

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

---

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 mg/mL**  
AVELUMAB

**1. Composición Cualitativa y Cuantitativa:**

Cada vial de BAVENCIO concentrado para solución para perfusión contiene:

Avelumab..... 200.0 mg

Excipientes=(De acuerdo a fórmula aprobada en el registro sanitario)

**2. Grupo Terapéutico**

Otros agentes antineoplásicos / anticuerpos monoclonales.

**3. Indicaciones**

Bavencio está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC). La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

**4. Dosis y administración**

4.1. Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

4.2. Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio es 10 mg/Kg de peso corporal administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad

4.3. Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describen en la sección 6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

**Tabla 1: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio**

<b>Reacción adversa relacionada con el tratamiento</b>	<b>Gravedad*</b>	<b>Modificación al tratamiento</b>
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente.
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba.</li> </ul>	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal)</li> <li>Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune</li> <li>Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas</li> </ul>	Discontinuar permanentemente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o mas</li> </ul>	

\*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

#### 4.4. Poblaciones especiales

##### **Personas de edad avanzada**

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

##### **Insuficiencia renal**

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 12).

**No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en los pacientes con insuficiencia renal grave.**

##### **Insuficiencia hepática**

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 12).

**No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.**

#### 4.5. Administración

Bavencio se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

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

#### **5. Contraindicaciones**

Ninguna.

#### **6. Advertencias y precauciones**

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

---

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

*Neumonitis inmunitaria*

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab. **Se ha notificado un caso mortal entre los pacientes que recibieron avelumab**

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado  $\geq 3$  o Grado 2 recurrente (ver sección 4).

*Hepatitis inmunitaria*

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab. **Se han notificado dos casos mortales entre los pacientes que recibieron avelumab**

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado  $\geq 3$  (ver sección 4).

*Colitis inmunitaria*

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

---

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3 (ver sección 4).

*Endocrinopatías inmunitarias*

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado  $\geq 3$  (ver sección 4).

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado  $\geq 3$  seguido de una reducción gradual hasta que una dosis menor o igual a 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado  $\geq 3$  (ver sección 4).

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado  $\geq 3$ . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado  $\leq 1$ , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4 (ver sección 7).

**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.**

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado  $\geq 3$ , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente (ver sección 4).

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

## 7. Reacciones adversas

La seguridad de avelumab ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88)

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

**Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.**

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>		
Anemia	15	10
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
<b>Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
<b>Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>		
Tos	18	0
<b>Reacciones de la piel y tejido subcutáneo</b>		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

Eritema	14	0
Prurito	10	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	13	6

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos EMR100070-001 y EMR10070-003. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

*Desordenes Endocrinos:* Hipotiroidismo\*, insuficiencia adrenal\*, hipertiroidismo\*, tiroiditis\*, tiroiditis autoinmune\*, insuficiencia aguda adrenocortical\*, hipotiroidismo autoinmune\*, hipopituitarismo\*.

*Desordenes de la vista:* Uveítis\*.

*Desordenes Gastrointestinales:* Colitis\*, colitis autoinmune\*, enterocolitis\*

*Desordenes generales y de condiciones del sitio de administración:* Resfriado, Pirexia

*Desordenes Hepatobiliares:* Hepatitis autoinmune\*, insuficiencia Hepática aguda\*, Insuficiencia Hepática\*, Hepatitis\*.

*Desordenes del sistema inmune:* Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

*Análisis:* Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)\*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)\*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea\*, aumento de transaminasa\*.

*Desordenes del metabolismo y nutrición:* Diabetes Mellitus\*, diabetes mellitus tipo 1\*.

*Desordenes del tejido conectivo y musculo-esquelético:* Miositis\*.

*Desordenes del sistema nervioso:* Síndrome de Guillain Barre\*.

*Desordenes renales y urinarios:* Nefritis tubulointerstitial\*.

*Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales:* Disnea, Neumonitis\*.

*Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos:* Erupción maculopapular\*, erupción pruriginosa\*, eritema\*, erupción generalizada\*, erupción eritematosa\*, erupción macular\*, erupción papular\*, dermatitis exfoliativa\*, eritema multiforme\*, penfigoide\*, prurito generalizado\*.

\*Reacción adversa inmunitaria basada en la revisión médica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

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

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%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

---

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

### **8. Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones con avelumab en humanos.

Avelumab es metabolizado principalmente a través de rutas catabólicas. Por lo tanto, no se espera que avelumab tenga interacciones medicamentosas con otros medicamentos.

### **9. Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### Embarazo

Basado en su mecanismo de acción, avelumab podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunitarios o alterar la respuesta inmune normal.

No hay datos humanos que describan el riesgo de toxicidad embrio-fetal disponibles. No se han realizado estudios de reproducción animal con avelumab para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal.

En los modelos animales, la vía de señalización PD-1/PD-L1 es importante en el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de la tolerancia inmune materna al tejido fetal.

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG1 humanas atraviesan la placenta. Por lo tanto, avelumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

El bloqueo de la señalización PD-L1 se ha demostrado en los modelos de embarazos en murinos para interrumpir la tolerancia al feto y para dar un lugar a un aumento en la pérdida fetal. Por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar avelumab durante el embarazo incluyen aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras reciben avelumab y deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con avelumab y por lo menos 1 mes después de la última dosis de avelumab.

#### Lactancia

Se desconoce si avelumab se excreta en la leche humana. Como se sabe que los anticuerpos pueden ser secretados en la leche humana, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Las mujeres que amamantan deben ser advertidas de no amamantar durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes amamantados.

#### Fertilidad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

---

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de avelumab sobre la fertilidad. El efecto de avelumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres es desconocido

#### **10. Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria**

Avelumab tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se ha reportado fatiga después de la administración de avelumab (ver sección 7).

#### **11. Mecanismo de acción**

PD-L1 puede expresarse en células tumorales y/o en células inmunitarias que infiltran tumores y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 encontrados en células T y células presentadoras de antígenos suprime la actividad de células T citotóxicas, la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

Avelumab es un anticuerpo humano monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) dirigido contra el ligando de muerte programado 1 (PD-L1). Avelumab se une a PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y los receptores programados de muerte 1 (PD-1) y B7.1. Esto remueve los efectos supresores de PD-L1 en células T CD8+ citotóxicas, dando como resultado la restauración de las respuestas de células T antitumorales. En modelos de tumor de ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-L1 dio como resultado a una disminución del crecimiento tumoral.

Avelumab también ha demostrado inducir la lisis de células tumorales directas mediadas por células natural killer (NK) mediante la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) in vitro.

#### **12. Farmacocinética**

##### Distribución

La media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario para un paciente que recibió 10mg/kg fue de 4.72 L.

##### Metabolismo

El mecanismo de eliminación primaria de avelumab es degradación proteolítica.

##### Eliminación

Con base en un análisis de farmacocinética de población de 1629 pacientes que recibieron rango de dosis desde 1 a 20 mg/kg cada 2 semanas, el valor de clearance sistémico total (CL) es 0.59 L/día.

La concentración de estado estacionario de avelumab se alcanzó luego de aproximadamente 4 a 6 meses (2 o 3 ciclos) de dosis repetidas y la acumulación sistémica fue de 1.25 veces.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

El CL de avelumab disminuyó en el tiempo: la reducción máxima media más grande (% coeficiente de variación [CV%]) del valor de la línea de base entre diferentes tipos de tumores fue 32.1% (CV 36.2%).

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) a la dosis recomendada es 6.1 días basado en el análisis PK de la población.

Linealidad/No linealidad

La exposición de avelumab aumentó la proporcionalidad de dosis en un rango de dosis de 10 mg/kg a 20 mg/kg cada 2 semanas.

Farmacocinética de poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético de la población no sugirió ninguna diferencia en el clearance sistémico total de avelumab basado en la edad, género, raza, estado PD-L1, carga tumoral, insuficiencia renal e insuficiencia hepática leve o moderada.

El peso corporal fue positivamente correlacionado con el clearance sistémico en los análisis farmacocinéticos de la población.

Insuficiencia renal

No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el clearance del avelumab entre los pacientes con leve (tasa de filtración glomerular (GFR) de 60 a 89 mL/min, clearance de creatinina de Cockcroft-Gault (CrCL); n=623), moderada (GFR de 30 a 59 mL/min, n=320) o severa (GFR 15 a 29 mL/min, n=4) y los pacientes con función renal normal (GFR  $\geq$  90 mL/min, n=671) (ver sección 4).

Insuficiencia hepática

No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el clearance de avelumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina entre 1 y 1.5 veces ULN, n = 217) o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1.5 y 3 veces ULN, n = 4), y la función hepática normal (bilirrubina y AST  $\leq$  ULN, n = 1388) en un análisis de PK de población. La insuficiencia hepática fue definida por los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de disfunción hepática.

Avelumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina  $>$  3 veces la ULN) (ver sección 4).

**13. Seguridad no clínica**

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

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva o de desarrollo con avelumab.

**14. Eficacia**

Bavencio fue investigado en el estudio EMR100070-003, un estudio de un solo brazo, multicéntrico con 2 partes. La Parte A incluyó 88 pacientes con MCC metastásico cuya enfermedad progresó después de al menos un tratamiento con quimioterapia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

---

La parte B incluyó pacientes con MCC metastásico histológicamente confirmado, que no recibieron tratamiento sistémico previo en un contexto metastásico.

Para la parte A, se incluyeron pacientes con una confirmación histológica de MCC, metástasis distante en estadio IV, que han recibido al menos una terapia sistémica anticancerosa para MCC metastásico, cuya enfermedad progresó, y que tuvo una lesión medible por evaluación según RECIST (Criterio de Evaluación Respuesta en Tumores Sólidos) v1.1

Se excluyeron pacientes con metástasis del sistema nervioso central (CNS), activo o con un historial de cualquier enfermedad autoinmune, un antecedente de otras malignidades dentro de al menos 5 años, trasplante de órganos, condiciones que requieran supresión terapéutica del sistema inmune o infección activa con VIH, hepatitis B o C.

Los pacientes recibieron Bavencio a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad radiológicamente diagnosticada podrían recibir dosis adicionales de tratamiento a menos que la progresión de la enfermedad estuviera asociada a un deterioro clínicamente significativo.

Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron cada 6 semanas, según lo evaluó un Comité Independiente de Revisión de Criterios de Valoración (IERC) utilizando (RECIST) v1.1.

Para la Parte A, la principal medida de resultado de eficacia fue confirmada como la mejor respuesta general (BOR); las medidas de resultado de eficacia secundaria incluyeron la duración de la respuesta (DOR), supervivencia libre de progresión (PFS), y supervivencia global (OS).

Para la Parte A, la eficacia se evaluó en 88 pacientes seguidos durante un mínimo de 18 meses.

De los 88 pacientes, 65 (73.9%) eran varones, la mediana de edad fue de 72.5 años (rango: 33 años a 88 años), 81 (92.0%) de los pacientes eran caucásicos, y 49 (55.7%) y 39 (44.3%) pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG 0 y 1, respectivamente.

En total, se reportó que 52 (59.1%) pacientes habían tenido un tratamiento anticancerígeno previo para el MCC, 26 (29.5%) con 2 tratamientos previos, 7 (8.0%) con 3 tratamientos previos y 3 (3.4%) con 4 o más tratamientos previos. Cuarenta y siete pacientes (53.4%) tuvieron metástasis viscerales.

Para la Parte B, la media principal del resultado de eficacia fue la respuesta durable, definida como respuesta objetivo (respuesta completa (CR) o parcial (PR)) con una duración de al menos 6 meses; medidas de respuesta secundaria incluyeron BOR, DOR, PFS, y OS

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

**Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio EMR100070-003 (Parte A)**

Criterios de Valoración de Eficacia (evaluaciones de tumor según RECIST v1.1, IERC)	Resultados (N=88)
Mejor Respuesta Global Confirmada (BOR) Respuesta Completa (CR)* n (%) Respuesta parcial (PR)*n (%)	10 (11.4%) 19 (21.6%)
Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) Tasa de Respuesta, CR+PR*n (%) (95% CI)	29 (33.0%) (23.3, 43.8)
Duración de la Respuesta (DOR) <sup>a</sup> Mediana, meses (IC 95%) Mínimo, Máximo (meses) ≥ 6 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 12 meses por K-M, (IC 95%)	NR (18.0, no estimable) 2.8, 24.9 + 93 % (75, 98) 71% (51,85)
Tiempo de respuesta Mediana, semanas Mínimo, Máximo	6 6, 36
Supervivencia libre de progresión (PFS) Tasa PFS 6 meses por K-M, (IC 95%) Tasa PFS 12 meses por K-M, (IC 95%) Tasa PFS 18 meses por K-M, (IC 95%)	40% (29, 50) 29% (19, 39) 29% (19,39)
Supervivencia global (OS) Tasa OS 6 meses por K-M, (IC 95%) Tasa OS 12 meses por K-M, (IC 95%) Tasa OS 18 meses por K-M, (IC 95%)	70% (59, 78) 51% (40, 61) 40% (29,50)

IC: Intervalo de Confianza; RECIST: Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos; IERC: Comité Independiente de Revisión de Criterios de Valoración; K-M: Kaplan-Meier; NR: No alcanzado; +denota un valor censurado

\* CR o PR se confirmó en una evaluación tumoral subsecuente

<sup>a</sup> Basado en un número de sujetos con respuesta confirmada (CR o PR)

Para la Parte A, se observaron respuestas en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 y/o estado del poliomavirus de la célula de Merkel.

Para la Parte B, en el momento del corte, se incluyeron, 39 pacientes, que no habían recibido previamente tratamiento sistémico.

Para la Parte B, la media principal del resultado de eficacia fue la respuesta durable, definida como respuesta objetivo (respuesta completa (CR) o parcial (PR)) con una duración de al menos 6 meses; medidas de resultado de respuesta secundaria fueron similares a la parte A.

Para la Parte B, se realizó un análisis intermedio de la eficacia con 39 pacientes que recibieron al menos una dosis. De ellos, 30 (77%) eran varones, con edad mediana de 75 años (rango: 47 años a 88 años), 33 (85%) eran caucásicos y 31 (79%) pacientes y 8 (21%) pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG 0 y 1, respectivamente. Veintinueve pacientes tuvieron al menos 13 semanas de seguimiento en el momento del corte de los datos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

**Tabla 4: Resultados intermedios de eficacia del estudio EMR100070-003 (Parte B) en pacientes sin tratamiento previo con MCC metastásico.**

Criterios de Valoración de Eficacia (según RECIST v1.1, IERC)	Resultados
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	(N=29)
Tasa de respuesta, CR + PR * n (%) (IC del 95%)	18 (62.1%) (42.3, 79.3)
Mejor Respuesta Global Confirmada (BOR)	(N=29)
Respuesta Completa (CR) n (%)	4 (13.8%)
Respuesta parcial (PR) n (%)	14 (48.3%)
Duración de la respuesta (DOR) <sup>a</sup>	N=29
Mediana, meses	NR
(IC del 95%), meses	(4.0, no estimable)
Mínimo, máximo (meses)	1.2+, 8.3+
≥ 3 meses por K-M, (IC 95%)	93% (61, 99)
Supervivencia libre de progresión (PFS) <sup>b</sup>	N=39
Mediana PFS, meses	9.1
(95% IC), meses	(1.0, no estimable)
3 meses rango PFS por K-M, (95% IC)	67% (48, 80)

IC: Intervalo de confianza; RECIST: Criterio De Evaluación de respuesta en tumores sólidos; IERC: Comité independiente de revisión de puntos finales; K-M: Kaplan Meier, NR: No alcanzado; +denota un valor censurado

\* CR o PR fue confirmado en una evaluación subsecuente del tumor

<sup>a</sup> Basado en número de pacientes con respuesta confirmada (CR o PR)

### 15. Sobredosis

Hay experiencia limitada con sobredosis con avelumab en estudios clínicos.

El tratamiento está dirigido al manejo de síntomas.

### 16. Compatibilidades

Avelumab es compatible con solución de cloruro de sodio ya sea 0.9% o 0.45%

Avelumab es compatible con bolsas de perfusión de polipropileno, y acetato de vinil etileno, botellas de vidrio, sets de perfusión de cloruro de polivinilo y filtros en línea con membranas de polietersulfona con tamaños de poro de 0.2 micras.

### 17. Presentación

Estuche conteniendo 1 vial de 10 mL.

### 18. Condiciones de almacenamiento

#### Almacenamiento

Almacenar entre 2°C a 8°C. No congelar.

Mantener en su empaque original con la finalidad de proteger de la luz.

No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

#### Almacenamiento de la solución diluida

El producto no contiene conservantes.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 200 mg/10 mL**

---

Si el avelumab no se perfusiona inmediatamente, la solución diluida se puede almacenar hasta 8 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C) o hasta 24h a 2°C a 8°C en el refrigerador. Si se refrigera, deje que la solución diluida llegue a la temperatura ambiente antes de la administración.

Este tiempo de almacenamiento incluye el almacenamiento de la solución de perfusión en la bolsa de perfusión y la duración de la perfusión.

No congelar ni agitar la solución diluida.

**19. Precaución para este y todos los medicamentos**

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños*

*Utilizar solo bajo supervisión y prescripción médica. No utilizar nuevamente sin la indicación de su médico.*

*No utilice este producto si observa signos visibles de deterioro.*

*En caso de sobredosis concurra al centro asistencial más cercano.*