémico total de avelumab en función de la edad, el sexo, la raza, el estado PD-L1, la carga tumoral, la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática leve o moderada.

El aclaramiento sistémico total aumenta con el peso corporal. La exposición en el estado estacionario fue aproximadamente uniforme a lo largo de un amplio intervalo de pesos corporales (30 a 204 kg) para una administración posológica normalizada con respecto al peso corporal.

Insuficiencia renal
No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de avelumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG]: 60 a 89 ml/min, aclaramiento de creatinina según Cockcroft-Gault [AclCr]); n=623), moderada (TFG: 30 a 59 ml/min, n=320) y los pacientes con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min, n=671).

Avelumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG: 15 a 29 ml/min).

Insuficiencia hepática
No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de avelumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina entre 1 y 1,5 veces por encima del LSN, n=217) y los pacientes con función hepática normal (bilirrubina y AST ≤ LSN, n=1 388) en un análisis farmacocinético poblacional. La insuficiencia hepática se definió conforme a los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute* [NCI]).

Avelumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 y 3 veces por encima del LSN) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces por encima del LSN).

Población pediátrica
La farmacocinética de avelumab se evaluó en el estudio MS100070-0306 en 21 niños y adolescentes de 3 a 17 años que recibieron 10 mg/kg (N=6) o 20 mg/kg (N=15) de avelumab por vía intravenosa cada 2 semanas hasta la confirmación de la progresión, la muerte o la aparición de toxicidad inaceptable.

Los parámetros farmacocinéticos pediátricos y los perfiles farmacocinéticos correspondientes para todos los pacientes se evaluaron según la posología y se estratificaron en función del peso corporal.

La exposición en los pacientes pediátricos que recibieron 20 mg/kg de avelumab fue similar o superior a la de los adultos que recibieron 10 mg/kg u 800 mg de avelumab. En los pacientes pediátricos que recibieron 10 mg/kg de avelumab, la exposición fue inferior a la de los adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas en monos *Cynomolgus* a los que se administraron dosis intravenosas de 20, 60 o 140 mg/kg una vez a la semana durante 1 mes y 3 meses, seguidos de un periodo de recuperación de 2 meses tras el periodo de administración de 3 meses. Se observaron manguitos perivasculares de células mononucleares en el cerebro y la médula espinal de los monos tratados con avelumab en dosis ≥ 20 mg/kg durante 3 meses. Aunque no hubo una relación dosis-respuesta clara, no se puede descartar que este hallazgo guardase relación con el tratamiento con avelumab.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con avelumab. Se cree que la vía PD-1/PD-L1 está implicada en el mantenimiento de la tolerancia al feto durante toda la gestación. En los modelos gestacionales murinos, el bloqueo de la señalización a través de PD-L1 ha mostrado perturbar la tolerancia al feto y generar un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un posible riesgo de que la administración de avelumab durante el embarazo cause daños fetales, incluyendo tasas aumentadas de aborto o de niños que nacen muertos.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de avelumab.

No se han realizado estudios de fertilidad con avelumab. En los estudios toxicológicos a dosis repetidas de 1 mes y 3 meses de duración en monos, no se observaron efectos notables sobre los órganos reproductores femeninos. Muchos de los monos macho utilizados en estos estudios eran sexualmente inmaduros, por lo que no se pueden extraer conclusiones explícitas con respecto a los efectos sobre los órganos reproductores masculinos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Ácido acético glacial
Polisorbato 20 (E432)
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras la apertura

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento se debe diluir y perfundir inmediatamente.

Tras la preparación de la perfusión

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso para la solución diluida tal como se indica a continuación:

Preparación de la perfusión	**Conservación de 2 °C a 8 °C protegida de la luz**	**Conservación de 20 °C a 25 °C y luz ambiental**
Cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%)	96 horas	72 horas
Cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45%)	24 horas	24 horas

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, la solución diluida debe perfundirse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón de goma de halobutilo y un precinto de aluminio provisto de una cápsula de cierre de plástico extraíble.

Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Bavencio es compatible con bolsas de perfusión de polietileno, polipropileno y etilvinilacetato, frascos de vidrio, equipos de perfusión de cloruro de polivinilo y filtros integrados con membranas de polietersulfona con un tamaño de poro de 0,2 micras.

Instrucciones de manipulación

Se debe utilizar una técnica aséptica para la preparación de la solución para perfusión.

- El vial se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas y cambios de color. Bavencio es una solución transparente de incolora a ligeramente amarilla. Si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas, se debe desechar el vial.
- Se debe utilizar una bolsa de perfusión de tamaño adecuado (preferiblemente 250 ml) que contenga cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45%). Se debe extraer el volumen necesario de Bavencio del (de los) vial(es) y transferirlo a la bolsa de perfusión. Todo vial parcialmente utilizado o vacío se debe desechar.
- La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente la bolsa con el fin de evitar la formación de espuma o un excesivo cizallamiento de la solución.
- Se debe inspeccionar la solución para garantizar que sea transparente, incolora y sin partículas visibles. La solución diluida debe utilizarse inmediatamente una vez preparada.
- No administre de forma conjunta otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa. Administre la solución para perfusión utilizando un filtro integrado o accesorio de 0,2 micras estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas, tal como se describe en la sección 4.2.

Tras la administración de Bavencio, la vía debe lavarse con cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45%).

No congelar ni agitar la solución diluida. Si se refrigera, antes de usarla se debe dejar que la solución diluida en las bolsas intravenosas alcance la temperatura ambiente.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1214/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/septiembre/2017
Fecha de la última renovación: 23/julio/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Previo al lanzamiento de Bavencio en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa informativo tiene como objetivo aumentar el conocimiento de los pacientes sobre los signos y síntomas relevantes para el reconocimiento y la identificación precoces de las reacciones adversas de origen inmunitario y las reacciones asociadas a una perfusión.

El TAC garantizará que en cada Estado Miembro donde se comercialice Bavencio, todos los profesionales sanitarios y los pacientes/cuidadores que se prevé prescribirán y utilizarán Bavencio tengan acceso o se les haga entrega de la tarjeta de información para el paciente.

La tarjeta de información para el paciente contendrá los siguientes mensajes clave:

- Breve introducción a Bavencio (avelumab) (indicaciones y propósito de esta herramienta).
- Descripción de los principales signos y síntomas de las reacciones adversas de origen inmunitario y las reacciones asociadas a una perfusión, y la importancia de informar inmediatamente al médico responsable del tratamiento de la aparición, persistencia o empeoramiento de estos síntomas.
- Mensaje de advertencia para los pacientes sobre la importancia de consultar a su médico inmediatamente si presentan cualquiera de los signos y síntomas indicados y sobre la importancia de no intentar tratarlos por su cuenta.
- Recordatorio de llevar consigo la tarjeta de información del paciente en todo momento y de mostrarla a todos los profesionales sanitarios que puedan tratarles.
- La tarjeta también debe instar a la introducción de los datos de contacto del médico que ha prescrito Bavencio e incluir un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento, incluidas las situaciones de emergencia, de que el paciente está usando Bavencio.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bavencio 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
avelumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de avelumab.
Un vial de 10 ml contiene 200 mg de avelumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

200 mg/10 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la dilución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un solo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1214/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Bavencio 20 mg/ml concentrado estéril
avelumab
IV tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Bavencio 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
avelumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Bavencio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bavencio
3. Cómo usar Bavencio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bavencio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Bavencio y para qué se utiliza

Bavencio contiene el principio activo avelumab, un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que se acopla a una diana específica en el organismo llamada PD-L1.

El PD-L1 se encuentra en la superficie de ciertas células tumorales y ayuda a protegerlas frente al sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo). Bavencio se une al PD-L1 y bloquea este efecto protector, permitiendo que el sistema inmunitario ataque a las células tumorales.

Bavencio se utiliza en adultos para tratar:
- El carcinoma de células de Merkel (CCM)**, un tipo raro de cáncer de piel**, cuando éste es metastásico (se ha diseminado a otras partes del organismo).
- El carcinoma urotelial (CU), **un cáncer que se origina en las vías urinarias**, cuando éste es avanzado o metastásico (se ha diseminado más allá de la vejiga urinaria o a otras partes del organismo). Bavencio se utiliza como tratamiento de mantenimiento si el tumor no ha crecido después de quimioterapia con platino como primer tratamiento.
- El carcinoma de células renales (CCR)**, un tipo de cáncer de riñón**, cuando éste es avanzado (se ha diseminado más allá del riñón o a otras partes del organismo).

Para el cáncer de células renales, Bavencio se debe utilizar en combinación con axitinib.

Es importante que también lea el prospecto del medicamento que contiene axitinib y consulte a su médico si tiene alguna duda.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bavencio

No use Bavencio
si es alérgico a avelumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Análisis de sangre y controles del peso:
Su médico comprobará su estado general de salud antes y durante el tratamiento con Bavencio.
Se le realizarán análisis de sangre durante el tratamiento y su médico vigilará su peso antes y durante el tratamiento.

Consulte a su médico antes de empezar a recibir Bavencio:
Puede causar efectos adversos (ver sección 4). Tenga en cuenta que estos síntomas a veces surgen con retraso y pueden aparecer después de la última dosis. Si presenta cualquiera de ellos, debe **buscar atención médica urgente:**

- reacciones asociadas a una perfusión;
- problemas debidos a una inflamación de sus pulmones (neumonitis);
- inflamación de su hígado (hepatitis) u otros problemas de hígado;
- inflamación de sus intestinos (colitis), diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas) o más deposiciones de lo habitual;
- inflamación del páncreas (pancreatitis);
- inflamación de su corazón (miocarditis);
- problemas en las glándulas productoras de hormonas (la glándula tiroidea, las glándulas suprarrenales y la hipófisis) que pueden afectar a su funcionamiento;
- diabetes de tipo 1, incluido un problema grave, a veces potencialmente mortal, debido a la presencia de ácido en la sangre a causa de la diabetes (cetoacidosis diabética);
- problemas con sus riñones;
- inflamación de sus músculos (miositis);
- problemas debidos a una inflamación de sus pulmones, piel, ojos o ganglios linfáticos (sarcoidosis).

Si nota cualquiera de estos síntomas mientras está tomando Bavencio, **no** intente tratarlos por su cuenta con otros medicamentos. Su médico puede

- administrarle otros medicamentos para prevenir complicaciones y reducir los síntomas,
- aplazar la siguiente dosis de Bavencio,
- o interrumpir definitivamente el tratamiento con Bavencio.

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Bavencio si:

- padece una enfermedad autoinmune (un trastorno en el que el organismo ataca a sus propias células);
- tiene una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA);
- tiene o ha tenido alguna vez una infección vírica crónica del hígado, incluidas la hepatitis B (VHB) o la hepatitis C (VHC);
- está recibiendo medicamentos que suprimen el sistema inmunitario;
- se le ha realizado un trasplante de órgano.

Bavencio actúa sobre el sistema inmunitario y puede causar inflamación en algunas partes de su cuerpo. El riesgo de que presente estos efectos adversos puede ser mayor si ya padece una enfermedad autoinmune (un trastorno en el que el organismo ataca a sus propias células). También puede presentar brotes frecuentes de su enfermedad autoinmune, que en la mayoría de los casos serán leves.

Niños y adolescentes
Bavencio no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Bavencio
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo
Bavencio puede causar daños al feto. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe usar Bavencio si está embarazada a menos que su médico lo recomiende específicamente.

Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras esté recibiendo tratamiento con Bavencio y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Lactancia
Informe a su médico si está en periodo de lactancia.

No dé el pecho mientras esté recibiendo Bavencio y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Se desconoce si Bavencio pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni use máquinas después de recibir Bavencio si no se encuentra suficientemente bien. El cansancio es un efecto adverso muy frecuente de Bavencio y puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Bavencio tiene un bajo contenido de sodio
Bavencio contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Bavencio

Recibirá Bavencio en un hospital o clínica, bajo la supervisión de un médico experimentado.

Cuánto Bavencio recibirá
La dosis recomendada de avelumab es de 800 mg cada 2 semanas. Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

Cómo recibirá Bavencio
Recibirá Bavencio en forma de perfusión (gotero) por vena (vía intravenosa) a lo largo de un periodo de 1 hora. Bavencio se añadirá antes del uso a una bolsa de perfusión que contendrá una solución de cloruro de sodio.

Antes de recibir Bavencio
Durante al menos los primeros 4 tratamientos, recibirá paracetamol y un antihistamínico antes de que se le administre Bavencio, para ayudar a prevenir posibles efectos adversos relacionados con la perfusión. Dependiendo de cómo responda su organismo al tratamiento, puede que su médico decida seguir dándole estos medicamentos antes de todos los tratamientos con Bavencio.

Si olvidó una dosis de Bavencio
Es muy importante que acuda a todas las citas para recibir Bavencio. Si olvidó una cita, pregunte a su médico cuándo programar la siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Bavencio
No interrumpa el tratamiento con Bavencio a menos que lo haya comentado con su médico. Interrumpir el tratamiento puede detener el efecto del medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos efectos adversos pueden aparecer semanas o meses después de la última dosis.

Bavencio actúa sobre el sistema inmunitario y puede causar inflamación en algunas partes del organismo (ver sección 2). La inflamación puede causar daños graves en el organismo y algunos trastornos inflamatorios pueden poner en peligro su vida y necesitar tratamiento o la suspensión de Bavencio.

Busque atención médica urgente si nota inflamación en cualquier parte de su cuerpo o si presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas, o si estos empeoran.

- Signos de reacciones asociadas a una perfusión como **falta de aliento o sibilancias (sonidos al respirar), escalofríos o temblor, erupción abultada o ronchas en la piel, rubor, tensión arterial baja** (mareo, fatiga, náuseas)**, fiebre, dolor de espalda** y **dolor abdominal**. Estas reacciones son muy frecuentes.

- Los signos de inflamación de las glándulas productoras de hormonas, que pueden afectar a su funcionamiento, pueden incluir **cansancio extremo, latido cardiaco rápido, aumento de la sudoración, cambios en el estado de ánimo o el comportamiento,** como irritabilidad u olvidos frecuentes, **sensación de frío, tensión arterial muy baja (**desmayos, mareo, fatiga, náuseas), **cambios de peso** o **dolor de cabeza**. Estas reacciones son muy frecuentes para la glándula tiroidea, frecuentes para las glándulas suprarrenales y poco frecuentes para la hipófisis.

- Los signos de una inflamación de los pulmones (neumonitis) pueden ser **dificultades para respirar** o **tos**. Estas reacciones son frecuentes.

- Entre los signos de inflamación del intestino (colitis) pueden encontrarse **diarrea** (heces blandas) o **más deposiciones de lo habitual**, **sangre en las heces o heces oscuras, alquitranadas y pegajosas** o **dolor intenso** o **sensibilidad a la palpación en la zona del estómago (abdomen)**. Estas reacciones son frecuentes.

- Entre los signos de problemas de hígado, incluida la inflamación del hígado (hepatitis), pueden encontrarse **coloración amarillenta de la piel** (ictericia) o de la **parte blanca de los ojos, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho de la zona del estómago** (abdomen)**, somnolencia, orina oscura** (color té)**, sufrir sangrados o moretones con más facilidad de lo normal, tener menos hambre de lo habitual, cansancio** o **anomalías en las pruebas de función hepática**. Estas reacciones son frecuentes.

- Los signos de inflamación del páncreas (pancreatitis) pueden incluir **dolor abdominal**, **náuseas** y **vómitos**. Estas reacciones son poco frecuentes.

- Los signos de inflamación del corazón (miocarditis) pueden incluir **dificultad para respirar, mareo** o **desmayos, fiebre, dolor** y **opresión en el pecho** o **síntomas similares a los de la gripe**. Estas reacciones son poco frecuentes.

- Los signos de diabetes de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética, pueden incluir **tener más hambre** o **sed de lo habitual, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso** y **sensación de cansancio** o **tener dificultad para pensar con claridad, aliento con olor dulce** o **afrutado, sentirse enfermo** o **estar enfermo, dolor de estómago** y **respiración profunda** o **rápida**. Estas reacciones son poco frecuentes.

- Los signos de inflamación del riñón pueden incluir **anomalías en las pruebas de función renal, orinar menos de lo habitual, sangre en la orina** o **hinchazón de los tobillos**. Estas reacciones son poco frecuentes.

- Los signos de inflamación de los músculos (miositis) pueden incluir **dolor** o **debilidad muscular**. Estas reacciones son poco frecuentes.

- Signos de inflamación asociados a **una acumulación de células inflamatorias** en diversos órganos y tejidos, con mayor frecuencia en los pulmones (sarcoidosis). Estas reacciones son poco frecuentes.

No intente tratarlos por su cuenta con otros medicamentos.

Otros efectos adversos

Es posible que algunos efectos adversos no produzcan síntomas y solo puedan descubrirse mediante análisis de sangre.

En los ensayos clínicos con avelumab solo, se han notificado los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Número de glóbulos rojos bajo
- Náuseas, heces sueltas, estreñimiento, vómitos
- Dolor abdominal, dolor de espalda, dolor articular
- Tos, dificultad para respirar
- Sensación de cansancio o debilidad
- Fiebre
- Hinchazón de los brazos, los pies o las piernas
- Pérdida de peso, menor sensación de hambre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Disminución del número de un tipo de glóbulos blancos (linfocitos)
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Aumentos de la tensión arterial
- Nivel bajo de sodio
- Dolor de cabeza, mareo
- Sensación de frío
- Boca seca
- Enzimas hepáticas en la sangre elevadas
- Enzimas pancreáticas elevadas en sangre
- Erupción, picor
- Dolor muscular
- Enfermedad similar a la gripe (incluye sensación de fiebre y dolores musculares)
- Entumecimiento, hormigueo, debilidad, sensación de ardor en los brazos o las piernas

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Enrojecimiento de la piel
- Oclusión intestinal
- Manchas rojas, pruriginosas y escamosas en la piel, piel seca
- Disminución de la tensión arterial
- Enzimas musculares en la sangre elevadas
- Aumento del número de un tipo de glóbulos blancos (eosinófilos)
- Inflamación de las articulaciones (artritis reumatoide)
- Miastenia gravis, síndrome miasténico, una enfermedad que puede causar debilidad muscular

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- Inflamación de la vejiga. Los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

En los ensayos clínicos con avelumab en combinación con axitinib se han notificado los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Heces sueltas, náuseas, estreñimiento, vómitos
- Aumento de la tensión arterial
- Sensación de cansancio o debilidad
- Ronquera, tos, dificultad para respirar
- Menor sensación de hambre, pérdida de peso
- Dolor de cabeza, mareo
- Dolor en las articulaciones, dolor de espalda, dolor en el abdomen, dolor muscular
- Enzimas hepáticas en la sangre elevadas
- Sensación de frío
- Erupción, picor
- Fiebre

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Manchas rojas, pruriginosas y escamosas en la piel, erupción similar al acné
- Hinchazón de los brazos, los pies o las piernas
- Boca seca
- Enzimas pancreáticas elevadas en sangre
- Disminución de la función renal
- Disminución del número de glóbulos rojos
- Disminución de la tensión arterial
- Elevación de la glucosa en la sangre
- Enfermedad similar a la gripe (incluye sensación de fiebre y dolores musculares)
- Enzimas musculares en la sangre elevadas
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Entumecimiento, hormigueo, debilidad, sensación de ardor en los brazos o las piernas
- Enrojecimiento de la piel

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución del número de un tipo de glóbulos blancos (linfocitos)
- Aumento del número de un tipo de glóbulos blancos (eosinófilos)
- Oclusión intestinal
- Miastenia gravis, síndrome miasténico, una enfermedad que puede causar debilidad muscular

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bavencio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No guardar ninguna porción no utilizada del concentrado o de la solución para perfusión diluida para reutilizarlas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bavencio

El principio activo es avelumab.

Un vial de 10 ml contiene 200 mg de avelumab. Cada ml de concentrado contiene 20 mg de avelumab.

Los demás componentes son: manitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Bavencio tiene un bajo contenido de sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase
Bavencio es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) transparente de incoloro a ligeramente amarillo.

El tamaño de envase es de 1 vial de vidrio por caja.

Titular de la autorización de comercialización
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Merck Serono S.p.A.
Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 - Modugno (BA)
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de manipulación

Preparación y administración

Se debe utilizar una técnica aséptica para la preparación de la solución para perfusión.

- El vial se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas y cambios de color. Bavencio es una solución transparente de incolora a ligeramente amarilla. Si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas, se debe desechar el vial.
- Se debe utilizar una bolsa de perfusión de tamaño adecuado (preferiblemente 250 ml) que contenga cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45%). Se debe extraer el volumen necesario de Bavencio del (de los) vial(es) y transferirlo a la bolsa de perfusión. Todo vial parcialmente utilizado o vacío se debe desechar.
- La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente la bolsa con el fin de evitar la formación de espuma o un excesivo cizallamiento de la solución.
- Se debe inspeccionar la solución para garantizar que sea transparente, incolora y sin partículas visibles. La solución diluida debe utilizarse inmediatamente una vez preparada.
- No administre de forma conjunta otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa. Administre la perfusión utilizando un filtro integrado o accesorio de 0,2 micras estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas.

Tras la administración de Bavencio, la vía debe lavarse con cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o cloruro de sodio de 4,5 mg/ml (0,45%).

No congelar ni agitar la solución diluida. Si se refrigera, antes de usarla se debe dejar que la solución diluida en las bolsas intravenosas alcance la temperatura ambiente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.