

## RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar BAVENCIO de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre BAVENCIO.

**BAVENCIO® (avelumab) inyectable para uso intravenoso**  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2017

### -----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicación y uso (1.2) 5/2017  
Posología y administración (2) 10/2018

### -----INDICACIONES Y USO-----

BAVENCIO es un anticuerpo bloqueador de ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) indicado para el tratamiento de

- Adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad que tienen carcinoma de células de Merkel (MCC) metastásico. (1.1)

Esta indicación está aprobada en el marco de un proceso acelerado sobre la base de la tasa de respuesta tumoral y su duración. La continuidad de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en estudios confirmatorios. (1.1, 14.1)

- Pacientes con carcinoma urotelial (UC) metastásico o local avanzado cuya:
  - Enfermedad avanzó durante o después de recibir quimioterapia que contiene platino (1.2)
  - Enfermedad avanzó dentro de los 12 meses de haber recibido un tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia que contiene platino (1.2)

Esta indicación está aprobada en el marco de un proceso acelerado sobre la base de la tasa de respuesta tumoral y su duración. La continuidad de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en estudios confirmatorios. (1.2, 14.2)

### -----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Premedique durante las primeras 4 infusiones y posteriormente según necesidad. (2.1)
- Administre 800 mg en forma de infusión intravenosa de 60 minutos de duración cada 2 semanas. (2.2)

### -----PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES-----

Inyección: frasco de dosis única con 200 mg/10 mL (20 mg/mL) de solución. (3)

### -----CONTRAINDICACIONES-----

No posee. (4)

### -----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Neumonitis inmunitaria: Suspenda en caso de neumonitis moderada; discontinúe permanentemente en caso de neumonitis grave, con riesgo de muerte o moderada recurrente. (5.1)
- Hepatitis inmunitaria: Haga un seguimiento de cambios de la función hepática. Suspenda en caso de hepatitis moderada; discontinúe permanentemente en caso de hepatitis grave o con riesgo de muerte. (5.2)
- Colitis inmunitaria: Suspenda en caso de colitis moderada o grave; discontinúe permanentemente en caso de colitis grave recurrente o con riesgo de muerte. (5.3)
- Endocrinopatías inmunitarias: Suspenda en caso de endocrinopatías graves o con riesgo de muerte (5.4)
- Disfunción renal y nefritis inmunitarias: Suspenda en caso de disfunción renal y nefritis moderadas o graves; discontinúe permanentemente en caso de disfunción renal o nefritis con riesgo de muerte. (5.5)
- Reacciones a la infusión: Interrumpa o lentifique la infusión en caso de reacciones de leves a moderadas relacionadas con la infusión. Detenga la infusión y discontinúe permanentemente la administración de BAVENCIO en caso de reacciones a la infusión graves o con riesgo de muerte. (5.7)
- Toxicidad embriofetal: BAVENCIO puede causar daño al feto. Informe sobre el riesgo potencial para un feto y el uso de un método anticonceptivo efectivo. (5.8, 8.1, 8.3)

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico fueron fatiga, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, reacción a la infusión, salpudido, disminución del apetito y edema periférico. (6.1)

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o local avanzado fueron fatiga, reacción a la infusión, dolor musculoesquelético, náuseas, disminución del apetito e infección urinaria. (6.1)

**Para notificar SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con EMD Serono llamando al 1-800-283-8088 ext. 5563, con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### -----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Lactancia: Recomiende evitar el amamantamiento. (8.2)

Consulte el punto 17 de **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE** y **Guía del medicamento**.

Revisado: 10/2018

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Carcinoma de células de Merkel metastásico
- 1.2 Carcinoma urotelial metastásico o local avanzado

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Premedicación
- 2.2 Posología recomendada
- 2.3 Modificaciones de la dosis
- 2.4 Preparación y administración

### 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Neumonitis inmunitaria
- 5.2 Hepatitis inmunitaria
- 5.3 Colitis inmunitaria
- 5.4 Endocrinopatías inmunitarias
- 5.5 Disfunción renal y nefritis inmunitarias
- 5.6 Otras reacciones adversas inmunitarias
- 5.7 Reacciones a la infusión
- 5.8 Toxicidad embriofetal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en estudios clínicos

6.2 Inmunogenicidad

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteraciones de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Carcinoma de células de Merkel metastásico
- 14.2 Carcinoma urotelial metastásico o local avanzado

### 16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

\*No se enumeran las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Carcinoma de células de Merkel metastásico

BAVENCIO (avelumab) se indica para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad que tienen carcinoma de células de Merkel (MCC) metastásico.

Esta indicación está aprobada en el marco de un proceso acelerado sobre la base de la tasa de respuesta tumoral y su duración. La continuidad de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

#### 1.2 Carcinoma urotelial metastásico o local avanzado

BAVENCIO se indica para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial (UC) metastásico o local avanzado cuya:

- Enfermedad avanzó durante o después de recibir quimioterapia que contiene platino
- Enfermedad avanzó dentro de los 12 meses de haber recibido un tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia que contiene platino

Esta indicación está aprobada en el marco de un proceso acelerado sobre la base de la tasa de respuesta tumoral y su duración. La continuidad de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Premedicación

Premedique a los pacientes con un fármaco antihistamínico y con paracetamol (acetaminofeno) antes de las primeras 4 infusiones de BAVENCIO. Se recomienda administrar premedicación para las dosis posteriores de BAVENCIO según criterio clínico y la presencia/gravedad de reacciones anteriores a las infusiones [*consulte Posología y administración (2.3)* y *Advertencias y precauciones (5.7)*].

#### 2.2 Posología recomendada

Se recomienda la administración de 800 mg de BAVENCIO por medio de una infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta que la enfermedad avance o que la toxicidad sea inaceptable.

#### 2.3 Modificaciones de la dosis

La Tabla 1 muestra las modificaciones recomendadas de la dosis de BAVENCIO en caso de presentarse reacciones adversas. La información detallada sobre pautas de seguimiento clínico y de laboratorio para la detección temprana de reacciones adversas a BAVENCIO y manejo recomendado (pautas de tratamiento inmunodepresor) se describen en la sección de Advertencias y precauciones (5).

**Tabla 1: Modificaciones de dosis de BAVENCIO recomendadas en caso de reacciones adversas**

Reacción adversa al tratamiento	Gravedad de las reacciones adversas*	Modificación de la dosis
Neumonitis [ <i>consulte Advertencias y precauciones (5.1)</i> ]	Neumonitis de grado 2	Suspenda BAVENCIO.  Reanude la administración de BAVENCIO en pacientes con resolución total o parcial (grados 0 a 1) de neumonitis después de disminuir progresivamente la administración de corticoesteroides.
	Neumonitis de grado 3 o 4, o neumonitis recurrente de grado 2	Descontinúe permanentemente.
Hepatitis [ <i>consulte Advertencias y precauciones (5.2)</i> ]	Aspartato aminotransferasa (AST)/o alanina aminotransferasa (ALT) superior a 3 y hasta 5 veces el límite superior del valor normal o total de bilirrubina superior a 1.5 y hasta 3 veces el límite superior del valor normal	Suspenda BAVENCIO.  Reanude BAVENCIO en pacientes con resolución total o parcial (grados 0 a 1) de hepatitis después de disminuir progresivamente la administración de corticoesteroides.
	AST o ALT más de 5 veces el límite superior del valor normal o total de bilirrubina más de 3 veces el límite superior del valor normal	Descontinúe permanentemente.
Colitis [ <i>consulte Advertencias y precauciones (5.3)</i> ]	Grados 2 o 3 de diarrea o colitis	Suspenda BAVENCIO.  Reanude BAVENCIO en pacientes con resolución total o parcial (grados 0 a 1) de colitis o diarrea después de disminuir progresivamente la administración de corticoesteroides.
	Diarrea o colitis de grado 4, o colitis o diarrea recurrente de grado 3	Descontinúe permanentemente.
Endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia) [ <i>consulte Advertencias y precauciones (5.4)</i> ]	Grados 3 o 4	Suspenda BAVENCIO.  Reanude BAVENCIO en pacientes con resolución total o parcial (grados 0 a 1) de endocrinopatías después de disminuir progresivamente la administración de corticoesteroides.

Reacción adversa al tratamiento	Gravedad de las reacciones adversas*	Modificación de la dosis
Nefritis y disfunción renal [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.5)</i> ]	Creatinina sérica superior a 1.5 y hasta 6 veces el límite superior del valor normal	Suspenda BAVENCIO.  Reanude BAVENCIO en pacientes con resolución total o parcial (grados 0 a 1) de nefritis y disfunción renal después de disminuir progresivamente la administración de corticoesteroides.
	Creatinina sérica más de 6 veces el límite superior del valor normal	Descontinúe permanentemente.
Otras reacciones adversas inmunitarias (por ejemplo, miocarditis, miositis, psoriasis, artritis, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, pemfigoide, hipopituitarismo, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, dermatitis ampollosa, síndrome de Stevens Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN), pancreatitis, rabdomiólisis, miastenia grave, linfadenitis necrosante histiocítica, desmielinización, vasculitis, anemia hemolítica, hipofisitis, iritis y encefalitis)** [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.6)</i> ]	En cualquiera de los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas o signos clínicos moderados o graves de una reacción adversa inmunitaria no descriptos anteriormente</li> <li>• Endocrinopatías de grado 3 o 4</li> </ul>	Suspenda BAVENCIO en espera de la evaluación clínica.  Reanude BAVENCIO en pacientes con resolución total o parcial (grados 0 a 1) de otras reacciones adversas inmunitarias después de disminuir progresivamente la administración de corticoesteroides.
	En cualquiera de los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción adversa con riesgo de muerte (excepto endocrinopatías)</li> <li>• Reacción adversa inmunitaria grave recurrente</li> <li>• Necesidad de 10 mg diarios o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas</li> <li>• Reacciones adversas inmunitarias persistentes de grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más</li> </ul>	Descontinúe permanentemente.

<b>Reacción adversa al tratamiento</b>	<b>Gravedad de las reacciones adversas*</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
Reacción a la infusión [ <i>consulte Advertencias y precauciones (5.7)</i> ]	Grados 1 o 2	Interrumpa o lentifique la infusión.
	Grados 3 o 4	Descontinúe permanentemente.

\* El grado de toxicidad se determinó según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Versión 4.0 (NCI CTCAE v4)

\*\* Observado con BAVENCIO o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1

## 2.4 Preparación y administración

### Preparación

- Haga una inspección visual del frasco para detectar partículas o cambios de color. BAVENCIO es una solución transparente, de incolora a levemente amarilla. Deseche el frasco si la solución está turbia, cambió de color o contiene partículas.
- Retire el volumen de BAVENCIO requerido de el/los frasco(s) e inyéctelo en una bolsa de infusión de 250 mL que contenga ya sea cloruro de sodio inyectable al 0.9% o cloruro de sodio inyectable al 0.45%.
- Invierta la bolsa con delicadeza para mezclar la solución diluida y evite la formación de espuma o el deslizamiento lateral excesivo.
- Examine la solución para asegurarse de que esté transparente, incolora y sin partículas visibles.
- Deseche todo frasco vacío o usado parcialmente.

### Almacenamiento de solución de BAVENCIO diluida

Proteja de la luz.

Almacene la solución de BAVENCIO diluida:

- A temperatura ambiente hasta 77° F (25° C) por hasta 4 horas a partir del momento de la dilución. O
- Refrigerada entre 36° F y 46° F (2° C a 8° C) por hasta 24 horas a partir del momento de la dilución. En caso de estar refrigerada, permita que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrarla.

No congele ni agite la solución diluida.

### Administración

- Administre la solución diluida a lo largo de 60 minutos por medio de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea con baja afinidad por las proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro de 0.2 micras).
- No coadministre otros fármacos por medio de la misma vía intravenosa.

## 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: Frasco de dosis única con 200 mg/10 mL (20 mg/mL) de solución transparente, de incolora a levemente amarilla.

## 4 CONTRAINDICACIONES

No posee.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Neumonitis inmunitaria

BAVENCIO puede causar neumonitis inmunitaria, incluso casos mortales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Haga un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis y evalúe a los pacientes por medio de imágenes radiográficas si se presenta sospecha de neumonitis. Administre corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por la reducción progresiva del corticoesteroide) en caso de neumonitis de grado 2 o mayor. Suspenda BAVENCIO en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinúe permanentemente en caso de neumonitis grave (grado 3), con riesgo de muerte (grado 4) o moderada recurrente (grado 2) [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Se presentó neumonitis en el 1.2% (21/1738) de los pacientes que recibieron BAVENCIO, incluidos un (0.1%) paciente con neumonitis grado 5, uno (0.1%) con grado 4 y cinco (0.3%) con grado 3. La neumonitis inmunitaria llevó a la discontinuación permanente de la administración de BAVENCIO en el 0.3% (6/1738) de los pacientes. Entre los 21 pacientes que presentaron neumonitis inmunitaria, el tiempo promedio hasta la aparición fue de 2.5 meses (rango: 3 días a 11 meses) y la duración media de la neumonitis fue de 7 semanas (rango: 4 días a 4+ meses). La totalidad de los 21 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides sistémicos; 17 (81%) de los 21 pacientes recibieron dosis altas de corticoesteroides por un promedio de 8 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La neumonitis se resolvió en 12 (57%) de los 21 pacientes a la fecha del corte de datos.

### 5.2 Hepatitis inmunitaria

BAVENCIO puede causar hepatitis inmunitaria, incluso casos mortales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Haga un seguimiento de los pacientes mediante análisis para detectar valores hepáticos anormales antes del tratamiento y periódicamente durante este. Administre corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por la reducción progresiva del corticoesteroide) en caso de hepatitis de grado 2 o mayor. Suspenda BAVENCIO en caso de hepatitis inmunitaria moderada (grado 2) hasta su resolución y discontinúe permanentemente en caso de hepatitis inmunitaria grave (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4) [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Se presentó hepatitis inmunitaria en el 0.9% (16/1738) de los pacientes que recibieron BAVENCIO, incluidos dos (0.1%) pacientes con hepatitis inmunitaria de grado 5 y 11 (0.6 %) pacientes con hepatitis inmunitaria de grado 3. La hepatitis inmunitaria llevó a la discontinuación permanente de la administración de BAVENCIO en el 0.5% (9/1738) de los pacientes. Entre los 16 pacientes que presentaron hepatitis inmunitaria, el tiempo promedio hasta su aparición fue de 3.2 meses (rango: 1 semana a 15 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 2.5 meses (rango: 1 día a 7.4+ meses). La totalidad de los 16 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides; 15 (94%) de los 16 pacientes recibieron dosis altas de corticoesteroides por un promedio de 14 días (rango: 1 día a 2.5 meses). La hepatitis se había resuelto en nueve (56%) de los 16 pacientes a la fecha del corte de datos.

### 5.3 Colitis inmunitaria

BAVENCIO puede causar colitis inmunitaria [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Haga un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Administre corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por la reducción progresiva del corticoesteroide) en caso de colitis de grado 2 o mayor. Suspenda BAVENCIO en caso de colitis moderada o grave (grado 2 o 3) hasta su resolución. Discontinúe permanentemente BAVENCIO en caso de colitis con riesgo de muerte (grado 4) o recurrente (grado 3) al reiniciar BAVENCIO [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Se presentó colitis inmunitaria en 1.5% (26/1738) de los pacientes que recibieron BAVENCIO, incluidos siete (0.4%) pacientes con colitis de grado 3. La colitis inmunitaria llevó a la discontinuación permanente de la administración de BAVENCIO en el 0.5% (9/1738) de los pacientes. Entre los 26 pacientes que presentaron colitis inmunitaria, el tiempo promedio hasta la aparición fue de 2.1 meses (rango: 2 días a 11 meses) y la duración media de la colitis fue de 6 semanas (rango: 1 día a 14+ meses). La totalidad de los 26 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides; 15 (58%) de los 26 pacientes recibieron dosis altas de corticoesteroides por un promedio de 19 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La colitis se había resuelto en 18 (70%) de los pacientes a la fecha del corte de datos.

#### **5.4 Endocrinopatías inmunitarias**

BAVENCIO puede causar endocrinopatías inmunitarias [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

##### Insuficiencia suprarrenal

Haga un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante el tratamiento y después de este. Administre corticoesteroides según sea adecuado para tratar la insuficiencia suprarrenal. Suspenda BAVENCIO en caso de insuficiencia suprarrenal grave (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4) [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Se presentó insuficiencia suprarrenal en el 0.5% (8/1738) de los pacientes que recibieron BAVENCIO, incluidos un paciente (0.1%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La insuficiencia suprarrenal inmunitaria llevó a la discontinuación permanente de la administración de BAVENCIO en el 0.1% (2/1738) de los pacientes. Entre los 8 pacientes que presentaron insuficiencia suprarrenal inmunitaria, el tiempo promedio hasta la aparición fue de 2.5 meses (rango: 1 día a 8 meses). La totalidad de los ocho pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides; cuatro (50%) de los ocho pacientes recibieron dosis altas de corticoesteroides por un promedio de 1 día (rango: 1 a 24 días).

##### Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

BAVENCIO puede causar trastornos tiroideos inmunitarios. Se pueden presentar trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento. Haga un seguimiento de los pacientes para detectar cambios de la función tiroidea al inicio del tratamiento, periódicamente durante este y según esté indicado sobre la base de la evaluación clínica. Maneje el hipotiroidismo mediante hormonoterapia restitutiva. Inicie el manejo médico para controlar el hipertiroidismo. Suspenda BAVENCIO en caso de trastornos tiroideos graves (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4) [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Se presentaron trastornos tiroideos inmunitarios en el 6% (98/1738) de los pacientes que recibieron BAVENCIO, incluidos 3 (0.2%) pacientes con trastornos tiroideos inmunitarios de grado 3. Los trastornos tiroideos inmunitarios llevaron a discontinuar la administración de BAVENCIO en el 0.1% (2/1738) de los pacientes. Se presentó hipotiroidismo en 90 (5%) de los pacientes; hipertiroidismo en siete (0.4%) pacientes; y tiroiditis en cuatro (0.2%) pacientes tratados con BAVENCIO. Entre los 98 pacientes que presentaron trastornos tiroideos inmunitarios, el tiempo promedio hasta la aparición fue de 2.8 meses (rango: 2 semanas a 13 meses) y la duración media no fue estimable (rango: 6 días a más de 26 meses). Los trastornos tiroideos inmunitarios se resolvieron en siete (7%) de los 98 pacientes.

##### Diabetes mellitus tipo 1

BAVENCIO puede causar diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética. Haga un seguimiento de los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Suspenda BAVENCIO y administre fármacos hipoglucemiantes o insulina a pacientes que presenten hiperglucemia grave o con riesgo de muerte (grado  $\geq 3$ ). Reanude el tratamiento con BAVENCIO cuando se alcance el control metabólico mediante el reemplazo de insulina o la administración de fármacos hipoglucemiantes [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 en ausencia de una etiología alternativa en el 0.1% (2/1738) de los pacientes incluidos dos casos de hiperglucemia de grado 3 que llevó a la discontinuación permanente de BAVENCIO.

### **5.5 Disfunción renal y nefritis inmunitarias**

BAVENCIO puede causar nefritis inmunitaria [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Haga un seguimiento de los pacientes para detectar valores elevados de creatinina sérica antes del tratamiento y periódicamente durante este. Administre corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por la reducción progresiva del corticoesteroide) en caso de nefritis de grado 2 o mayor. Suspenda BAVENCIO en caso de nefritis moderada (grado 2) o grave (grado 3) hasta su resolución a  $\leq$  grado 1. Discontinúe permanentemente BAVENCIO en caso de nefritis con riesgo de muerte (grado 4) [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Se presentó nefritis inmunitaria en el 0.1% (1/1738) de los pacientes que recibieron BAVENCIO; se discontinuó permanentemente la administración de BAVENCIO a ese paciente.

### **5.6 Otras reacciones adversas inmunitarias**

BAVENCIO puede derivar en reacciones adversas inmunitarias graves y mortales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Estas reacciones inmunitarias pueden comprometer cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones inmunitarias se manifiestan inicialmente durante el tratamiento con BAVENCIO; sin embargo, se pueden presentar reacciones adversas inmunitarias después de la discontinuación de BAVENCIO.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunitarias, evalúe para confirmar o descartar una reacción adversa inmunitaria y para excluir otras causas. Según la gravedad de la reacción adversa, suspenda o discontinúe permanentemente BAVENCIO, administre una dosis alta de corticoesteroides y, si es adecuado, inicie hormonoterapia restitutiva. Al registrarse una mejora hacia el grado 1 o inferior, inicie la reducción progresiva del corticoesteroide. Reanude BAVENCIO cuando la reacción adversa inmunitaria se mantenga en el grado 1 o inferior luego de la reducción progresiva del fármaco corticoesteroide. Discontinúe permanentemente BAVENCIO en caso de presentarse una reacción adversa inmunitaria (grado 3) recurrente y en caso de cualquier reacción adversa inmunitaria con riesgo de muerte [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Las siguientes reacciones adversas inmunitarias de importancia clínica se presentaron con una incidencia menor al 1% de 1738 pacientes tratados con BAVENCIO correspondiente a cada una de las siguientes reacciones adversas: miocarditis inmunitaria incluidos casos mortales, miositis inmunitaria, psoriasis, artritis, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, pemfigoide, hipopituitarismo, uveítis, síndrome de Guillain-Barré y respuesta inflamatoria sistémica. Se notificaron las siguientes reacciones adversas inmunitarias de importancia clínica en relación con otros productos de esta clase: dermatitis ampollosa, síndrome de Stevens Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN), pancreatitis, rabdomiólisis, miastenia grave, linfadenitis necrosante histiocítica, desmielinización, vasculitis, anemia hemolítica, hipofisitis, iritis y encefalitis.

### **5.7 Reacciones a la infusión**

BAVENCIO puede causar reacciones relacionadas con la infusión graves o con riesgo de muerte [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Premedique con fármacos antihistamínicos y paracetamol con anterioridad a las primeras 4 infusiones. Haga un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión como, por ejemplo, pirexia, escalofríos, rubor facial, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria. Interrumpa o lentifique la infusión en caso de reacciones de leves a moderadas relacionadas con la infusión. Detenga la infusión y discontinúe permanentemente BAVENCIO en caso de reacciones a la infusión graves (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4) [*consulte Posología y administración (2.3)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Se presentaron reacciones a la infusión en el 25% (439/1738) de los pacientes tratados con BAVENCIO, incluidas tres (0.2%) reacciones a la infusión de grado 4 y nueve (0.5%) de grado 3. El noventa y tres por ciento (1615/1738) de los pacientes recibieron premedicación con fármacos antihistamínicos y paracetamol. Once (92%) de los 12 pacientes que presentaron reacciones de grado  $\geq 3$  recibieron tratamiento con corticoesteroides intravenosos. El catorce por ciento de los pacientes (252/1738) presentaron reacciones a la infusión después de completada la infusión con BAVENCIO.

### 5.8 Toxicidad embriofetal

Considerando su mecanismo de acción, BAVENCIO puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada. Estudios efectuados en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede conducir a un incremento del riesgo de rechazo inmunitario del feto en desarrollo, lo que derivaría en muerte fetal. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con BAVENCIO, informe al paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con BAVENCIO y por lo menos un mes más después de la última dosis de BAVENCIO [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1 8.3)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otras partes de la ficha técnica:

- Neumonitis inmunitaria [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hepatitis inmunitaria [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Colitis inmunitaria [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Endocrinopatías inmunitarias [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Nefritis y disfunción renal inmunitarias [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Otras reacciones adversas inmunitarias [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Reacciones a la infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]

### 6.1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices obtenidos en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Los datos descriptos en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES se basan en dos estudios en los que 1738 pacientes recibieron BAVENCIO en una dosis intravenosa de 10 mg/kg cada dos semanas. Esto incluyó 88 pacientes con carcinoma de células de Merkel (MCC) metastásico (estudio JAVELIN Merkel 200) y 242 pacientes con carcinoma urotelial (UC) metastásico y local avanzado dentro del estudio de tumores sólidos JAVELIN Solid Tumor Trial. En este estudio, 1650 pacientes recibieron tratamiento con BAVENCIO en dosis de 10 mg/kg.

Se emplearon los siguientes criterios para clasificar una reacción adversa como de naturaleza inmunitaria: aparición dentro de los 90 días posteriores a la última dosis de BAVENCIO, ausencia de resolución espontánea dentro de los 7 días de la aparición, tratamiento con corticoesteroides u otros fármacos inmunodepresores u hormonoterapia restitutiva, biopsia compatible con reacción inmunitaria y ausencia de otra etiología clara.

Las siguientes son las características de la población del estudio de 1738 pacientes: edad promedio de 64 años (rango: 19 a 91 años); 52% hombres; 78% blancos, 9% asiáticos, 5% negros o afroamericanos, y 8% de otros grupos étnicos; puntuación de desempeño ECOG de 0 (38%), 1 (62%) o  $> 1$  (0.4%); y los tumores malignos subyacentes fueron cáncer pulmonar de células no microcíticas (20%), cáncer gástrico y gastroesofágico (15%),

cáncer urotelial (14%), cáncer de ovario (13%), cáncer de seno metastásico (10%), cáncer de cabeza y cuello (9%), MCC metastásico (5%), mesotelioma, carcinoma de células renales, melanoma, carcinoma corticosuprarrenal (3% cada), cáncer colorectal, cáncer de próstata hormonorresistente y desconocido (1% cada). El 24% de los pacientes de esta población fueron expuestos a BAVENCIO por un período de  $\geq 6$  meses y el 7% fueron expuestos a BAVENCIO por un período de  $\geq 12$  meses.

#### Carcinoma de células de Merkel metastásico

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a BAVENCIO en dosis intravenosas de 10 mg/kg cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico que participaron en el estudio JAVELIN Merkel 200. Se excluyeron pacientes con cualquiera de las siguientes afecciones: enfermedad autoinmunitaria; afecciones que requieren inmunodepresión sistémica; antecedentes de trasplante de órgano o de células madre alogénico; antecedentes de tratamiento con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4; metástasis al sistema nervioso central (CNS); infección con VIH, hepatitis B o C; o puntuación de desempeño ECOG  $\geq 2$ .

La duración media de la exposición a BAVENCIO fue de 4 meses (rango: 2 semanas a 21 meses). El cuarenta por ciento de los pacientes recibieron BAVENCIO por más de 6 meses y el 14% recibieron tratamiento por más de un año [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. Las siguientes son las características de la población del estudio: edad promedio de 73 años (rango: 33 a 88), 74% hombres, 92% blancos, puntuación de desempeño ECOG de 0 (56%) o 1 (44%) y 65% de los pacientes con un tratamiento anticanceroso previo contra MCC metastásico y 35% con dos o más tratamientos previos.

BAVENCIO se discontinuó permanentemente a causa de reacciones adversas en seis (7%) pacientes; las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación permanente fueron íleo, transaminitis de grado 3, incremento del nivel de creatina cinasa de grado 3, nefritis tubulointersticial, y efusión pericárdica de grado 3. BAVENCIO se discontinuó temporalmente en 21 (24%) pacientes debido a acontecimientos adversos, lo que excluye la interrupción temporal de la dosis debido a reacciones a la infusión en los casos en que la infusión se reinició el mismo día. La reacción adversa más común que requirió la interrupción de la dosis fue la anemia. Las reacciones adversas serias que se presentaron en más de un paciente fueron lesión renal aguda, anemia, dolor abdominal, íleo, astenia y celulitis. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, reacción a la infusión, salpullido, disminución del apetito y edema periférico.

Las Tablas 2 y 3 resumen la incidencia de reacciones adversas y los valores anormales de laboratorio, respectivamente, que se manifestaron en pacientes que recibieron BAVENCIO.

**Tabla 2: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron BAVENCIO en el estudio JAVELIN Merkel 200**

Reacciones adversas	BAVENCIO (N=88)	
	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %
<b>Trastornos generales</b>		
Fatiga <sup>a</sup>	50	2
Reacción a la infusión <sup>b</sup>	22	0
Edema periférico <sup>c</sup>	20	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	32	2
Artralgia	16	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	23	0
Náuseas	22	0
Estreñimiento	17	1
Dolor abdominal <sup>e</sup>	16	2
Vómitos	13	0
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>		
Salpullido <sup>f</sup>	22	0
Prurito <sup>g</sup>	10	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos	18	0
Disnea <sup>h</sup>	11	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareo	14	0
Dolor de cabeza	10	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	13	6

<sup>a</sup> Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Reacción a la infusión es un término compuesto que incluye hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, escalofríos, pirexia, dolor de espalda e hipotensión.

<sup>c</sup> Edema periférico es un término compuesto que incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>d</sup> Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades.

<sup>e</sup> Dolor abdominal es un término compuesto que incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

<sup>f</sup> Salpullido es un término compuesto que incluye salpullido maculopapular, eritema y dermatitis ampollosa.

<sup>g</sup> Prurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito generalizado.

<sup>h</sup> Disnea es un término compuesto que incluye disnea y disnea de esfuerzo.

**Tabla 3: Valores anormales de laboratorio seleccionados relacionados con el tratamiento\* en pacientes que recibieron BAVENCIO en el estudio JAVELIN Merkel 200**

<b>Análisis de laboratorio</b>	<b>Cualquier grado (N=88) %</b>	<b>Grado 3 - 4 (N=88) %</b>
<b>Bioquímicos</b>		
Aspartato aminotransferasa (AST) elevada	34	1
Alanina aminotransferasa (AST) elevada	20	5
Lipasa elevada	14	4
Amilasa elevada	8	1
Bilirrubina elevada	6	1
Hiperglucemia**	-	7
<b>Hematológicos</b>		
Anemia	35	9
Linfopenia	49	19
Trombocitopenia	27	1
Neutropenia	6	1

\* Relacionados con el tratamiento se refiere a la aparición de valores de laboratorio anormales o al empeoramiento de los valores de laboratorio anormales de referencia.

\*\* Hiperglucemia limitada a acontecimientos de grado  $\geq 3$  ya que no se obtuvieron mediciones en ayunas de rutina.

#### Carcinoma urotelial metastásico o local avanzado

La Tabla 4 describe las reacciones adversas notificadas de 242 pacientes con carcinoma urotelial (UC) metastásico o local avanzado que recibieron dosis de 10 mg/kg de BAVENCIO cada 2 semanas en las cohortes de UC del estudio de tumores sólidos JAVELIN Solid Tumor. Los pacientes recibieron premedicación con fármacos antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión. La duración media de la exposición a BAVENCIO fue de 12 semanas (rango: 2 a 92 semanas) [*consulte Estudios clínicos (14.2)*]. Catorce pacientes (6%) que recibieron tratamiento con BAVENCIO experimentaron ya sea neumonitis, insuficiencia respiratoria, septicemia/urosepticemia, accidente cerebrovascular o acontecimientos gastrointestinales adversos que condujeron a fallecimiento.

Se discontinuó permanentemente la administración de BAVENCIO en 30 (12%) pacientes que experimentaron reacciones adversas de grados 1 a 4. La reacción adversa que derivó en la interrupción definitiva en  $> 1\%$  de los pacientes fue la fatiga. BAVENCIO se discontinuó temporalmente en 29% de los pacientes debido a reacciones adversas, lo que excluye la interrupción temporal de la dosis debido a reacciones a la infusión en los casos en que la infusión se reinició el mismo día. Las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación temporal en el  $> 1\%$  de los pacientes fueron diarrea, fatiga, disnea, infección urinaria y salpullido.

Se notificaron reacciones adversas serias de grados 1 a 4 en el 41% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en el  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron infección urinaria/urosepticemia, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, elevación de la creatinina/insuficiencia renal, deshidratación, hematuria/hemorragia de las vías urinarias, obstrucción intestinal/obstrucción del intestino delgado y pirexia.

Las reacciones adversas más comunes de grado 3 y 4 ( $\geq 3\%$ ) fueron anemia, fatiga, hiponatremia, hipertensión, infección urinaria y dolor musculoesquelético.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, reacción a la infusión, dolor musculoesquelético, náuseas, disminución del apetito e infección urinaria.

Once (4.5%) pacientes recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a  $\geq 40$  mg diarios debido a una reacción adversa inmunitaria [*consulte Advertencias y precauciones (5)*].

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que se presentaron en por lo menos el 10% de los pacientes con UC metastásico o local avanzado que recibieron BAVENCIO, mientras que la Tabla 5 resume valores de laboratorio anormales seleccionados de grado 3 - 4 que se manifestaron en el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con BAVENCIO.

**Tabla 4: Reacciones adversas de todos los grados en el  $\geq 10\%$  de los pacientes con UC metastásico o local avanzado en el estudio de tumores sólidos JAVELIN Solid Tumor Trial.**

Reacciones adversas	BAVENCIO (N=242)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 - 4 (%)
<b>Cualquiera</b>	98	59
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	24	1
Dolor abdominal <sup>a</sup>	19	2
Diarrea	18	2
Estreñimiento	18	1
Vómitos/Arcadas	14	1
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>		
Fatiga <sup>b</sup>	41	7
Reacción relacionada con la infusión <sup>c</sup>	30	0.4
Edema periférico <sup>d</sup>	17	0.4
Pirexia/Aumento de la temperatura	16	1
<b>Infecciones</b>		
Infección urinaria <sup>e</sup>	21	5
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de peso	19	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Disminución del apetito/Hipofagia	21	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>f</sup>	25	3
<b>Trastornos renales</b>		
Creatinina elevada/Insuficiencia renal <sup>g</sup>	16	3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Disnea/Disnea de esfuerzo	17	2
Tos/Tos productiva	14	0
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>		
Salpullido <sup>h</sup>	15	0.4
Prurito/Prurito generalizado	10	0.4
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión/Crisis hipertensiva	10	5

<sup>a</sup> Incluye molestia abdominal, dolor abdominal superior e inferior, y dolor gastrointestinal.

<sup>b</sup> Incluye astenia y malestar.

<sup>c</sup> Reacción a la infusión es un término compuesto que incluye escalofríos, pirexia, dolor de espalda, rubor facial, disnea e hipotensión.

- d Incluye edema, edema generalizado e inflamación periférica.  
 e Incluye urospticemia, cistitis, infección renal, piuria e infección urinaria por hongos, bacterias y enterococo.  
 f Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello y dolor en las extremidades.  
 g Incluye lesión renal aguda y disminución de la tasa de filtración glomerular.  
 h Incluye dermatitis acneiforme; eccema; eritema; eritema multiforme; salpullido eritematoso, macular, maculopapular, papular y prurítico.

**Tabla 5: Valores de laboratorio anormales seleccionados\* (grado 3 - 4) en el  $\geq 1\%$  de los pacientes con UC metastásico o local avanzado que recibieron BAVENCIO en el estudio de tumores sólidos JAVELIN Solid Tumor Trial**

Análisis de laboratorio	Grado 3 - 4 (N=242)** %
Bioquímicos	
Hiponatremia	16
Gama-glutamilttransferasa (GGT) elevada	12
Hiperglucemia	9
Fosfatasa alcalina elevada	7
Lipasa elevada	6
Hiperpotasiemia	3
Aspartato aminotransferasa (AST) elevada***	3
Creatinina elevada	2
Amilasa elevada	2
Bilirrubina elevada	1
Hematológicos	
Linfopenia	11
Anemia	6

\* Incluye valores anormales de laboratorio grado 3 y 4 con empeoramiento o sin modificaciones con respecto a los valores de referencia.

\*\* La cantidad de pacientes cuyos valores de laboratorio estuvieron disponibles durante el estudio varía entre 188 y 235.

\*\*\* Se notificaron valores elevados de alanina aminotransferasa (ALT) en el 0.9% (grado 3 - 4) de pacientes pretratados con platino con UC metastásico o local avanzado.

## 6.2 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, tienen potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por diversos factores, tales como la metodología de ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos de avelumab en los estudios descriptos a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos puede inducir a errores.

De los 1738 pacientes tratados con 10 mg/kg de infusión intravenosa de BAVENCIO cada 2 semanas, 1558 se pudieron evaluar para detectar anticuerpos contra el fármaco (ADA) relacionados con el tratamiento y 64 (4.1%) dieron resultado positivo. La aparición de ADA relacionados con el tratamiento contra avelumab no pareció alterar el perfil farmacocinético ni el riesgo de reacciones a la infusión.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Considerando su mecanismo de acción, BAVENCIO puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada. No se dispone de datos sobre el uso de BAVENCIO en embarazadas [*consulte Farmacología clínica (12.1)*]. Estudios realizados en animales demostraron que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede llevar a un incremento del riesgo de rechazo inmunitario del feto en desarrollo, lo que derivaría en muerte fetal [*consultar Datos*]. Se sabe que las inmunoglobulinas IgG1 humanas (IgG1) atraviesan la placenta. Por lo tanto, BAVENCIO tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo toma, informe a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo inicial estimado de aborto espontáneo y de defectos de nacimiento importantes en embarazos clínicamente validados es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### Datos

##### ***Datos de animales***

No se llevaron a cabo estudios reproductivos en animales con BAVENCIO para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Una de las funciones centrales de la vía PD-1/PD-L1 es resguardar el embarazo al mantener la tolerancia inmunitaria materna al feto. En modelos murinos de embarazo, quedó demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y deriva en un incremento de la pérdida fetal; por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar BAVENCIO durante el embarazo incluyen el aumento de los índices de aborto o muerte fetal uterina. Como se menciona en la literatura, no se registraron malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-1/PD-L1 en las crías de estos animales; sin embargo, se presentaron trastornos inmunitarios en ratones con genes desactivados para PD-1 y PD-L1. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a BAVENCIO puede aumentar el riesgo de aparición de trastornos inmunitarios o alterar la respuesta inmunitaria normal.

### **8.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de avelumab en la leche humana, los efectos sobre el bebé lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. Ya que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan con la leche humana, recomiende a las mujeres lactantes no amamantar durante el tratamiento y por lo menos durante un mes después de recibir la última dosis de BAVENCIO debido al potencial de reacciones adversas serias en bebés lactantes.

### **8.3 Hombres y mujeres con potencial reproductivo**

#### Anticoncepción

Considerando su mecanismo de acción, BAVENCIO puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Recomendé a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con BAVENCIO y por lo menos durante 1 mes después de la última dosis de BAVENCIO.

### **8.4 Uso pediátrico**

La seguridad y efectividad de BAVENCIO se estableció en pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad para casos de MCC metastásico. El uso de BAVENCIO en este grupo etario está respaldado por datos científicos obtenidos de estudios adecuados y debidamente controlados de BAVENCIO en adultos que incluyen datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la edad y el peso corporal no tienen influencia clínica significativa sobre la exposición de avelumab en condiciones estables, que la exposición al fármaco generalmente es similar entre pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años de

edad con respecto a anticuerpos monoclonales, y que el curso del MCC es suficientemente similar en pacientes adultos y pediátricos como para permitir la extrapolación de los datos de adultos a pacientes pediátricos. La dosis recomendada para pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad es la misma que para adultos [*consulte Posología y administración (2.2), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)*].

La seguridad y efectividad de BAVENCIO no se establecieron para pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

## **8.5 Uso geriátrico**

### Carcinoma de células de Merkel metastásico

Los estudios clínicos de BAVENCIO administrado contra MCC no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera distinta de los pacientes más jóvenes.

### Carcinoma urotelial metastásico o local avanzado

De los 226 pacientes con UC metastásico o local avanzado tratados con BAVENCIO, el 68% tenían 65 años de edad o más y el 29% tenían 75 años o más. Entre los pacientes de 65 años o mayores a los que se les hizo un seguimiento durante por lo menos 13 semanas, el 14% (22/153) respondió a BAVENCIO y el 58% (89/153) presentó una reacción adversa de grado 3 - 4. No se notificaron diferencias generales con respecto a la seguridad y efectividad entre los pacientes de mayor edad y los más jóvenes.

## **10 SOBREDOSIS**

No se dispone de información sobre sobredosis de BAVENCIO.

## **11 DESCRIPCIÓN**

Avelumab es un anticuerpo bloqueador de ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1). Avelumab es un anticuerpo monoclonal lambda IgG1 humano producido en células ováricas de hámsters chinos y posee un peso molecular aproximado de 147 kDa.

BAVENCIO (avelumab) inyectable de aplicación intravenosa es una solución estéril, sin conservantes, no pirogénica, transparente entre incolora y levemente amarilla. Cada frasco de dosis única contiene 200 mg de avelumab en 10 mL (20 mg/mL). Cada mL contiene 20 mg de avelumab, D-mannitol (51 mg), ácido acético glacial (0.6 mg), polisorbato 20 (0.5 mg), hidróxido de sodio (0.3 mg) y agua para inyectar. El pH de la solución es de 5.0 a 5.6.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

El anticuerpo PD-L1 se puede expresar en células tumorales y en células inmunitarias infiltrantes de tumores y puede contribuir con la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral dentro del microambiente tumoral. La fijación de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 presentes en las células T y a las células que presentan antígenos deprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citocina. Avelumab se fija a PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y sus receptores PD-1 y B7.1. Esta interacción libera los efectos inhibitorios de PD-L1 sobre la respuesta inmunitaria que deriva en el restablecimiento de las respuestas inmunitarias, incluidas las respuestas inmunitarias antitumorales. También se ha demostrado que avelumab induce la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) in vitro. En modelos tumorales murinos singénicos, la actividad bloqueadora de PD-L1 derivó en la disminución del crecimiento tumoral.

## 12.2 Farmacodinámica

Sobre la base de las relaciones de eficacia de la exposición y seguridad de la exposición, no se prevén diferencias de importancia clínica con respecto a la seguridad o eficacia de BAVENCIO administrado cada 2 semanas a razón de 800 mg o 10 mg/kg en pacientes con carcinoma metastásico de células de Merkel o en pacientes con carcinoma urotelial.

## 12.3 Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética de avelumab en 1629 pacientes que recibieron dosis de entre 1 y 20 mg/kg cada 2 semanas. Los datos demostraron que la exposición de avelumab aumentó proporcionalmente con respecto a la dosis en el rango de 10 a 20 mg/kg cada 2 semanas. Se alcanzaron concentraciones estables de avelumab después de aproximadamente 4 a 6 semanas (2 a 3 ciclos) de la administración repetida de dosis y se registró una acumulación sistémica de aproximadamente 1.25 veces. Según un análisis farmacocinético poblacional, no se prevén diferencias clínicas significativas con respecto a la exposición a avelumab administrado cada 2 semanas en dosis de 800 mg o 10 mg/kg.

### Distribución

La media geométrica del volumen de distribución en condiciones estables para un individuo que recibió 10 mg/kg fue de 4.72 L.

### Eliminación

El mecanismo primario de eliminación de avelumab es la degradación proteolítica. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con tumores sólidos, la depuración sistémica total registrada fue de 0.59 L/día y la semivida terminal fue de 6.1 días en pacientes que estaban recibiendo 10 mg/kg. En un análisis *a posteriori*, se determinó que la depuración de avelumab disminuyó con el tiempo en pacientes con MCC. Además, se registró una reducción máxima media (% coeficiente de variación [CV%]) con respecto al valor de referencia de aproximadamente 41.7% (40.0%), lo que no se considera importante desde el punto de vista clínico. No se recogieron datos que sugieran que avelumab experimente un cambio con respecto a su depuración con el paso del tiempo en pacientes con UC.

### Poblaciones específicas

Se estableció una correlación positiva entre el peso corporal y la depuración sistémica total en análisis farmacocinéticos poblacionales. No se observaron diferencias de importancia clínica respecto de la farmacocinética en la depuración de avelumab con base en edad; sexo; raza; estado de PD-L1; masa tumoral; daño renal leve [depuración de creatinina calculada (CLcr) 60 a 89 mL/min, n=623 según estimación con la fórmula de Cockcroft y Gault], moderado [CLcr 30 a 59 mL/min, n=320] o grave [CLcr 15 a 29 mL/min, n=4]; y daño hepático leve [bilirrubina menor o igual a ULN y AST mayor de ULN o bilirrubina entre 1 y 1.5 veces ULN, n=217] o moderado [bilirrubina entre 1.5 y 3 veces ULN, n=4]. Se dispone de datos limitados sobre pacientes con daño hepático grave [bilirrubina mayor de 3 veces ULN, n=1] y se desconoce el efecto del daño hepático grave respecto de farmacocinética de avelumab.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteraciones de la fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de avelumab con respecto a genotoxicidad ni carcinogenicidad.

No se llevaron a cabo estudios de fertilidad con avelumab; sin embargo, se incluyó una evaluación de los órganos reproductores masculinos y femeninos en un estudio de toxicidad de dosis repetida de 3 meses en macacos cangrejeros. La administración semanal de avelumab no derivó en ningún efecto notable en los órganos reproductores masculinos y femeninos.

### **13.2 Toxicología y/o farmacología en animales**

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 incrementó la gravedad de algunas infecciones y aumentó las respuestas inflamatorias. Ratones con genes desactivados para PD-1 infectados con *M. tuberculosis* manifiestan una marcada disminución de la supervivencia con respecto a controles silvestres, lo que presentó un correlato con el aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias de estos animales. Ratones con genes desactivados para PD-L1 y PD-1 y ratones que recibieron anticuerpos bloqueadores PD-L1 también han manifestado una disminución de la supervivencia después de una infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Carcinoma de células de Merkel metastásico**

La eficacia y la seguridad de BAVENCIO quedó demostrada en el estudio JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647), un ensayo multicéntrico, abierto y de cohorte única en pacientes con MCC metastásico confirmado desde el punto de vista histológico cuya enfermedad había avanzado durante o después de quimioterapia administrada para enfermedad metastásica distante. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmunitaria; afecciones que requieren inmunodepresión sistémica; antecedentes de trasplante de órgano o de células madre alogénico; antecedentes de tratamiento con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4; metástasis al sistema nervioso central (CNS); infección con VIH, hepatitis B o C; o puntuación de desempeño ECOG  $\geq 2$ .

Los pacientes recibieron 10 mg/kg de BAVENCIO por medio de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta que la enfermedad avanzó o se alcanzó una toxicidad inaceptable. Los pacientes con avance radiológico de la enfermedad no relacionado con un deterioro clínico significativo, definidos como sin síntomas nuevos ni empeoramiento de estos, como así tampoco cambios del estado de desempeño por más de 2 semanas, y que no requirieron tratamiento de último recurso pudieron continuar con el tratamiento. Se efectuaron evaluaciones de respuesta tumoral cada 6 semanas. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR) confirmada de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1 según la evaluación por parte de un comité central de revisión independiente (IRC) sin conocimiento del grupo y duración de la respuesta evaluada por un IRC. El análisis de eficacia se efectuó cuando el último paciente inscripto cumplió los 12 meses de seguimiento.

Se inscribieron 88 pacientes en total. Las características de referencia de los pacientes fueron un promedio de 73 años de edad (rango: 33 a 88), 74% de los pacientes fueron hombres, 92% fueron blancos, y la puntuación de desempeño de ECOG fue de 0 (56%) o 1 (44%). El setenta y cinco por ciento de los pacientes tenían 65 años de edad o más, el 35% tenían 75 años o más, y el 3% tenían 85 o más. Se informó que el sesenta y cinco por ciento de los pacientes habían recibido un tratamiento previo contra el cáncer para combatir MCC metastásico y el 35% habían recibido dos o más tratamientos previos. El cincuenta y tres por ciento de los pacientes presentaban metástasis en vísceras. Se evaluaron muestras tumorales de todos los pacientes con respecto a la expresión de PD-L1; 66% de estos dieron resultado positivo para PD-L1 ( $\geq 1\%$  de células tumorales), 18% dieron resultado negativo para PD-L1 y del 16% se obtuvieron resultados que no fue posible evaluar por medio de un estudio inmunohistoquímico. Se evaluaron muestras tumorales de archivo para detectar poliomavirus de células de Merkel (MCV) empleando un ensayo de investigación; de los 77 pacientes con resultados pasibles de evaluación, el 52% presentaron indicios de MCV.

La Tabla 6 presenta resultados de eficacia. Se observaron respuestas en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 del tumor o de la presencia de MCV.

**Tabla 6: Resultados de eficacia del estudio JAVELIN Merkel 200**

<b>Criterios de valoración de eficacia</b>	<b>Resultados (N=88)</b>
<b>Tasa de respuesta global (ORR)</b>	
Tasa de respuesta global, (95% CI)	33.0% (23.3%, 43.8%)
Tasas de respuesta total (CR), (95% CI)	11.4% (6.6%, 19.9%)
Tasas de respuesta parcial (PR),	21.6% (13.5%, 31.7%)
<b>Duración de la respuesta (DOR)</b>	N=29
Rango en meses	2.8 a 23.3+
Pacientes con DOR $\geq$ 6 meses, n (%)	25 (86%)
Pacientes con DOR $\geq$ 12 meses, n (%)	13 (45%)

CI: Intervalo de confianza

#### 14.2 Carcinoma urotelial metastásico o local avanzado

La eficacia y la seguridad de BAVENCIO se demostró en las cohortes de UC del estudio de tumores sólidos JAVELIN Solid Tumor, un ensayo abierto multicéntrico y de cohorte única en el que participaron 242 pacientes con carcinoma urotelial (UC) metastásico o local avanzado con avance de la enfermedad durante o después de quimioterapia con platino o cuya enfermedad avanzó dentro de los 12 meses de recibir tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia de platino. Se excluyeron pacientes con metástasis activa en el sistema nervioso central o con antecedentes de esta; otros tumores malignos en los últimos 5 años; trasplante de órganos; afecciones que requieren tratamiento de inmunodepresión; o infección activa con VIH, hepatitis B o C. Se excluyeron pacientes con enfermedad autoinmunitaria, diabetes distinta al tipo 1, vitiligo, psoriasis o enfermedad tiroidea que no requirió tratamiento de inmunodepresión. Se incluyeron pacientes con independencia de su estado respecto de PD-L1.

Los pacientes recibieron BAVENCIO en una dosis intravenosa de 10 mg/kg cada 2 semanas hasta que se registró un avance clínico o radiográfico o hasta que la toxicidad resultó inaceptable. Se efectuaron evaluaciones de respuesta tumoral cada 6 semanas. Los criterios de valoración de eficacia incluyeron la tasa de respuesta global (ORR) confirmada, según la evaluación de un Comité Independiente de Revisión de Criterios de Valoración (IERC) usando Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos (RECIST) v1.1 y duración de la respuesta (DOR). Se evaluó la eficacia en pacientes a quienes se les hizo un seguimiento por un mínimo tanto de 13 semanas como de 6 meses al momento de corte de datos.

Las características de referencia demográficas y de la enfermedad de los 226 pacientes con un mínimo de 13 semanas de seguimiento fueron edad promedio 68 años (rango: 30 a 89), 72% masculinos, 80% blancos, y 34% y 66% de los pacientes poseían una puntuación de desempeño ECOG de 0 y 1, respectivamente. Cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes tenían carcinoma urotelial que no comprometía la vejiga incluido el 23% con enfermedad de las vías superiores, y 83% de los pacientes tenían metástasis en las vísceras (lesiones en diana y distintas de estas de referencia presentes fuera de los ganglios linfáticos). Nueve (4%) pacientes registraron avance de la enfermedad luego de recibir previamente solo tratamiento neoadyuvante o adyuvante con platino. Cuarenta y siete por ciento de los pacientes recibieron únicamente tratamientos previos basados en cisplatino, 32% recibieron solo tratamientos previos basados en carboplatino y 20% recibieron tratamientos basados tanto en cisplatino como en carboplatino. Al inicio, 17% de los pacientes tenían un valor de hemoglobina de  $< 10$  g/dL y 34% de los pacientes tenían metástasis de hígado.

La Tabla 7 presenta resultados de eficacia. El tiempo promedio de la respuesta fue de 2.0 meses (rango: 1.3 a 11.0) de los pacientes seguidos ya sea de  $\geq 13$  semanas o  $\geq 6$  meses. No se registraron diferencias claras

con respecto a las tasas de respuesta sobre la base de expresión tumoral de PD-L1 empleando un ensayo de estudio clínico para evaluar tinción de PD-L1 en el que el 16% de los pacientes no eran pasibles de evaluación. Entre el total de 30 pacientes que manifestaron respuesta y fueron seguidos por  $\geq 13$  semanas, 22 pacientes (73%) presentaron una respuesta continua de 6 meses o más tiempo y 4 pacientes (13%) experimentaron respuestas continuas por 12 meses o más tiempo. Entre el total de 26 pacientes que manifestaron respuesta y fueron seguidos por  $\geq 6$  meses, 22 pacientes (85%) presentaron respuestas continuas de 6 meses o más tiempo y 4 pacientes (15%) experimentaron respuestas continuas por 12 meses o más tiempo.

**Tabla 7: Resultados de eficacia de las cohortes de UC en el estudio de tumores sólidos JAVELIN Solid Tumor Trial**

<b>Criterios de valoración de eficacia</b>	<b>Seguimiento <math>\geq 13</math> semanas (N=226)</b>	<b>Seguimiento <math>\geq 6</math> meses (N=161)</b>
<b>Tasa de respuesta global (ORR) confirmada</b>		
Tasa de respuesta global n (%)	30 (13.3%)	26 (16.1%)
(95% CI)	(9.1, 18.4)	(10.8, 22.8)
Respuesta total (CR) n (%)	9 (4.0%)	9 (5.6%)
Respuesta parcial (PR) n (%)	21 (9.3%)	17 (10.6%)
<b>Duración de la respuesta (DOR)</b>		
Mediana, meses (rango)	NE (1.4+ a 17.4+)	NE (1.4+ a 17.4+)

CI: Intervalo de confianza; NE: No estimable; + denota un valor censurado

## 16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

BAVENCIO (avelumab) inyectable es una solución estéril, sin conservantes, transparente entre incolora y levemente amarilla que se administra por medio de una infusión intravenosa y se presenta en un frasco de dosis única de 200 mg/10 mL (20 mg/mL), embalada individualmente en un envase de cartón (NDC 44087-3535-1).

Almacene refrigerado entre 36° F y 46° F (2° C a 8° C) en su envase original para protegerla de la luz.

No congele ni agite el frasco.

El sello del frasco no está hecho de látex de caucho natural.

## 17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, (FDA) o Guía del medicamento.

### Reacciones adversas inmunitarias

Informe a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas inmunitarias que requieran tratamiento con corticoesteroides o hormonoterapia restitutiva, por ejemplo:

- Neumonitis: Recomendamos a los pacientes comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de aparición o empeoramiento de tos, dolor de pecho o falta de aliento [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

- Hepatitis: Recomiende a los pacientes comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de ictericia, náuseas o vómitos graves, dolor del lado derecho del abdomen, letargo o propensión a sangrado o amoratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Colitis: Recomiende a los pacientes comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de diarrea o dolor abdominal grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Endocrinopatías: Recomiende a los pacientes comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de aparición de signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Nefritis y disfunción renal: Recomiende a los pacientes comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de aparición de signos o síntomas de nefritis incluidos disminución de la producción de orina, sangre en la orina, edema de tobillos, pérdida del apetito y cualquier otro síntoma de disfunción renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

#### Reacciones a la infusión

Recomiende a los pacientes comunicarse de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de aparición de signos o síntomas de reacciones potenciales a la infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

#### Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres con potencial reproductivo que BAVENCIO puede causar daño fetal. Indique a las mujeres de potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con BAVENCIO y por lo menos un mes más después de la última dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1 8.3)*].

#### Lactancia

Indique a las madres en período de lactancia que no amamenten mientras estén tomando BAVENCIO y por lo menos durante un mes después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Elaborado por:  
EMD Serono, Inc.  
Rockland, MA 02370  
U.S.A.

Comercializado por:  
EMD Serono, Inc. y Pfizer Inc., NY, NY 10017

N. ° de licencia en EE. UU.: 1773  
Producto de Suiza

BAVENCIO es una marca registrada de Merck  
KGaA, Darmstadt, Alemania

## GUÍA DEL MEDICAMENTO

BAVENCIO® (avelumab)  
inyectable

### ¿Cuál es la información más importante que necesito saber sobre BAVENCIO?

**BAVENCIO es un medicamento que puede tratar un tipo de cáncer de piel o un cáncer de vejiga o de las vías urinarias al colaborar con su sistema inmunitario. BAVENCIO puede hacer que su sistema inmunitario ataque órganos y tejidos normales y así afectar la manera en que estos funcionan. A veces esos problemas se agravan o ponen en riesgo la vida, y esto puede llevar a la muerte.**

**Llame o visite de inmediato a su proveedor de atención médica si presenta cualquier síntoma de los siguientes problemas o si estos síntomas empeoran:**

**Problemas pulmonares (neumonitis).** Los signos y síntomas de neumonitis pueden incluir:

- aparición o empeoramiento de tos
- falta de aliento
- dolor de pecho

**Problemas hepáticos (hepatitis).** Los signos y síntomas de la hepatitis pueden incluir:

- ictericia (piel o parte blanca de los ojos)
- orina oscura (color té)
- náuseas o vómitos graves
- mayor facilidad de sangrar o amoratarse de la normal
- dolor del lado derecho de su abdomen
- menor apetito del habitual
- somnolencia

**Problemas intestinales (colitis).** Los signos y síntomas de la colitis pueden incluir:

- diarrea (heces blandas) o más evacuaciones intestinales de las habituales
- sangre en las heces o heces oscuras, alquitranadas o pegajosas
- sensibilidad o dolor intenso de abdomen

**Problemas de glándulas hormonales (especialmente suprarrenales, tiroidea y páncreas).** Los signos y síntomas de que sus glándulas hormonales no están funcionando adecuadamente pueden incluir:

- latidos cardíacos acelerados
- estreñimiento
- aumento de la sudoración
- voz más grave
- cansancio extremo
- presión arterial muy baja
- aumento o disminución de peso
- micción más frecuente de lo usual
- mayor apetito o sed de lo usual
- mareos o desmayos
- caída del cabello
- náuseas o vómitos
- cambios de humor o conducta, por ejemplo, irritabilidad
- dolor abdominal
- falta de memoria
- sensación de frío

**Problemas renales, incluida nefritis.** Los signos y síntomas de los problemas de riñón pueden incluir:

- disminución de la producción de orina
- hinchazón de los tobillos
- sangre en la orina
- pérdida del apetito

**Problemas en otros órganos.** Los signos y síntomas pueden incluir:

- debilidad muscular grave
- cansancio, somnolencia
- dolor articular o muscular intenso o persistente
- hinchazón de los pies y las piernas
- opresión y dolor de pecho
- mareos o desmayos
- dificultad para respirar
- fiebre, síntomas como de gripe
- sarpullido, ampollas o descamación
- cambios de la visión
- cambios de los latidos cardíacos, como latidos acelerados, salteados o sensación de golpeteo

**Reacciones graves a la infusión.** Los signos y síntomas de reacciones graves a la infusión pueden incluir:

- escalofríos o temblor
- presión arterial baja
- urticaria
- fiebre
- enrojecimiento de la cara
- dolor de espalda
- falta de aliento o sibilancias
- dolor abdominal

**Recibir tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que esos problemas se agraven.**

Su proveedor de atención médica lo revisará para evaluar esos problemas durante su tratamiento con BAVENCIO. Es posible que su proveedor de atención médica lo trate con medicamentos corticoesteroides o de terapia de reemplazo hormonal (hormonoterapia reconstitutiva). Es posible que su proveedor de atención médica posponga o detenga totalmente su tratamiento con BAVENCIO si usted presenta efectos secundarios graves.

### ¿Qué es BAVENCIO?

BAVENCIO es un medicamento de venta con prescripción que se usa para tratar:

- un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma de células de Merkel (MCC) en adultos y niños a partir de los 12 años de edad. BAVENCIO se puede usar cuando su cáncer de piel se ha extendido.
- un tipo de cáncer de la vejiga o de las vías urinarias que se llama carcinoma urotelial (UC). BAVENCIO se puede usar cuando su cáncer:
  - se extendió y no se puede extraer con una cirugía (carcinoma urotelial avanzado), y
  - usted recibió quimioterapia con un fármaco que contiene platino y no funcionó o dejó de funcionar.

Se desconoce si BAVENCIO es seguro y efectivo en niños menores de 12 años.

### Antes de que le administren BAVENCIO, informe a su proveedor de atención médica todas sus afecciones, incluso si:

- tiene problemas del sistema inmunitario, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa
- recibió un trasplante de órganos
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene problemas hepáticos o renales
- tiene diabetes
- está embarazada o está planeando un embarazo. BAVENCIO puede dañar a su bebé antes del nacimiento. Si está en condiciones de quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo efectivo durante su tratamiento y por lo menos hasta 1 mes después de recibir la última dosis de BAVENCIO.
- está amamantando o planea hacerlo. No se sabe si BAVENCIO puede estar presente en su leche materna. No amamante durante el tratamiento y por lo menos hasta 1 mes después de la dosis final de BAVENCIO.

**Informe a su proveedor de atención médica todos los medicamentos que toma:** incluya los de venta libre y con prescripción médica, las vitaminas y los suplementos de hierbas.

### ¿Cómo recibiré BAVENCIO?

- Su proveedor de atención médica le administrará BAVENCIO en una vena por medio de una vía intravenosa (i.v.) durante 60 minutos.
- Generalmente BAVENCIO se administra cada 2 semanas.
- Su proveedor de atención médica le administrará medicamentos antes de las primeras 4 infusiones y posteriormente según se requiera para ayudar a reducir las reacciones a las infusiones.
- Su proveedor de atención médica decidirá cuántos tratamientos necesita.
- Su proveedor de atención médica le solicitará análisis de sangre para detectar si usted está experimentando ciertos efectos secundarios.
- Si pierde alguna cita, llame lo antes posible a su proveedor de atención médica para reprogramarla.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BAVENCIO?

**BAVENCIO puede causar efectos secundarios serios, por ejemplo:**

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que necesito saber sobre BAVENCIO?”**

Los efectos secundarios más comunes de BAVENCIO en las personas que tienen carcinoma de células de Merkel (MCC) son:

- sensación de cansancio
- dolor óseo y muscular
- diarrea
- náuseas
- reacción a la infusión que incluye escalofríos, fiebre y dolor de espalda
- sarpullido
- disminución del apetito
- hinchazón de sus manos, pies o tobillos

Los efectos secundarios más comunes de BAVENCIO en las personas que tienen carcinoma urotelial (UC) son:

- sensación de cansancio
- reacción a la infusión que incluye escalofríos, fiebre, dolor de espalda, enrojecimiento y falta de aliento
- dolor óseo y muscular
- náuseas
- disminución del apetito
- infección de las vías urinarias

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BAVENCIO. Solicite más información a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

Llame a su médico para solicitarle su consejo profesional sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

### Información general sobre el uso seguro y efectivo de BAVENCIO

A veces, los medicamentos se recetan para propósitos distintos de los que se enumeran en la Guía del medicamento. Si desea obtener más información sobre BAVENCIO, hable con su proveedor de atención médica. Si lo desea, puede pedirle a su proveedor de atención médica que le proporcione información sobre BAVENCIO que haya sido escrita para profesionales de la salud.

### ¿Cuáles son los ingredientes de BAVENCIO?

**Ingrediente activo:** avelumab

**Ingredientes inactivos:** D-mannitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, sodium hydroxide y agua para inyectar

**Elaborado por:** EMD Serono, Inc. One Technology Place, Rockland, MA 02370 USA, U.S. Nro. de licencia 1773.

**Comercializado por:** EMD Serono, Inc. and Pfizer Inc., NY, NY 10017 USA.

BAVENCIO es una marca registrada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Para obtener más información, llame gratuitamente al 1-844-826-8371 o visite [www.bavencio.com](http://www.bavencio.com).