

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **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.

El 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 270 y 330 mOsm/kg.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

La dosis recomendada de Bavencio es de 10 mg/kg de peso corporal, 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. Los pacientes con progresión radiológica de la enfermedad, no asociada a un deterioro clínico significativo definido como 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, pueden proseguir el tratamiento.

#### 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**

<b>Reacción adversa relacionada con el tratamiento</b>	<b>Gravedad*</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
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	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
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

<b>Reacción adversa relacionada con el tratamiento</b>	<b>Gravedad*</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
Otras reacciones adversas de origen inmunitario (incluidas miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, síndrome de Guillain-Barré)	En cualquiera de las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos o síntomas clínicos de grado 2 o grado 3 de reacciones adversas de origen inmunitario no descritas previamente.</li> </ul>	Aplazar hasta la recuperación de las reacciones adversas a grado 0-1
	En cualquiera de las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción adversa potencialmente mortal o de grado 4 (excluidas endocrinopatías controladas con tratamiento hormonal sustitutivo)</li> <li>• Reacción adversa de origen inmunitario recurrente de grado 3</li> <li>• Necesidad de 10 mg al día o más de prednisona o equivalente durante más de 12 semanas</li> <li>• Reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o grado 3 persistentes, de duración igual o superior a 12 semanas</li> </ul>	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)

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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.

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

Bavencio tiene que diluirse con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o una solución inyectable de 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**

#### 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 ensayos clínicos, el 98,6% (433/439) de los pacientes con reacciones asociadas a una perfusión tuvieron una primera reacción asociada a una perfusión durante las primeras 4 perfusiones, de las que el 2,7% (12/439) fueron de grado  $\geq 3$ . En el 1,4% (6/439) restante de los pacientes, las reacciones asociadas a una perfusión aparecieron después de las primeras 4 perfusiones y todas 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.

#### 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 ésta. Las presuntas neumonitis se deben confirmar mediante pruebas de imagen radiológicas.

En caso de acontecimientos de grado  $\geq 2$ , 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 ésta.

En caso de acontecimientos de grado  $\geq 2$ , 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 ésta. En caso de acontecimientos de grado  $\geq 2$ , 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).

#### 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  $\geq 3$ , 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*

El 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 antihiper glucémicos a los pacientes con hiperglucemia de grado  $\geq 3$ . 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  $\geq 2$ , 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  $\leq$  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: miocarditis incluidos casos mortales, miositis, hipopituitarismo, uveítis 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).

#### 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.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **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 del avelumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

Aunque no se han realizado estudios para evaluar el efecto del 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 con las que más frecuentemente se asocia 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).

La seguridad del avelumab se ha evaluado en 1.738 pacientes con tumores sólidos, incluido el CCM metastásico, que recibieron 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas en los ensayos clínicos. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes con avelumab fueron fatiga (32,4%), náuseas (25,1%), diarrea (18,9%), disminución del apetito (18,4%), estreñimiento (18,4%), reacciones asociadas a una perfusión (17,1%), pérdida de peso (16,6%) y vómitos (16,2%).



Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron anemia (6,0%), disnea (3,9%) y dolor abdominal (3,0%). Las reacciones adversas graves fueron reacciones adversas de origen inmunitario y reacciones asociadas a una perfusión (ver sección 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas notificadas para 88 pacientes con CCM metastásico tratados con avelumab en dosis de 10 mg/kg y las reacciones adversas notificadas para 1.650 pacientes en un ensayo fase I con otros tumores sólidos.

Estas reacciones se presentan por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  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 el ensayo clínico EMR100070-003 y reacciones adversas en un ensayo fase I (EMR100070-001) con otros tumores sólidos**

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas medicamentosas</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Limfopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, eosinofilia <sup>§</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica por hipersensibilidad, hipersensibilidad de tipo 1
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes	Hipotiroidismo*
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia adrenocortical aguda*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Poco frecuentes	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus de tipo 1*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea, mareo, neuropatía periférica
Poco frecuentes	Síndrome de Guillain-Barré*
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes	Uveítis*
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raros	Miocarditis*
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión, hipotensión
Poco frecuentes	Rubefacción
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Tos, disnea
Frecuentes	Neumonitis*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
Frecuentes	Boca seca
Poco frecuentes	Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, íleo
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Hepatitis autoinmune*, fallo hepático agudo*, insuficiencia hepática*, hepatitis*

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas medicamentosas</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción*, prurito*, erupción maculopapular*, piel seca
Poco frecuentes	Erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, psoriasis*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*, eccema, dermatitis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Dolor de espalda, artralgias
Frecuentes	Mialgia
Poco frecuentes	Miositis*
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Nefritis tubulointersticial*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, edema periférico
Frecuentes	Astenia, escalofríos, síndrome pseudogripal
Poco frecuentes	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Peso disminuido
Frecuentes	Gamma-glutamil transferasa elevada, fosfatasa alcalina sanguínea elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, creatinina sanguínea elevada
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada*, aspartato aminotransferasa (AST) elevada*, creatina fosfoquinasa sanguínea elevada*, transaminasas elevada*
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Muy frecuentes	Reacción asociada a una perfusión

\* Reacción adversa de origen inmunitario según la revisión médica

§ 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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos relativos a las siguientes reacciones adversas de origen inmunitario se basan en 1.650 pacientes del ensayo fase I EMR100070-001 con otros tumores sólidos y en 88 pacientes del ensayo EMR100070-003 que recibieron avelumab (ver sección 5.1).

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

#### Neumonitis de origen inmunitario

A lo largo de los ensayos clínicos, el 1,2% (21/1.738) de los pacientes desarrollaron neumonitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 1 paciente (0,1%) con desenlace mortal, 1 paciente (0,1%) con neumonitis de origen inmunitario de grado 4 y 5 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: 3 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 7 semanas (intervalo: 4 días a más de 4 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,3% de los pacientes (6/1.738) a causa de una neumonitis de origen inmunitario. Los 21 pacientes con neumonitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 17 de los 21 pacientes (81%) recibieron corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 8 días (intervalo: 1 día a 2,3 meses). La neumonitis de origen inmunitario estaba resuelta en 12 de los 21 pacientes (57%) en el momento del corte de los datos.

#### Hepatitis de origen inmunitario

A lo largo de los ensayos clínicos, el 0,9% (16/1.738) de los pacientes desarrollaron hepatitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 2 pacientes (0,1%) con desenlace mortal y 11 (0,6%) con hepatitis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la hepatitis de origen inmunitario fue de 3,2 meses (intervalo: 1 semana a 15 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: 1 día a más de 7,4 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,5% de los pacientes (9/1.738) a causa de una hepatitis de origen inmunitario. Los 16 pacientes con hepatitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 15 de los 16 (94%) recibieron corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 14 días (intervalo: 1 día a 2,5 meses). La hepatitis de origen inmunitario estaba resuelta en 9 de los 16 pacientes (56%) en el momento del corte de los datos.

#### Colitis de origen inmunitario

A lo largo de los ensayos clínicos, el 1,5% de los pacientes (26/1.738) desarrolló colitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 7 (0,4%) con colitis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la colitis de origen inmunitario fue de 2,1 meses (intervalo: 2 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 6 semanas (intervalo: 1 día a más de 14 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,5% de los pacientes (9/1.738) a causa de una colitis de origen inmunitario. Los 26 pacientes con colitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 15 de los 26 (58%) recibieron corticosteroides en dosis altas durante una mediana de 19 días (intervalo: 1 día a 2,3 meses). La colitis de origen inmunitario estaba resuelta en 18 (70%) de los 26 pacientes en el momento del corte de los datos.

#### Endocrinopatías de origen inmunitario

##### *Trastornos tiroideos*

A lo largo de los ensayos clínicos, el 6% de los pacientes (98/1.738) presentó trastornos tiroideos de origen inmunitario, con 90 pacientes (5%) con hipotiroidismo, 7 (0,4%) con hipertiroidismo y 4 (0,2%) con tiroiditis. De estos pacientes, hubo 3 (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: 2 semanas a 13 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: 1 día a más de 26 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,1 de los pacientes % (2/1.738) a causa de trastornos tiroideos de origen inmunitario. Los trastornos tiroideos se habían resuelto en 7 (7%) de los 98 pacientes en el momento del corte de los datos.

##### *Insuficiencia suprarrenal*

A lo largo de los ensayos clínicos, el 0,5% de los pacientes (8/1.738) desarrolló insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 1 (0,1%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario fue de 2,5 meses (intervalo: 1 día a 8 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: 2 días a más de 6 meses).

El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,1% de los pacientes (2/1.738) a causa de una insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario. Los 8 pacientes con insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 4 (50%) de ellos recibieron corticosteroides sistémicos a dosis altas ( $\geq 40$  mg de prednisona o equivalente), seguidos de una pauta de disminución progresiva de la dosis durante una mediana de 1 día (intervalo: 1 día a 24 días). La insuficiencia suprarrenal se había resuelto en 1 paciente tratado con corticoides en el momento del corte de los datos.

### *Diabetes mellitus de tipo 1*

Se produjo diabetes mellitus de tipo 1 sin etiología alternativa en el 0,1% de los pacientes (2/1.738), incluidas dos reacciones de grado 3 que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento con avelumab.

### *Nefritis y disfunción renal de origen inmunitario*

Se produjo nefritis de origen inmunitario en el 0,1% de los pacientes (1/1.738) tratados con avelumab, que llevó a la suspensión permanente del tratamiento con avelumab.

### *Inmunogenicidad*

De los 1.738 pacientes tratados con avelumab en dosis de 10 mg/kg en forma de perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1.627 fueron evaluables para la búsqueda de anticuerpos contra el fármaco (ACF) surgidos durante el tratamiento y 96 (5,9%) presentaron un resultado positivo. En los pacientes positivos para ACF, puede existir un riesgo aumentado de reacciones asociadas a una perfusión (alrededor de un 40% y un 25% en los pacientes que presentaron alguna vez un resultado positivo para ACF y en los pacientes que nunca presentaron un resultado positivo para ACF, respectivamente). De acuerdo con los datos disponibles, incluida la baja incidencia de inmunogenicidad, la repercusión de los ACF sobre la farmacocinética, la eficacia y la seguridad es incierta, mientras que 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: otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC31.

#### 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<sup>+</sup> 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 (CCDA).

## Eficacia clínica y seguridad

### *Carcinoma de células de Merkel (ensayo EMR100070-003)*

La eficacia y seguridad de avelumab se investigó en el ensayo EMR100070-003, con dos partes. La Parte A fue un ensayo multicéntrico de un solo grupo realizado en pacientes con CCM metastásico confirmado mediante histología, cuya enfermedad había progresado durante o después de la administración de quimioterapia para 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 Criterios de Valoración (CIRCV), utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: RECIST*) v1.1.

En la Parte A, la variable principal de valoración de la eficacia fue la mejor respuesta global confirmada; las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la duración de la respuesta (DR) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

En la Parte A, se realizó una actualización del análisis de eficacia en los 88 pacientes tras un seguimiento mínimo de 24 meses. Los pacientes recibieron una mediana de 7 dosis de avelumab (intervalo: 1 dosis a 72 dosis) y la mediana de la duración del tratamiento fue de 17 semanas (intervalo: 2 a 158 semanas).

De los 88 pacientes, 65 (74%) eran hombres, la mediana de la edad era de 73 años (intervalo: 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 3 se resumen las variables de eficacia en los pacientes tratados con avelumab a la dosis recomendada del ensayo EMR100070-003, Parte A, actualizadas con un seguimiento mínimo de 24 meses.

**Tabla 3: Respuesta a avelumab en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas en los pacientes con CCM metastásico del ensayo EMR100070-003 (Parte A)\***

<b>Variables de eficacia (Parte A) (según RECIST v1.1, CIRCV)</b>	<b>Resultados (N=88)</b>
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</b> Tasa de respuesta, RC+RP** n (%) (IC del 95%)	29 (33,0%) (23,3, 43,8)
<b>Mejor respuesta global (MRG) confirmada</b> Respuesta completa (RC)** n (%) Respuesta parcial (RP)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a</sup></b> Mediana, meses (IC del 95%) Mínima, máxima (meses) ≥ 6 meses mediante K-M (IC del 95%) ≥ 12 meses mediante K-M (IC del 95%) ≥ 24 meses mediante K-M (IC del 95%)	NA (18, no estimable) 2,8, 31,8+ 93% (75, 98) 71% (51, 85) 67% (46, 81)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)</b> Mediana de la SLP, meses (IC del 95%) Tasa de SLP a los 6 meses por K-M (IC del 95%) Tasa de SLP a los 12 meses por K-M (IC del 95%) Tasa de SLP a los 24 meses por K-M (IC del 95%)	2,7 (1,4, 6,9) 40% (29, 50) 29% (19, 39) 26% (16, 36)

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 los Criterios de Valoración); K-M: Kaplan-Meier; NA: no alcanzada; + denota un valor censurado

\* Datos de eficacia actualizados con un seguimiento mínimo de 24 meses (fecha de corte: 26 de septiembre de 2017)

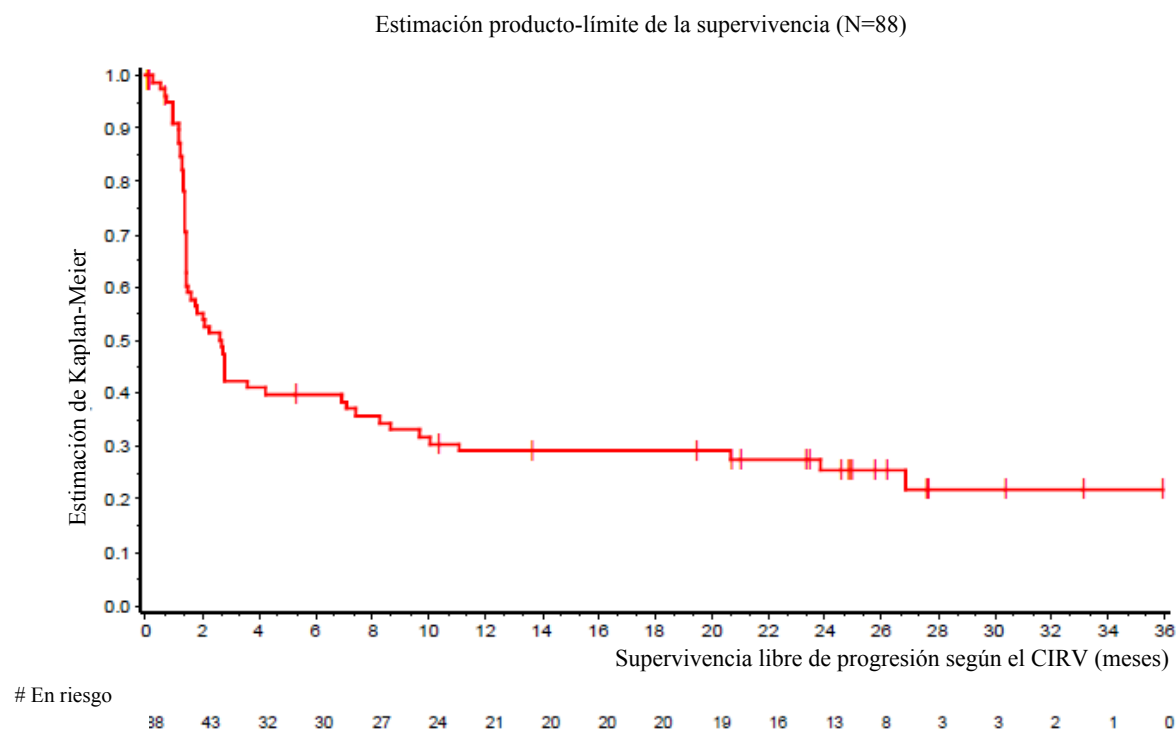
\*\* La RC o la RP se confirmó en una evaluación posterior del tumor

<sup>a</sup> 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: 6 semanas a 36 semanas) después de la primera dosis de avelumab. Veintidós 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 presenta la curva de Kaplan-Meier actualizada de la SLP de los 88 pacientes (Parte A) con CCM metastásico.

**Figura 1: Estimaciones de Kaplan-Meier actualizadas de la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST v1.1, CIRCV (Parte A, seguimiento mínimo de 24 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 4 se resumen 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 4: 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)**

	<b>Avelumab TRO (IC del 95%)</b>
<b>Expresión de PD-L1 en el corte del 1%</b>	N=74 <sup>a</sup>
Positivos (n=58)	36,2% (24,0, 49,9)
Negativos (n=16)	18,8% (4,0, 45,6)
<b>Expresión de PD-L1 en el corte del 5%</b>	N=74 <sup>a</sup>
Positivos (n=19)	57,9% (33,5, 79,7)
Negativos (n=55)	23,6% (13,2, 37,0)
<b>Estado del tumor con respecto al PCM-IHQ</b>	N=77 <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup> Basado en los datos de los pacientes evaluables para PD-L1

<sup>b</sup> Basado en los datos de los pacientes evaluables para el PCM mediante inmunohistoquímica (IHQ)

No se ha establecido la utilidad clínica del PD-L1 como biomarcador predictivo en el CCM.

En la Parte B, la variable principal 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 preliminar predefinido para la Parte B se incluyó a 39 pacientes que recibieron al menos una dosis de avelumab y a 29 pacientes con un seguimiento mínimo de 13 semanas en el momento del corte de los datos (fecha de corte: 24 de marzo de 2017).

De los 39 pacientes, 30 (77%) eran varones, la mediana de la edad era de 75 años (intervalo: 47 a 88 años), 33 (85%) eran caucásicos y 31 (79%) y 8 (21%) tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. Las variables de eficacia se basaron en 29 pacientes con 13 semanas de seguimiento. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 62,1% (IC del 95%: 42,3, 79,3), con una respuesta completa notificada en 4 (14%) pacientes y una respuesta parcial en 14 (48%). La mediana de la duración de la respuesta no fue estimable (IC del 95%: 4 meses, no estimable), con una duración mínima de 1,2 meses a una duración máxima de 8,3 meses. El análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) se basó en 39 pacientes que recibieron al menos una dosis de avelumab, con una mediana de la SLP de 9,1 meses (IC del 95%: 1,9, no estimable) y una tasa de SLP a los 3 meses estimada por Kaplan-Meier del 67% (IC del 95%: 48, 80).

Se realizó un análisis preliminar posterior para la Parte B con 74 pacientes que recibieron al menos una dosis de avelumab y 39 pacientes con un seguimiento de al menos 6 meses en el momento del corte de los datos (fecha de corte: 26 de septiembre de 2017). De los 74 pacientes, 51 (69%) eran varones, la mediana de la edad era de 74 años (intervalo: 47 a 89 años), 49 (66%) eran caucásicos y 51 (69%) y 23 (31%) tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente.

En la Tabla 5 se resume el análisis preliminar posterior de las variables de eficacia, incluida una estimación por Kaplan-Meier de las tasas de DR y SLP a los 6 meses, en los pacientes tratados con avelumab a la dosis recomendada en el ensayo EMR100070-003, Parte B.

**Tabla 5: Análisis preliminar posterior 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)\***

<b>Variables de eficacia (Parte B) (según RECIST v1.1, CIRCv)</b>	<b>Resultados</b>
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</b>	(N=39)
Tasa de respuesta, RC+RP** n (%) (IC del 95%)	20 (51,3%) (34,8, 67,6)
<b>Mejor respuesta global (MRG) confirmada</b>	(N=39)
Respuesta completa (RC)** n (%)	7 (17,9%)
Respuesta parcial (RP)** n (%)	13 (33,3%)
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a</sup></b>	(N=39)
Mediana, meses (IC del 95%)	11,3 (5,6, no estimable)
Mínima, máxima (meses)	1,2, 13,8
≥ 3 meses mediante K-M (IC del 95%)	84% (59, 95)
≥ 6 meses mediante K-M (IC del 95%)	73% (46, 88)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)</b>	(N=74)
Mediana de la SLP, meses (IC del 95%)	4,2 (2,9, 12,7)
Tasa de SLP a los 3 meses por K-M (IC del 95%)	61% (48, 73)
Tasa de SLP a los 6 meses por K-M (IC del 95%)	46% (32, 59)

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 los Criterios de Valoración); K-M: Kaplan-Meier

\* Los datos de eficacia (fecha de corte: 26 de septiembre de 2017) corresponden a 39 pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses para los análisis de la TRO, la MRG y la DR y a los 74 pacientes incluidos en el análisis de la SLP

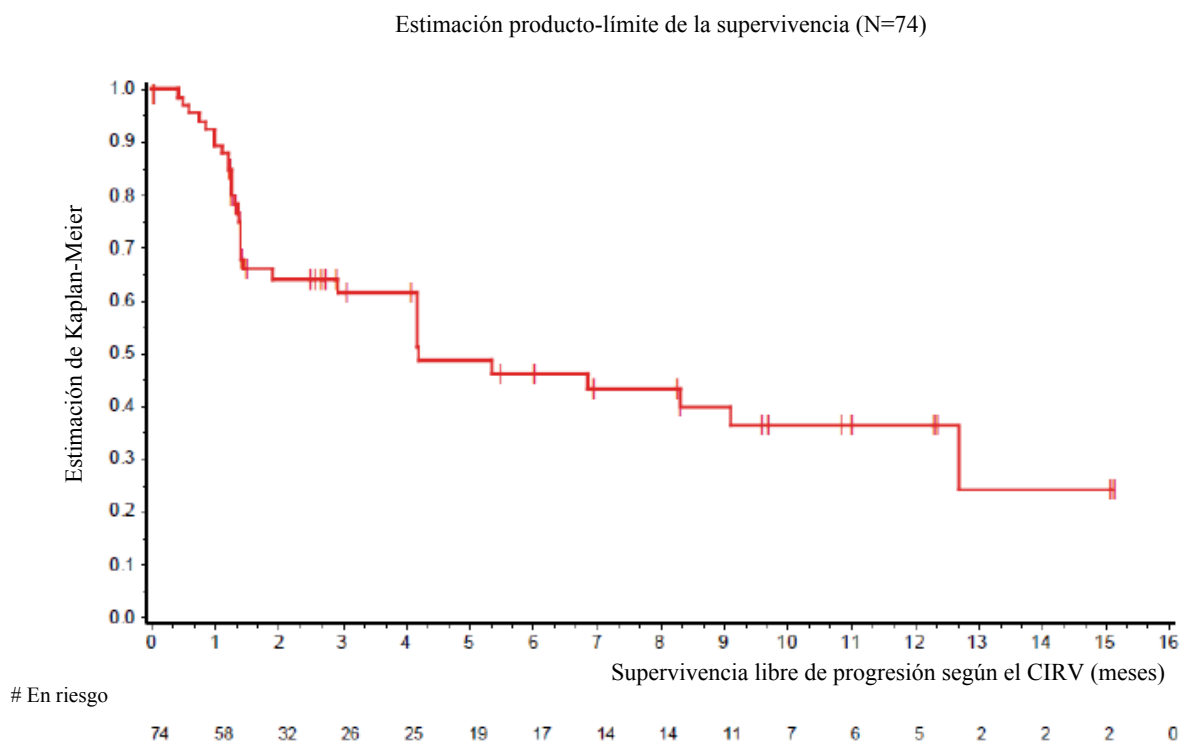
\*\* La RC o la RP se confirmó en una evaluación posterior del tumor

<sup>a</sup> Basada en el número de pacientes con respuesta confirmada (RC o RP)



En la Figura 2 se presenta la curva de Kaplan-Meier de la SLP derivada del análisis preliminar posterior de los 74 pacientes incluidos en la Parte B que recibieron al menos una dosis de avelumab antes del corte de los datos.

**Figura 2: Estimaciones de Kaplan-Meier actualizadas de la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST v1.1, CIRCV (Parte B, N=74)\***



\* Los datos actualizados de la supervivencia libre de progresión corresponden a los 74 pacientes incluidos en la Parte B que recibieron al menos una dosis de avelumab.

### Población pediátrica

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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $t_{1/2}$ ) a 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.

### 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  $\geq$  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  $\leq$  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  $\leq$  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).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos 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  $\geq$  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  
Ácido acético glacial  
Polisorbato 20  
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

2 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 durante 24 horas a 20 °C a 25 °C y luz ambiental. 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 una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o una solución inyectable de 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 una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o una solución inyectable de 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(S) 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

**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 <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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 (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los

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 (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El 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 Titular de la Autorización de Comercialización (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 y proporcionar información sobre los signos y síntomas de ciertos riesgos importantes identificados para el avelumab, incluidos la neumonitis, la hepatitis, la colitis, los trastornos tiroideos, la insuficiencia suprarrenal, la diabetes mellitus de tipo 1, la nefritis y la disfunción renal, la miocarditis, la miositis, el hipopituitarismo, la uveítis, el síndrome de Guillain-Barré, todos ellos de origen inmunitario, y las reacciones asociadas a una perfusión y cómo controlarlos.

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 del siguiente material informativo:

- Folleto para el profesional sanitario/de preguntas frecuentes
- Folleto de información para el paciente
- Tarjeta de información para el paciente

**El material informativo para el médico** debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- El folleto para el profesional sanitario

**El Folleto para el profesional sanitario/de preguntas frecuentes** contendrá los siguientes elementos clave:

- Información relevante (p. ej., seriedad, gravedad, frecuencia, momento de inicio, reversibilidad según corresponda) de los siguientes problemas de seguridad asociados al uso de Bavencio:
  - Neumonitis de origen inmunitario
  - Hepatitis de origen inmunitario
  - Colitis de origen inmunitario
  - Endocrinopatías de origen inmunitario (diabetes mellitus, trastornos tiroideos, insuficiencia suprarrenal)
  - Nefritis y disfunción renal de origen inmunitario
  - Otras reacciones adversas de origen inmunitario, incluidas miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis y síndrome de Guillain-Barré
  - Reacciones asociadas a una perfusión
- Descripción de los signos y síntomas de las reacciones adversas asociadas a una perfusión.
- Información detallada sobre como minimizar los problemas de seguridad mediante una adecuada monitorización y el control de los mismos.
- Recordatorio de distribuir el folleto para el paciente con la tarjeta de información para el paciente a todos los pacientes que reciban tratamiento con Bavencio y de aconsejarles que lleven consigo la tarjeta de información para el paciente en todo momento y la muestren a todo profesional sanitario que pueda tratarles.
- Recordatorio de informar a los pacientes/cuidadores sobre los síntomas de las reacciones adversas de origen inmunitario y de la necesidad de notificárselas inmediatamente al médico.

**El material informativo para el paciente** debe contener:

- El prospecto
- El folleto de información para el paciente
- La tarjeta de información para el paciente

**El folleto de información para el paciente** contendrá los siguientes mensajes clave:

- Breve introducción a la herramienta y su propósito
- Breve introducción al tratamiento con Bavencio



- Recomendación de consultar el prospecto
- Información de que el avelumab puede causar efectos adversos serios durante o después del tratamiento, que deben ser tratados inmediatamente, y mensaje de advertencia sobre la importancia de conocer sus signos y síntomas reciba tratamiento con avelumab
- Recordatorio de la importancia de consultar a su médico antes de cualquier cambio de tratamiento o en caso de efectos adversos

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

- Breve introducción al avelumab (indicaciones y propósito de esta herramienta)
- Descripción de los principales signos y síntomas de los siguientes problemas de seguridad y recordatorio de la importancia de informar al médico responsable del tratamiento de la aparición, persistencia o empeoramiento de estos síntomas:
  - Neumonitis de origen inmunitario
  - Hepatitis de origen inmunitario
  - Colitis de origen inmunitario
  - Endocrinopatías de origen inmunitario (diabetes mellitus, trastornos tiroideos, insuficiencia suprarrenal)
  - Nefritis y disfunción renal de origen inmunitario
  - Otras reacciones adversas de origen inmunitario, incluidas miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis y síndrome de Guillain-Barré
  - Reacciones asociadas a una perfusión
- 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 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.

#### **E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Description</b>	<b>Fecha límite</b>
Para confirmar la eficacia en los pacientes no tratados con quimioterapia con anterioridad, el TAC deberá remitir los resultados finales del ensayo EMR100070-003 - Parte B.	30 de enero de 2020

**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(S) ACTIVO(S)**

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(S) 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(S) 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(S) 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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**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.

Bavencio se utiliza para tratar a adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM), **un tipo raro de cáncer de piel**, cuando este es metastásico (se ha diseminado a otras partes del organismo).

El PD-L1 se encuentra en la superficie de las células del CCM y ayuda a proteger a las células tumorales 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.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bavencio

##### No use Bavencio

si es alérgico al 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);
- inflamación de sus intestinos (colitis), diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas) o más deposiciones de lo habitual;
- 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, incluida la presencia de ácido en la sangre a causa de la diabetes (cetoacidosis diabética);
- problemas con sus riñones;
- inflamación de sus músculos (miositis);
- inflamación de su corazón (miocarditis).

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.

### **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 cantidad que recibirá de Bavencio se basará en su peso corporal. La dosis recomendada es de 10 mg de avelumab por kilogramo de su peso corporal.

Antes del uso y dependiendo de la dosis, se añadirá la cantidad apropiada de Bavencio a una bolsa de perfusión que contendrá una solución de cloruro de sodio. Puede ser necesario más de un vial de Bavencio para obtener la dosis requerida.

### **Cómo recibirá Bavencio**

Recibirá Bavencio en forma de perfusión (gotero) por vena (vía intravenosa) a lo largo de un periodo de 1 hora, cada 2 semanas. Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

### **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 una inflamación de los pulmones (neumonitis) pueden ser **dificultades para respirar o tos**. Estas reacciones son frecuentes.
- Entre los signos de 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 poco frecuentes.
- Entre los signos de inflamación del intestino (colitis) pueden encontrarse **diarrea** (heces sueltas) o **más deposiciones de lo habitual, sangre en las heces o heces oscuras, alquitranosas o pegajosas o dolor intenso o sensibilidad a la palpación en la zona del estómago (abdomen)**. Estas reacciones son poco frecuentes.
- Los signos de inflamación de las glándulas productoras de hormonas (la glándula tiroidea, las glándulas suprarrenales y la hipófisis) pueden incluir **cansancio extremo, latido cardíaco 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 poco frecuentes.
- Los signos de diabetes de tipo 1 pueden incluir **tener más hambre o sed de lo habitual, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso y sensación de cansancio**. 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.
- 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 raras.

**No intente tratarlos por su cuenta con otros medicamentos.**

### **Otros efectos adversos**

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

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

- Número de glóbulos rojos bajos
- Náuseas, heces sueltas, estreñimiento, vómitos
- Dolor abdominal, dolor de espalda, dolor articular
- Sensación de cansancio o debilidad
- Fiebre

- Hinchazón de los brazos, los pies o las piernas
- Pérdida de peso, menor sensación de hambre

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

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

- Número de glóbulos blancos bajos
- Glándula tiroides hipoactiva
- Aumentos o disminuciones de la tensión arterial
- Sensación de frío
- Boca seca
- Erupción, picor

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

- Número de plaquetas en la sangre bajos
- Glándula tiroides hiperactiva
- Enrojecimiento de la piel
- Dolor abdominal
- Manchas rojas, pruriginosas y escamosas en la piel
- Sepsis
- Disminución de la secreción de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales
- Hipófisis hipoactiva
- Inflamación ocular
- Enzimas hepáticas en la sangre elevadas
- Diabetes de tipo 1
- Síndrome de Guillain-Barré (un trastorno del sistema inmunitario que causa inflamación de los nervios y puede producir dolor, entumecimiento, debilidad muscular y dificultad para caminar)

**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: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

### **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 una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o una solución inyectable de 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 una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) o una solución inyectable de 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.