

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bavencio 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de concentrado contém 20 mg de avelumab.

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 200 mg de avelumab.

Avelumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra a proteína ligando de superfície celular imunomoduladora PD-L1 e é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada. O pH da solução encontra-se no intervalo de 5,0 - 5,6 e a osmolalidade varia entre 285 e 350 mOsm/kg.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Bavencio é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM).

Bavencio é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção em primeira linha de doentes adultos com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, que se encontram livres de progressão após quimioterapia à base de platina.

Bavencio em combinação com axitinib é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento do cancro.

#### Posologia

A dose recomendada de Bavencio em monoterapia é de 800 mg administrada por via intravenosa durante 60 minutos, em intervalos de 2 semanas.

A administração de Bavencio deve continuar de acordo com o esquema recomendado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose recomendada de Bavencio em combinação com axitinib é de 800 mg administrada por via intravenosa durante 60 minutos, em intervalos de 2 semanas, e axitinib 5 mg por via oral administrada duas vezes por dia (com um intervalo de 12 horas), com ou sem alimentos, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para informação sobre a posologia de axitinib, queira consultar o resumo das características do medicamento de axitinib.

#### Pré-medicação

Os doentes têm de ser pré-medicados com um anti-histamínico e com paracetamol antes das primeiras 4 perfusões de Bavencio. Se a quarta perfusão terminar sem uma reação relacionada com a perfusão, a pré-medicação em perfusões subsequentes deverá ser administrada de acordo com o critério do médico.

#### Modificações do tratamento

Não se recomenda escalonamento ou redução da dose. Pode ser necessário adiar ou descontinuar a administração da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais; ver Tabela 1.

As normas de orientação para o controlo de reações adversas imunomediadas estão descritas na secção 4.4.

**Tabela 1: Normas de orientação para a suspensão ou descontinuação de Bavencio**

<b>Reação adversa relacionada com o tratamento</b>	<b>Gravidade*</b>	<b>Modificação do tratamento</b>
Reações relacionadas com a perfusão	Reação relacionada com a perfusão de Grau 1	Diminuir em 50% a velocidade da perfusão
	Reação relacionada com a perfusão de Grau 2	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1; retomar perfusão a 50% da velocidade
	Reação relacionada com a perfusão de Grau 3 ou Grau 4	Descontinuar permanentemente
Pneumonite	Pneumonite de Grau 2	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1
	Pneumonite de Grau 3 ou Grau 4 ou pneumonite de Grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente
Hepatite Para Bavencio em combinação com axitinib, ver abaixo	Aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) superior a 3 e até 5 vezes o limite superior do normal (LSN) ou bilirrubina total superior a 1,5 e até 3 vezes o LSN	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1
	AST ou ALT superior a 5 vezes o LSN ou bilirrubina total superior a 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Colite	Colite ou diarreia de Grau 2 ou Grau 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1
	Colite ou diarreia de Grau 4 ou colite de Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente
Pancreatite	Suspeita de pancreatite	Suspender
	Pancreatite confirmada	Descontinuar permanentemente
Miocardite	Suspeita de miocardite	Suspender
	Miocardite confirmada	Descontinuar permanentemente

<b>Reação adversa relacionada com o tratamento</b>	<b>Gravidade*</b>	<b>Modificação do tratamento</b>
Endocrinopatias (hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência suprarrenal, hiperglicemia)	Endocrinopatias de Grau 3 ou Grau 4	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1
Nefrite e disfunção renal	Creatinina sérica superior a 1,5 e até 6 vezes o LSN	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1
	Creatinina sérica mais de 6 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente
Reações cutâneas	Erupção cutânea de Grau 3	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1
	Erupção cutânea de Grau 4 ou Grau 3 recorrente ou síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET) confirmada	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas (incluindo outras reações adversas imunomediadas clinicamente importantes listadas em “Outras reações adversas imunomediadas” (ver secção 4.4))	Qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinais ou sintomas clínicos de Grau 2 ou Grau 3 de uma reação adversa imunomediada não descrita acima</li> </ul>	Suspender até recuperação das reações adversas para Grau 0-1
	Qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Reação adversa com risco de vida ou de Grau 4 (excluindo endocrinopatias controladas com terapêutica hormonal de substituição)</li> <li>Reação adversa imunomediada de Grau 3 recorrente</li> <li>Necessidade de 10 mg por dia ou mais de prednisona ou equivalente, durante mais de 12 semanas</li> <li>Reações adversas imunomediadas persistentes de Grau 2 ou Grau 3 com uma duração igual ou superior a 12 semanas</li> </ul>	Descontinuar permanentemente

\* A toxicidade foi classificada de acordo com os *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critérios Comuns de Terminologia para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Câncer), versão 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

#### *Modificações ao tratamento ao utilizar Bavencio em combinação com axitinib*

Se a ALT ou a AST for  $\geq 3$  vezes o LSN mas  $< 5$  vezes o LSN ou a bilirrubina total for  $\geq 1,5$  vezes o LSN mas  $< 3$  vezes o LSN, tanto o Bavencio como o axitinib devem ser suspensos até à recuperação destas reações adversas para Grau 0-1. Se as mesmas persistirem (período superior a 5 dias), deve considerar-se corticoterapia com prednisona ou equivalente, seguido de redução progressiva da dose. Deve considerar-se a reintrodução de Bavencio ou de axitinib ou a reintrodução sequencial com Bavencio e axitinib após a recuperação. Deve considerar-se uma redução da dose de axitinib de acordo com o respetivo resumo das características do medicamento se houver reintrodução com axitinib.

Se a ALT ou a AST for  $\geq 5$  vezes o LSN ou  $> 3$  vezes o LSN concomitantemente com uma bilirrubina total  $\geq 2$  vezes o LSN ou uma bilirrubina total  $\geq 3$  vezes o LSN, deve descontinuar-se permanentemente o Bavencio e o axitinib, e deverá considerar-se terapêutica com corticosteroides.

#### *Recomendação de modificação da dose de axitinib quando utilizado com Bavencio*

Quando Bavencio é administrado em combinação com axitinib, queira consultar o resumo das características do medicamento de axitinib relativamente a modificações da dose recomendada de axitinib.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos ( $\geq 65$  anos) (ver secções 5.1 e 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Não existem dados suficientes em doentes com compromisso renal grave para serem feitas recomendações posológicas.

##### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Não existem dados suficientes em doentes com compromisso hepático moderado ou grave para serem feitas recomendações posológicas.

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Bavencio em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis de Bavencio encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Bavencio é apenas para perfusão intravenosa. Não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Bavencio tem de ser diluído com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%). Deverá ser administrado durante 60 minutos por perfusão intravenosa utilizando um filtro em linha ou um filtro adicional, estéril, apirrogénico, com baixa ligação às proteínas, de 0,2 micrómetros.

Para instruções acerca da preparação e administração do medicamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em doentes em tratamento com avelumab, que podem ser graves (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão incluindo pirexia, arrepios, rubores, hipotensão, dispneia, respiração sibilante, lombalgia, dor abdominal e urticária.

No caso de reações relacionadas com a perfusão de Grau 3 ou Grau 4, a perfusão deve ser interrompida e avelumab deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

No caso de reações relacionadas com a perfusão de Grau 1, a velocidade de perfusão deve ser diminuída em 50% para a perfusão em curso. Em doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 2, a perfusão deve ser temporariamente descontinuada até recuperação para o Grau 1 ou até resolução, sendo em seguida reiniciada com uma velocidade 50% mais lenta (ver secção 4.2).

No caso de recorrência de uma reação relacionada com a perfusão de Grau 1 ou Grau 2, o doente pode continuar a receber avelumab sob monitorização frequente, após modificação adequada da velocidade da perfusão e pré-medicação com paracetamol e um anti-histamínico (ver secção 4.2).

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, 24,6% (513/2082) dos doentes tiveram reações relacionadas com a perfusão. Destes, 97,7% (501/513) apresentaram uma primeira reação relacionada com a perfusão nas primeiras 4 perfusões. Entre estes doentes, 2,7% (14/513) apresentaram uma reação de Grau  $\geq 3$ . Nos restantes 2,3% (12/513) dos doentes, as reações relacionadas com a perfusão ocorreram após as primeiras 4 perfusões e 91,7% (11/12) foram de Grau 1 ou Grau 2.

#### Reações adversas imunomediadas

A maioria das reações adversas imunomediadas com avelumab foram reversíveis e controladas com descontinuação temporária ou permanente de avelumab, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte.

No caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve efetuar-se uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, avelumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Se forem utilizados corticosteroides para tratar uma reação adversa, após melhoria da mesma, deve ser iniciada uma redução progressiva dos corticosteroides com, pelo menos, 1 mês de duração.

Em doentes cujas reações adversas imunomediadas não puderam ser controladas com a utilização de corticosteroides, pode considerar-se a administração de outros imunossuppressores sistémicos.

Em doentes com doença autoimune (DAI) preexistente, os dados de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após a terapêutica com inibidores dos *checkpoints* imunitários pode ser aumentado, em comparação com o risco em doentes sem DAI preexistente. Além disso, as exacerbações da DAI subjacente foram frequentes, mas a maioria foi ligeira e controlável.

#### Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite imunomediada em doentes tratados com avelumab. Foi notificado um caso fatal em doentes tratados com avelumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de pneumonite imunomediada, devendo excluir-se outras causas que não sejam a pneumonite imunomediada. Uma pneumonite suspeita deve ser confirmada por exame radiográfico.

Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Grau  $\geq 2$  (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide).

Avelumab deve ser suspenso no caso de pneumonite imunomediada de Grau 2 até à sua resolução, e descontinuado permanentemente no caso de pneumonite imunomediada de Grau 3, Grau 4 ou de Grau 2 recorrente (ver secção 4.2).

#### Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada em doentes tratados com avelumab. Foram notificados dois casos fatais em doentes tratados com avelumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de alterações da função hepática e sintomas de hepatite imunomediada, devendo excluir-se outras causas que não sejam a hepatite imunomediada.

Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Grau  $\geq 2$  (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide).

Avelumab deve ser suspenso no caso de hepatite imunomediada de Grau 2 até à sua resolução, e descontinuado permanentemente no caso de hepatite imunomediada de Grau 3 ou Grau 4 (ver secção 4.2).

#### Colite imunomediada

Foi notificada colite imunomediada em doentes tratados com avelumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de colite imunomediada, devendo excluir-se outras causas que não sejam a colite imunomediada. Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Grau  $\geq 2$  (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide).

Avelumab deve ser suspenso no caso de colite imunomediada de Grau 2 ou Grau 3 até à sua resolução, e descontinuado permanentemente no caso de colite imunomediada de Grau 4 ou de Grau 3 recorrente (ver secção 4.2).

#### Pancreatite imunomediada

Foi notificada pancreatite imunomediada em doentes tratados com avelumab. Foram notificados dois casos fatais em doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de pancreatite imunomediada. No caso de doentes sintomáticos, encaminhar para consulta de gastroenterologia e efetuar exames complementares de diagnóstico (incluindo imagiologia) para assegurar que se iniciam medidas apropriadas numa fase precoce. Devem administrar-se corticosteroides para a pancreatite imunomediada (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide).

Avelumab deve ser suspenso no caso de suspeita de pancreatite imunomediada. Avelumab deve ser permanentemente descontinuado no caso de confirmação de pancreatite imunomediada (ver secção 4.2).

#### Miocardite imunomediada

Foi notificada miocardite imunomediada em doentes tratados com avelumab. Foram notificados dois casos fatais em doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de miocardite imunomediada. No caso de doentes sintomáticos, encaminhar para consulta de cardiologia e efetuar exames complementares de diagnóstico para assegurar que se iniciam medidas apropriadas numa fase precoce. Devem administrar-se corticosteroides para a miocardite imunomediada (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Caso não haja melhorias no período de 24 horas com corticosteroides, deve considerar-se imunossupressão adicional (p. ex., micofenolato, infliximab, globulina antitimocítica).

Avelumab deve ser suspenso no caso de suspeita de miocardite imunomediada. Avelumab deve ser permanentemente descontinuado no caso de confirmação de miocardite imunomediada (ver secção 4.2).

### Endocrinopatias imunomediadas

Foram notificadas perturbações da tiroide imunomediadas, insuficiência suprarrenal imunomediada e diabetes *mellitus* Tipo 1 em doentes tratados com avelumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais clínicos e sintomas de endocrinopatias. Avelumab deve ser suspenso em endocrinopatias de Grau 3 ou Grau 4 até à sua resolução (ver secção 4.2).

#### *Perturbações da tiroide (hipotiroidismo/hipertiroidismo)*

As perturbações da tiroide podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e de sinais clínicos e sintomas de perturbações da tiroide. O hipotiroidismo deve ser tratado com terapêutica de substituição e o hipertiroidismo com um medicamento antitiroideu, conforme necessário.

Avelumab deve ser suspenso no caso de perturbações da tiroide de Grau 3 ou Grau 4 (ver secção 4.2).

#### *Insuficiência suprarrenal*

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal durante e após o tratamento. No caso de insuficiência suprarrenal de Grau  $\geq 3$ , devem administrar-se corticosteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona por via intravenosa ou equivalente por via oral), seguindo-se uma redução progressiva até ser atingida uma dose igual ou inferior a 10 mg/dia.

Avelumab deve ser suspenso no caso de insuficiência suprarrenal sintomática de Grau 3 ou Grau 4 (ver secção 4.2).

#### *Diabetes mellitus Tipo 1*

Avelumab pode causar diabetes *mellitus* Tipo 1, incluindo cetoacidose diabética (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de hiperglicemia ou de outros sinais e sintomas de diabetes. Iniciar o tratamento com insulina para a diabetes *mellitus* Tipo 1. Avelumab deve ser suspenso e devem administrar-se anti-hiperglicemiantes em doentes com hiperglicemia de Grau  $\geq 3$ . O tratamento com avelumab deve ser reiniciado quando se tiver atingido o controlo metabólico com a terapêutica de substituição com insulina.

### Nefrite e disfunção renal imunomediadas

Avelumab pode causar nefrite imunomediada (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de creatinina sérica elevada antes do tratamento e periodicamente durante o mesmo. Devem administrar-se corticosteroides (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide) no caso de nefrite de Grau  $\geq 2$ . Avelumab deve ser suspenso no caso de nefrite de Grau 2 ou Grau 3 até à sua resolução para  $\leq$  Grau 1, e descontinuado permanentemente no caso de nefrite de Grau 4.

### Outras reações adversas imunomediadas

Foram notificadas outras reações adversas imunomediadas clinicamente importantes em estudos clínicos ou na utilização pós-comercialização de avelumab: miosite, hipopituitarismo, uveíte, miastenia gravis, síndrome miasténica, cistite não infecciosa, sarcoidose, síndrome de Guillain-Barré, colangite esclerosante, artrite, polimialgia reumática e síndrome de Sjogren (ver secção 4.8).

No caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, assegurar que é efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas, avelumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Avelumab deve ser reiniciado quando a reação adversa imunomediada regressar ao Grau 1 ou menos, após a redução progressiva do corticosteroide. Avelumab deve ser descontinuado permanentemente no caso de qualquer reação adversa imunomediada de Grau 3 que recorra e de uma reação adversa imunomediada de Grau 4 (ver secção 4.2).



#### Hepatotoxicidade (em combinação com axitinib)

Ocorreu hepatotoxicidade em doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib com frequências superiores às esperadas nas elevações da AST e da ALT de Grau 3 e Grau 4 em comparação com avelumab em monoterapia (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados com maior frequência para deteção de alterações da função hepática e sintomas em comparação com avelumab em monoterapia.

Avelumab deve ser suspenso no caso de hepatotoxicidade de Grau 2 até à sua resolução e deve ser permanentemente descontinuado no caso de hepatotoxicidade de Grau 3 ou Grau 4. Devem considerar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Grau  $\geq 2$  (ver secção 4.2).

#### Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes com as seguintes patologias foram excluídos dos estudos clínicos: metástases ativas no sistema nervoso central (SNC), doença autoimune ativa ou anterior, antecedentes de outras neoplasias malignas nos últimos 5 anos, transplante de órgão, patologias que exigiam imunossupressão terapêutica ou infeção ativa pelo VIH ou hepatite B ou C.

Avelumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma análise cuidadosa do potencial benefício-risco numa base individual.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Bavencio tem de ser diluído com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%). Isto deve ser tido em consideração para os doentes a fazer uma dieta com teor em sódio controlado (ver secção 6.6).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com avelumab.

Avelumab é metabolizado principalmente através de vias catabólicas e, portanto, não se prevê que avelumab tenha interações medicamentosas farmacocinéticas com outros medicamentos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber avelumab e devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com avelumab e, pelo menos, durante 1 mês após a última dose de avelumab.

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de avelumab em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com avelumab. Contudo, em modelos murinos de gravidez, demonstrou-se que o bloqueio da sinalização PD-L1 interfere com a tolerância ao feto e resulta num aumento da perda fetal (ver secção 5.3). Estes resultados indicam, com base no seu mecanismo de ação, que a administração de avelumab durante a gravidez acarreta um risco potencial de lesão fetal, incluindo um aumento das taxas de aborto ou de nados-mortos.

Sabe-se que as imunoglobulinas IgG1 humanas atravessam a barreira placentária. Consequentemente, avelumab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Não se recomenda a utilização de avelumab durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com avelumab.

#### Amamentação

Desconhece-se se avelumab é excretado no leite humano. Como se sabe que os anticorpos podem ser excretados no leite humano, não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes.

As mulheres que estejam a amamentar devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento e, pelo menos, durante 1 mês após a última dose devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes.

#### Fertilidade

O efeito de avelumab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Embora não tenham sido realizados estudos para avaliar o efeito de avelumab na fertilidade, não se observaram efeitos dignos de nota nos órgãos reprodutores femininos em macacos, com base em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e de 3 meses (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de avelumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Foi notificada fadiga após a administração de avelumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a tomarem precauções quando conduzem ou utilizam máquinas, até terem a certeza de que avelumab não os afeta de forma adversa.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Avelumab é associado a reações adversas imunomediadas. A maioria destas, incluindo reações graves, resolveram-se após o início da terapêutica médica apropriada ou a suspensão de avelumab (ver abaixo “Descrição de reações adversas selecionadas”).

As reações adversas mais frequentes com avelumab foram fadiga (30,0%), náuseas (23,6%), diarreia (18,5%), obstipação (18,1%), diminuição do apetite (17,6%), reações relacionadas com a perfusão (15,9%), vômitos (15,6%) e diminuição de peso (14,5%).

As reações adversas mais frequentes de Grau  $\geq 3$  foram anemia (5,6%), hipertensão (3,9%), hiponatremia (3,6%), dispneia (3,5%) e dor abdominal (2,6%). As reações adversas graves foram as reações adversas imunomediadas e a reação relacionada com a perfusão (ver secção 4.4).

#### Lista tabelada de reações adversas

Avaliou-se a segurança de avelumab em monoterapia em 2082 doentes com tumores sólidos, incluindo CCM metastático ou CU localmente avançado ou metastático, que receberam 10 mg/kg de avelumab em intervalos de 2 semanas, em estudos clínicos e na utilização pós-comercialização de avelumab (ver Tabela 2).

Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com avelumab em monoterapia**

<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes	Anemia
Frequentes	Linfopenia, trombocitopenia
Pouco frequentes	Eosinofilia <sup>§</sup>
Desconhecida	Neutropenia*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade, hipersensibilidade medicamentosa, sarcoidose**
Raros	Reação anafilática, hipersensibilidade de Tipo I
<b>Doenças endócrinas</b>	
Frequentes	Hipotireoidismo*, hipertireoidismo*
Pouco frequentes	Insuficiência suprarrenal*, tiroidite autoimune*, tiroidite*, hipotireoidismo autoimune*
Raros	Insuficiência suprarrenal aguda*, hipopituitarismo*
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Diminuição do apetite
Frequentes	Hiponatremia
Pouco frequentes	Hiperglicemia*
Raros	Diabetes <i>mellitus</i> *, diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1*
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Cefaleia, tonturas, neuropatia periférica
Pouco frequentes	Miastenia gravis* <sup>†</sup> , síndrome miasténica* <sup>†</sup>
Raros	Síndrome de Guillain-Barré*, síndrome de Miller Fisher*
<b>Afeções oculares</b>	
Raros	Uveíte*
<b>Cardiopatias</b>	
Raros	Miocardite*
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipertensão
Pouco frequentes	Hipotensão, rubor
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito frequentes	Tosse, dispneia
Frequentes	Pneumonite*
Raros	Doença pulmonar intersticial*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Náuseas, diarreia, obstipação, vômitos, dor abdominal
Frequentes	Xerostomia
Pouco frequentes	Íleo, colite*
Raros	Pancreatite*, colite autoimune*, enterocolite*, pancreatite autoimune*, enterite*, proctite*
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Pouco frequentes	Hepatite autoimune*
Raros	Insuficiência hepática aguda*, insuficiência hepática*, hepatite*, hepatotoxicidade*
Desconhecida	Colangite esclerosante*
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Prurido*, erupção cutânea*, pele seca, erupção cutânea maculopapular*
Pouco frequentes	Eczema, dermatite, erupção cutânea pruriginosa*, psoríase*, eritema*, erupção cutânea eritematosa*, erupção cutânea generalizada*, erupção cutânea macular*, erupção cutânea papular*
Raros	Eritema multiforme*, púrpura*, vitiligo*, prurido generalizado*, dermatite esfoliativa*, penfigoide*, dermatite psoriasiforme*, erupção medicamentosa*, líquen plano*

<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Muito frequentes	Lombalgia, artralgia
Frequentes	Mialgia
Pouco frequentes	Miosite*, artrite reumatoide*
Raros	Artrite*, poliartrite*, oligoartrite*, síndrome de Sjogren*
Desconhecida	Polimialgia reumática*
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Insuficiência renal*, nefrite*
Raros	Nefrite túbulo-intersticial*, cistite não infecciosa*
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	Fadiga, pirexia, edema periférico
Frequentes	Astenia, arrepios, doença semelhante a gripe
Raros	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica*
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Diminuição de peso
Frequentes	Aumento da creatinina sérica, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da lipase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da amilase
Pouco frequentes	Aumento da alanina aminotransferase (ALT)*, aumento da aspartato aminotransferase (AST)*, aumento da creatina fosfocinase sérica*
Raros	Aumento das transaminases*, diminuição da tiroxina livre*, aumento da hormona estimulante da tireoide sérica*
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
Muito frequentes	Reação relacionada com a perfusão

\* Reação adversa imunomediada com base em revisão médica

\*\* Observou-se sarcoidose em estudos clínicos em doentes que receberam avelumab em combinação com quimioterapia à base de platina

† As reações adversas ocorreram em 4000 doentes estimados expostos a monoterapia com avelumab para além da análise agrupada

§ Reação observada apenas no estudo EMR100070-003 (Parte B) após o *cut-off* dos dados da análise agrupada, tendo sido a frequência estimada

### Carcinoma de células renais

#### Resumo do perfil de segurança

A segurança de avelumab em combinação com axitinib foi avaliada em dois estudos clínicos em 489 doentes com CCR avançado, aos quais se administraram 10 mg/kg de avelumab, em intervalos de 2 semanas e 5 mg de axitinib por via oral duas vezes por dia.

Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes foram diarreia (62,8%), hipertensão (49,3%), fadiga (42,9%), náuseas (33,5%), disfonia (32,7%), diminuição do apetite (26,0%), hipotireoidismo (25,2%), tosse (23,7%), cefaleias (21,3%), dispneia (20,9%) e artralgia (20,9%).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em 489 doentes com CCR avançado tratados em dois estudos clínicos ou na utilização pós-comercialização de avelumab em combinação com axitinib estão apresentadas na Tabela 3.

Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 3: Reações adversas em doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib**

<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Infeções e infestações</b>	
Pouco frequentes	Erupção cutânea pustular*
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Frequentes	Anemia, trombocitopenia
Pouco frequentes	Linfopenia, eosinofilia
Desconhecida	Neutropenia*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Frequentes	Hipersensibilidade
<b>Doenças endócrinas</b>	
Muito frequentes	Hipotiroidismo*
Frequentes	Hipertiroidismo*, insuficiência suprarrenal*, tiroidite*
Pouco frequentes	Tiroidite autoimune*, hipofisite*
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Diminuição do apetite
Frequentes	Hiperglicemia*
Pouco frequentes	Diabetes <i>mellitus</i> *, diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1*
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes	Cefaleias, tonturas
Frequentes	Neuropatia periférica
Pouco frequentes	Miastenia gravis*, síndrome miasténica*
<b>Cardiopatias</b>	
Pouco frequentes	Miocardite*
<b>Vasculopatias</b>	
Muito frequentes	Hipertensão
Frequentes	Hipotensão, rubor
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito frequentes	Disfonia, tosse, dispneia
Frequentes	Pneumonite*
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Diarreia, náuseas, obstipação, vômitos, dor abdominal
Frequentes	Xerostomia, colite*
Pouco frequentes	Colite autoimune*, pancreatite autoimune*, enterocolite*, íleo, pancreatite necrosante*
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes	Função hepática anormal*
Pouco frequentes	Hepatite*, hepatotoxicidade*, hepatite imunomediada*, afeções hepáticas*
Desconhecida	Colangite esclerosante*
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	Erupção cutânea*, prurido*
Frequentes	Erupção cutânea pruriginosa*, erupção cutânea maculopapular*, prurido generalizado*, dermatite acneiforme, eritema*, erupção cutânea macular*, erupção cutânea papular*, erupção cutânea eritematosa*, dermatite*, eczema, erupção cutânea generalizada*
Pouco frequentes	Erupção medicamentosa*, eritema multiforme*, psoríase*
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Muito frequentes	Artralgia, lombalgia, mialgia
Pouco frequentes	Artrite*
Desconhecida	Polimialgia reumática*, síndrome de Sjogren*
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes	Lesão renal aguda*

<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	Fadiga, arrepios, astenia, pirexia
Frequentes	Edema periférico, doença semelhante a gripe
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Diminuição de peso, aumento da alanina aminotransferase (ALT)*, aumento da aspartato aminotransferase (AST)*
Frequentes	Aumento da creatinina sérica, aumento da amilase, aumento da lipase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da creatina fosfocinase sérica*, diminuição da hormona estimulante da tireoide*, aumento das transaminases*
Pouco frequentes	Aumento nos testes da função hepática*
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
Muito frequentes	Reação relacionada com a perfusão

\* Reação adversa imunomediada com base em revisão médica

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados referentes às reações adversas imunomediadas para avelumab em monoterapia baseiam-se em 2082 doentes, incluindo 1650 doentes no estudo de fase I EMR100070-001 em tumores sólidos, 88 doentes no estudo EMR100070-003 no CCM e 344 doentes no estudo B9991001 no CU, e para avelumab em combinação com axitinib os dados baseiam-se em 489 doentes nos estudos B9991002 e B9991003 no CCR (ver secção 5.1).

As normas de orientação para o controlo e tratamento destas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

#### Pneumonite imunomediada

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, 1,3% (28/2082) dos doentes desenvolveram pneumonite imunomediada. Destes doentes, 1 (menos de 0,1%) doente teve uma pneumonite imunomediada com evolução fatal, 1 (menos de 0,1%) doente teve pneumonite imunomediada de Grau 4, e 6 (0,3%) doentes tiveram pneumonite imunomediada de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da pneumonite imunomediada foi de 2,5 meses (intervalo: 3 dias a 13,8 meses). A duração mediana foi de 8,1 semanas (intervalo: 4 dias a mais de 4,9 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,4% (9/2082) dos doentes devido a pneumonite imunomediada. Os 28 doentes com pneumonite imunomediada foram tratados com corticosteroides e 21 (75%) dos 28 doentes receberam corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 9 dias (intervalo: 1 dia a 2,3 meses). A pneumonite imunomediada resolveu-se em 18 (64,3%) dos 28 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, 0,6% (3/489) dos doentes desenvolveram pneumonite imunomediada. Destes doentes, nenhum teve pneumonite imunomediada de Grau  $\geq 3$ .

O tempo mediano até ao início da pneumonite imunomediada foi de 3,7 meses (intervalo: 2,7 meses a 8,6 meses). A duração mediana foi de 2,6 meses (intervalo: 3,3 semanas a mais de 7,9 meses).

A pneumonite imunomediada não levou à descontinuação de avelumab em qualquer doente. Os 3 doentes com pneumonite imunomediada foram tratados com corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 3,3 meses (intervalo: 3 semanas a 22,3 meses). A pneumonite imunomediada resolveu-se em 2 (66,7%) dos 3 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

### Hepatite imunomediada

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, 1,0% (21/2082) dos doentes desenvolveram hepatite imunomediada. Destes doentes, 2 (0,1%) doentes tiveram hepatite imunomediada com evolução fatal e 16 (0,8%) doentes tiveram hepatite imunomediada de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da hepatite imunomediada foi de 3,3 meses (intervalo: 9 dias a 14,8 meses). A duração mediana foi de 2,5 meses (intervalo: 1 dia a mais de 7,4 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,6% (13/2082) dos doentes devido a hepatite imunomediada. Os 21 doentes com hepatite imunomediada foram tratados com corticosteroides e 20 (95,2%) dos 21 doentes receberam corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 17 dias (intervalo: 1 dia a 4,1 meses). A hepatite imunomediada resolveu-se em 12 (57,1%) dos 21 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, 6,3% (31/489) dos doentes desenvolveram hepatite imunomediada. Destes doentes, 18 (3,7%) doentes tiveram hepatite imunomediada de Grau 3 e 3 (0,6%) doentes tiveram hepatite imunomediada de Grau 4.

O tempo mediano até ao início da hepatite imunomediada foi de 2,3 meses (intervalo: 2,1 semanas a 14,5 meses). A duração mediana foi de 2,1 semanas (intervalo: 2 dias a 8,9 meses).

Avelumab foi descontinuado em 4,7% (23/489) dos doentes devido a hepatite imunomediada. Os 31 doentes com hepatite imunomediada foram tratados para a hepatite, incluindo 30 (96,8%) doentes que foram tratados com corticosteroides e 1 doente com um imunossupressor não esteroide. Vinte e oito (90,3%) dos 31 doentes receberam corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 2,4 semanas (intervalo: 1 dia a 10,2 meses). A hepatite imunomediada resolveu-se em 27 (87,1%) dos 31 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

### Colite imunomediada

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, 1,5% (31/2082) dos doentes desenvolveram colite imunomediada. Destes doentes, 10 (0,5%) doentes tiveram colite imunomediada de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da colite imunomediada foi de 2,0 meses (intervalo: 2 dias a 11,5 meses). A duração mediana foi de 5,9 semanas (intervalo: 1 dia a mais de 14 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,5% (11/2082) dos doentes devido a colite imunomediada. Os 31 doentes com colite imunomediada foram tratados com corticosteroides e 19 (61,3%) dos 31 doentes receberam corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 19 dias (intervalo: 1 dia a 2,3 meses). A colite imunomediada resolveu-se em 22 (71%) dos 31 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, 2,7% (13/489) dos doentes desenvolveram colite imunomediada. Destes doentes, 9 (1,8%) doentes tiveram colite imunomediada de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da colite imunomediada foi de 5,1 meses (intervalo: 2,3 semanas a 14 meses). A duração mediana foi de 1,6 semanas (intervalo: 1 dia a mais de 9 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,4% (2/489) dos doentes devido a colite imunomediada. Os 13 doentes com colite imunomediada foram tratados com corticosteroides e 12 (92,3%) dos 13 doentes receberam corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 2,3 semanas (intervalo: 5 dias a 4,6 meses). A colite imunomediada resolveu-se em 10 (76,9%) dos 13 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

#### Pancreatite imunomediada

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, ocorreu pancreatite imunomediada em menos de 1% (1/4000) dos doentes nos estudos clínicos em múltiplos tipos de tumores e em 0,6% (3/489) dos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, incluindo 2 (0,4%) doentes com um desfecho fatal.

#### Miocardite imunomediada

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, ocorreu miocardite imunomediada em menos de 1% (5/4000) dos doentes nos estudos clínicos em múltiplos tipos de tumores e em 0,6% (3/489) dos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, incluindo 2 (0,4%) doentes com um desfecho fatal.

#### Endocrinopatias imunomediadas

##### Perturbações da tiroide

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, 6,7% (140/2082) dos doentes desenvolveram perturbações da tiroide imunomediadas, incluindo 127 (6,1%) doentes com hipotiroidismo, 23 (1,1%) com hipertiroidismo e 7 (0,3%) com tiroidite. Destes doentes, 4 (0,2%) doentes tiveram perturbações da tiroide imunomediadas de Grau 3.

O tempo mediano até ao início das perturbações da tiroide foi de 2,8 meses (intervalo: 2 semanas a 12,8 meses). A duração mediana não foi estimável (intervalo: 3 dias a mais de 27,6 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,2% (4/2082) dos doentes devido a perturbações da tiroide imunomediadas. As perturbações da tiroide resolveram-se em 14 (10%) dos 140 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, 24,7% (121/489) dos doentes desenvolveram perturbações da tiroide imunomediadas, incluindo 111 (22,7%) doentes com hipotiroidismo, 17 (3,5%) com hipertiroidismo e 7 (1,4%) com tiroidite. Destes doentes, 2 (0,4%) doentes tiveram perturbações da tiroide imunomediadas de Grau 3.

O tempo mediano até ao início das perturbações da tiroide foi de 2,8 meses (intervalo: 3,6 semanas a 19,3 meses). A duração mediana não foi estimável (intervalo: 8 dias a mais de 23,9 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,2% (1/489) dos doentes devido a perturbações da tiroide imunomediadas. As perturbações da tiroide resolveram-se em 15 (12,4%) dos 121 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

##### Insuficiência suprarrenal

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, 0,5% (11/2082) dos doentes desenvolveram insuficiência suprarrenal imunomediada. Destes doentes, 1 (menos de 0,1%) doente apresentou insuficiência suprarrenal imunomediada de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da insuficiência suprarrenal imunomediada foi de 3,3 meses (intervalo: 1 dia a 7,6 meses). A duração mediana não foi estimável (intervalo: 2 dias a mais de 10,4 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,1% (2/2082) dos doentes devido a insuficiência suprarrenal imunomediada. Todos os 11 doentes com insuficiência suprarrenal imunomediada foram tratados com corticosteroides e 5 (45,5%) dos 11 doentes receberam corticosteroides sistémicos em alta dose ( $\geq 40$  mg de prednisona ou equivalente) durante uma mediana de 2 dias (intervalo: 1 dia a 24 dias). A insuficiência suprarrenal resolveu-se em 3 (27,3%) dos doentes na altura do *cut-off* dos dados.

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, 1,8% (9/489) dos doentes desenvolveram insuficiência suprarrenal imunomediada. Destes doentes, 2 (0,4%) tiveram insuficiência suprarrenal imunomediada de Grau 3.



O tempo mediano até ao início da insuficiência suprarrenal imunomediada foi de 5,5 meses (intervalo: 3,6 semanas a 8,7 meses). A duração mediana foi de 2,8 meses (intervalo: 3 dias a mais de 15,5 meses).

A insuficiência suprarrenal imunomediada não levou à descontinuação de avelumab em qualquer doente. Oito (88,9%) doentes com insuficiência suprarrenal imunomediada foram tratados com corticosteroides e 2 (25%) dos 8 doentes receberam corticosteroides em alta dose ( $\geq 40$  mg de prednisona ou equivalente) durante uma mediana de 8 dias (intervalo: 5 dias a 11 dias). A insuficiência suprarrenal resolveu-se em 4 (44,4%) dos 9 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

#### *Diabetes mellitus Tipo 1*

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, ocorreu diabetes *mellitus* Tipo 1 sem etiologia alternativa em 0,2% (5/2082) dos doentes. Todos os 5 doentes tiveram diabetes *mellitus* Tipo 1 de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da diabetes *mellitus* Tipo 1 foi de 3,3 meses (intervalo: 1 dia a 18,7 meses). A duração mediana não foi estimável (intervalo: 14 dias a mais de 4,8 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,1% (2/2082) dos doentes devido a diabetes *mellitus* Tipo 1. A diabetes *mellitus* Tipo 1 resolveu-se em 2 (40%) doentes na altura do *cut-off* dos dados.

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, ocorreu diabetes *mellitus* Tipo 1 sem etiologia alternativa em 1,0% (5/489) dos doentes. Destes doentes, 1 (0,2%) doente teve diabetes *mellitus* Tipo 1 de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da diabetes *mellitus* Tipo 1 foi de 1,9 meses (intervalo: 1,1 meses a 7,3 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,2% (1/489) dos doentes devido a diabetes *mellitus* Tipo 1. Os 5 doentes com diabetes *mellitus* Tipo 1 foram tratados com insulina. A diabetes *mellitus* Tipo 1 não se resolveu em qualquer dos doentes na altura do *cut-off* dos dados.

#### Nefrite e disfunção renal imunomediadas

Nos doentes tratados com avelumab em monoterapia, ocorreu nefrite imunomediada em 0,3% (7/2082) dos doentes. Houve 1 (menos de 0,1%) doente com nefrite imunomediada de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da nefrite imunomediada foi de 2,4 meses (intervalo: 7,1 semanas a 21,9 meses). A duração mediana foi de 6,1 meses (intervalo: 9 dias a 6,1 meses).

Avelumab foi descontinuado em 0,2% (4/2082) dos doentes devido a nefrite imunomediada. Todos os 7 doentes com nefrite imunomediada foram tratados com corticosteroides. Seis (85,7%) desses 7 doentes com nefrite imunomediada foram tratados com corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 2,5 semanas (intervalo: 6 dias a 2,8 meses). A nefrite imunomediada resolveu-se em 4 (57,1%) doentes na altura do *cut-off* dos dados.

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, ocorreu nefrite imunomediada em 0,4% (2/489) dos doentes. Destes doentes, 2 (0,4%) doentes tiveram nefrite imunomediada de Grau 3.

O tempo mediano até ao início da nefrite imunomediada foi de 1,2 meses (intervalo: 2,9 semanas a 1,8 meses). A duração mediana foi de 1,3 semanas (intervalo: mais do que 4 dias a 1,3 semanas).

A nefrite imunomediada não levou à descontinuação de avelumab em qualquer doente. Os 2 doentes com nefrite imunomediada foram tratados com corticosteroides em alta dose durante uma mediana de 1,1 semanas (intervalo: 3 dias a 1,9 semanas). A nefrite imunomediada resolveu-se em 1 (50%) dos 2 doentes na altura do *cut-off* dos dados.

#### Hepatotoxicidade (em combinação com axitinib)

Nos doentes tratados com avelumab em combinação com axitinib, foram notificados aumentos da ALT e aumentos da AST de Grau 3 e Grau 4 em 9% e 7% dos doentes, respetivamente.

Em doentes com uma ALT  $\geq 3$  vezes o LSN (Graus 2-4, n=82), a ALT resolveu-se para Graus 0-1 em 92%.

Entre os 73 doentes nos quais houve reintrodução de avelumab (59%) ou de axitinib (85%) em monoterapia ou com ambos (55%), 66% não tiveram recorrência de ALT  $\geq 3$  vezes o LSN.

#### Efeitos de classe dos inibidores de checkpoints imunitários

Durante o tratamento com outros inibidores dos *checkpoints* imunitários, foram notificados casos das seguintes reações adversas que também podem ocorrer durante o tratamento com avelumab: insuficiência pancreática exócrina, doença celíaca.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Foi notificado que três doentes receberam sobredosagens 5% a 10% acima da dose recomendada de avelumab. Os doentes não apresentaram sintomas, não necessitaram de tratamento para a sobredosagem e continuaram a terapêutica com avelumab.

No caso de sobredosagem, os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de reações adversas. O tratamento incide sobre o controlo e tratamento dos sintomas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, inibidores de PD-1/PDL-1 (Proteína da morte celular programada 1/Ligando da proteína da morte celular programada 1), código ATC: L01FF04.

#### Mecanismo de ação

Avelumab é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 (IgG1) humano, dirigido contra o ligando 1 de morte celular programada (PD-L1). Avelumab liga-se ao PD-L1 e bloqueia a interação entre o PD-L1 e os recetores de morte celular programada 1 (PD-1) e B7.1, o que remove os efeitos supressores de PD-L1 sobre as células T CD8<sup>+</sup> citotóxicas, restabelecendo as respostas antitumorais das células T. Também se demonstrou que avelumab induz a lise direta das células tumorais mediada pelas células *natural killer* (NK), através de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC).

#### Eficácia e segurança clínicas

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

A eficácia e segurança de avelumab foram investigadas no estudo EMR100070-003 de braço único, multicêntrico, com duas partes. A Parte A foi realizada em doentes com CCM metastático confirmado histologicamente, cuja doença tinha progredido durante ou após a quimioterapia administrada para a doença metastática à distância, com uma esperança de vida de mais de 3 meses. A Parte B incluiu

doentes com CCM metastático confirmado histologicamente que não tinham recebido anteriormente terapêutica sistêmica em contexto metastático.

Os doentes com metástases ativas ou antecedentes de metástases no sistema nervoso central (SNC), doença autoimune ativa ou anterior, antecedentes de outras neoplasias malignas nos últimos 5 anos, transplante de órgão, patologias que exigiam imunossupressão terapêutica ou infecção ativa pelo VIH ou hepatite B ou C, foram excluídos.

Os doentes receberam avelumab numa dose de 10 mg/kg em intervalos de 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com progressão radiológica da doença não associada a deterioração clínica significativa, definida como ausência de novos sintomas ou agravamento dos mesmos, ausência de alterações no estado de *performance* durante mais de duas semanas e sem necessidade de terapêutica de resgate, podiam continuar o tratamento.

As avaliações da resposta tumoral foram realizadas em intervalos de 6 semanas por um *Independent Endpoint Review Committee* (IERC - Comité de Revisão Independente dos Parâmetros de Avaliação) usando os critérios RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos).

#### *Estudo 003 Parte A – doentes previamente tratados*

O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a melhor resposta global (BOR - *best overall response*) confirmada; os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram a duração da resposta (DOR - *duration of response*), a sobrevivência livre de progressão (PFS - *progression-free survival*) e a sobrevivência global (OS – *overall survival*).

A análise da eficácia foi realizada em todos os 88 doentes após um seguimento mínimo de 36 meses. Os doentes receberam uma mediana de 7 doses de avelumab (intervalo: 1 dose a 95 doses) e a duração mediana do tratamento foi de 17 semanas (intervalo: 2 semanas a 208 semanas).

Dos 88 doentes, 65 (74%) eram do sexo masculino, a idade mediana era de 73 anos (intervalo: 33 anos a 88 anos), 81 doentes (92%) eram caucasianos; 49 doentes (56%) e 39 doentes (44%) apresentavam, respetivamente, um estado de *performance* de 0 e 1 segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Foi notificado que, no global, 52 (59%) doentes tinham recebido previamente 1 terapêutica antitumoral para o CCM, 26 (30%) tinham recebido previamente 2 terapêuticas e 10 (11%) tinham recebido 3 ou mais terapêuticas prévias. Quarenta e sete (53%) doentes tinham metástases viscerais.

A Tabela 4 resume os parâmetros de avaliação de eficácia em doentes que receberam avelumab na dose recomendada no estudo EMR100070-003, Parte A, com um seguimento mínimo de 36 meses. A sobrevivência global foi avaliada numa análise com um seguimento mínimo de 44 meses. A OS mediana foi de 12,6 meses (IC 95%: 7,5; 17,1)

**Tabela 4: Resposta a avelumab na dose de 10 mg/kg em intervalos de 2 semanas em doentes com CCM metastático no estudo EMR100070-003 (Parte A)\***

<b>Objetivos finais da eficácia (Parte A) (segundo os RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Resultados (N=88)</b>
<b>Taxa de resposta objetiva (ORR)</b> Taxa de resposta, CR+PR** n (%) (IC 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
<b>Melhor resposta global (BOR) confirmada</b> Resposta completa (CR)** n (%) Resposta parcial (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
<b>Duração da resposta (DOR)<sup>a</sup></b> Mediana, meses (IC 95%) Mínimo; máximo (meses) ≥ 6 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 12 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 24 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 36 meses por K-M, (IC 95%)	40,5 (18, não estimável) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
<b>Sobrevivência livre de progressão (PFS)</b> PFS mediana, meses (IC 95%) Taxa da PFS aos 6 meses por K-M, (IC 95%) Taxa da PFS aos 12 meses por K-M, (IC 95%) Taxa da PFS aos 24 meses por K-M, (IC 95%) Taxa da PFS aos 36 meses por K-M, (IC 95%)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

IC: Intervalo de confiança; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos); IERC: *Independent Endpoint Review Committee* (Comité de Revisão Independente dos Parâmetros de Avaliação); K-M: Kaplan-Meier; + indica um valor censurado

\* Dados de eficácia com um seguimento mínimo de 36 meses (data do *cut-off* 14 de setembro de 2018)

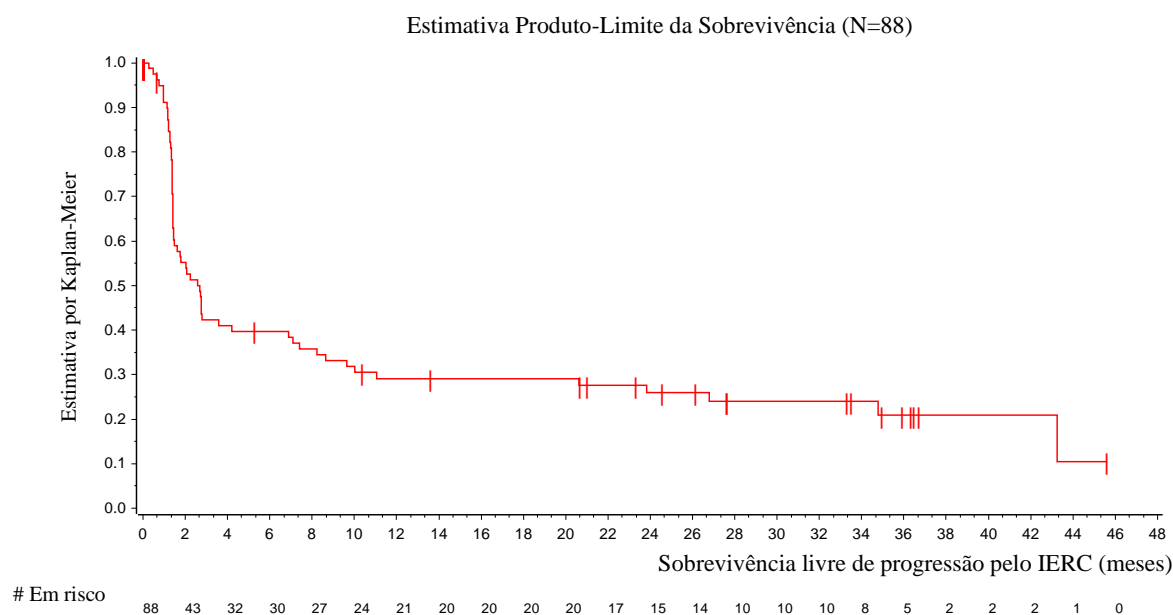
\*\* CR ou PR foi confirmada numa avaliação tumoral subsequente

<sup>a</sup> Baseado no número de doentes com resposta confirmada (CR ou PR)

O tempo mediano até à resposta foi de 6 semanas (intervalo: 6 semanas a 36 semanas) após a primeira dose de avelumab. Vinte e dois de um total de 29 doentes (76%) com resposta responderam no período de 7 semanas após a primeira dose de avelumab.

As estimativas por Kaplan-Meier da PFS dos 88 doentes (Parte A) com CCM metastático são apresentadas na Figura 1.

**Figura 1: Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (PFS) segundo os RECIST v1.1, IERC (Parte A, seguimento mínimo de 36 meses)**



Foram avaliadas amostras tumorais para determinação da expressão de PD-L1 nas células tumorais e detecção do poliomavírus de células de Merkel (MCV) utilizando um ensaio imuno-histoquímico (IHC) experimental. A Tabela 5 resume as taxas de resposta objetiva segundo a expressão de PD-L1 e o estado de MCV nos doentes com CCM metastático no estudo EMR100070-003 (Parte A).

**Tabela 5: Taxas de resposta objetiva a avelumab por expressão de PD-L1 e estado tumoral de MCV em doentes com CCM metastático no estudo EMR100070-003 (Parte A)**

	Avelumab ORR (IC 95%)*
<b>Expressão de PD-L1 no cut off <math>\geq 1\%</math></b>	N=74 <sup>a</sup>
Positiva (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negativa (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
<b>Estado tumoral de IHC-MCV</b>	N=77 <sup>b</sup>
Positivo (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negativo (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: ensaio imuno-histoquímico; MCV: poliomavírus de células de Merkel; ORR: taxa de resposta objetiva

\* ORR (data do cut-off 14 de setembro de 2018)

<sup>a</sup> Baseado em dados de doentes avaliáveis quanto a PD-L1

<sup>b</sup> Baseado em dados de doentes avaliáveis quanto a MCV por imuno-histoquímica (IHC)

*Estudo 003 Parte B – doentes que não tinham recebido terapêutica sistêmica no contexto metastático*

O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a resposta de longa duração, definida como resposta objetiva (resposta completa (*complete response* - CR) ou resposta parcial (*partial response* - PR)) com uma duração de, pelo menos, 6 meses; os parâmetros secundários incluam BOR, DOR, PFS e OS.

A análise primária para a Parte B incluiu 116 doentes que receberam pelo menos uma dose de avelumab com um seguimento mínimo de 15 meses na altura do cut-off dos dados (data do cut-off 02 de maio de 2019).

Destes 116 doentes, 81 (70%) eram do sexo masculino, a idade mediana foi de 74 anos (intervalo: 41 a 93 anos), 75 (65%) doentes eram de raça branca, 72 (62%) e 44 (38%) apresentavam um estado de *performance*, segundo o ECOG, de 0 e 1, respetivamente.

A Tabela 6 resume a análise primária dos parâmetros de avaliação de eficácia, incluindo uma estimativa das taxas de 24 meses por Kaplan-Meier para DOR e PFS, em doentes que receberam avelumab na dose recomendada no estudo EMR100070-003, Parte B.

**Tabela 6: Análise primária da resposta a avelumab na dose de 10 mg/kg em intervalos de 2 semanas em doentes com CCM metastático no estudo EMR100070-003 (Parte B)\***

<b>Objetivos finais da eficácia (Parte B) (segundo os RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Resultados (N=116)</b>
<b>Resposta de longa duração</b> ≥ 6 meses (IC 95%)	30,2% (22,0; 39,4)
<b>Taxa de resposta objetiva (ORR)</b> Taxa de resposta, CR+PR** n (%) (IC 95%)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
<b>Melhor resposta global (BOR) confirmada</b> Resposta completa (CR)** n (%) Resposta parcial (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
<b>Duração da resposta (DOR)<sup>a</sup></b> Mediana, meses (IC 95%) Mínimo; máximo (meses) ≥ 3 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 6 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 12 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 18 meses por K-M, (IC 95%) ≥ 24 meses por K-M, (IC 95%)	18,2 (11,3; não estimável) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
<b>Sobrevivência livre de progressão (PFS)</b> PFS mediana, meses (IC 95%) Taxa da PFS aos 3 meses por K-M, (IC 95%) Taxa da PFS aos 6 meses por K-M, (IC 95%) Taxa da PFS aos 12 meses por K-M, (IC 95%) Taxa da PFS aos 24 meses por K-M, (IC 95%)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

IC: Intervalo de confiança; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos); IERC: *Independent Endpoint Review Committee* (Comité de Revisão Independente dos Parâmetros de Avaliação); K-M: Kaplan-Meier

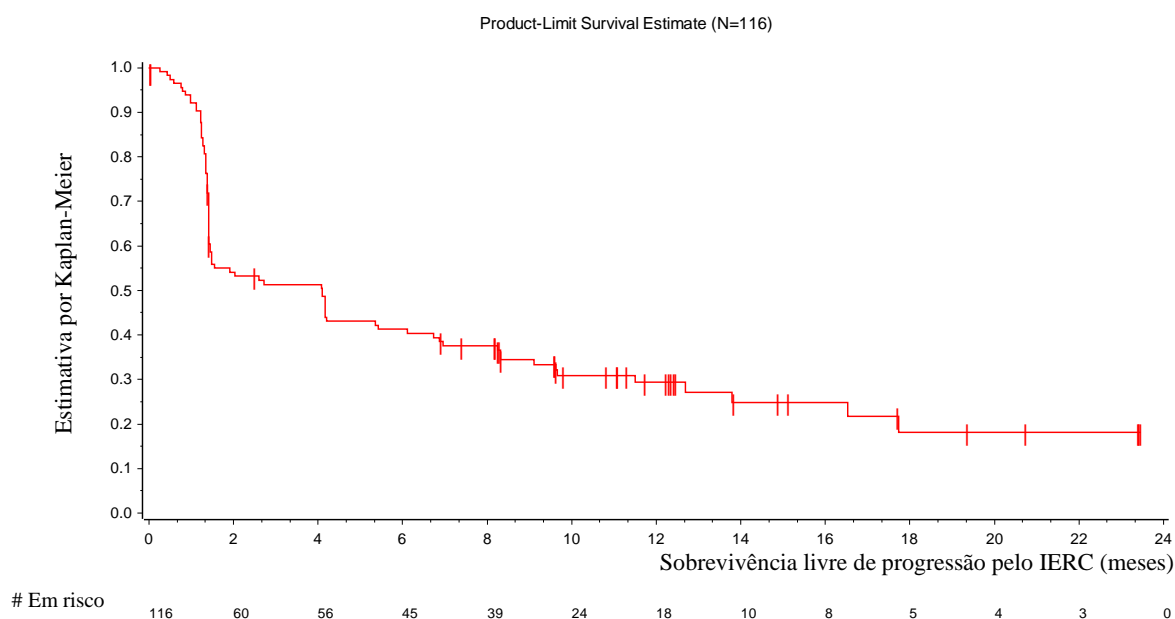
\* Dados de eficácia com um mínimo de seguimento de 15 meses (data do cut-off 02 de maio de 2019)

\*\* CR ou PR foi confirmada numa avaliação tumoral subsequente

<sup>a</sup> Baseado no número de doentes com resposta confirmada (CR ou PR)

A figura 2 apresenta as estimativas por Kaplan-Meier da PFS da análise primária com 116 doentes incluídos na Parte B com um mínimo de seguimento de 15 meses.

**Figura 2: Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (PFS) segundo os RECIST v1.1, IERC (Parte B, N=116)**



Foram avaliadas amostras tumorais para determinação da expressão de PD-L1 nas células tumorais e detecção do MCV utilizando um ensaio de IHC experimental. A Tabela 7 resume as taxas de resposta objetiva segundo a expressão de PD-L1 e o estado do MCV nos doentes com CCM metastático no estudo EMR100070-003 (Parte B).

**Tabela 7: Taxas de resposta objetiva por expressão de PD-L1 e estado tumoral do MCV em doentes com CCM metastático no estudo EMR100070-003 (Parte B)**

	<b>Avelumab ORR (IC 95%)*</b>
<b>Expressão de PD-L1 no <i>cut-off</i> <math>\geq 1\%</math></b>	N=108 <sup>a</sup>
Positiva (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Negativa (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
<b>Estado tumoral de IHC-MCV</b>	N=107 <sup>b</sup>
Positivo (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Negativo (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: ensaio imuno-histoquímico; MCV: poliomavírus de células de Merkel; ORR: taxa de resposta objetiva

\* ORR (data do *cut-off* 02 de maio de 2019)

<sup>a</sup> Baseado em dados de doentes avaliáveis quanto a PD-L1

<sup>b</sup> Baseado em dados de doentes avaliáveis quanto a MCV por IHC

#### Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (estudo B9991001)

A eficácia e a segurança de avelumab foi demonstrada no estudo B9991001, um estudo aleatorizado, multicêntrico, aberto, conduzido em 700 doentes com carcinoma urotelial irresssecável, localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu com 4-6 ciclos de quimioterapia de indução em primeira linha à base de platina. Os doentes com doença autoimune ou com uma patologia médica que exigia imunossupressão foram excluídos.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a melhor resposta à quimioterapia (CR/PR vs. doença estável [SD – *stable disease*]) e local de metastização (visceral vs. não visceral) na altura em que se iniciou a quimioterapia de indução em primeira linha. Os doentes foram aleatorizados (1:1) de modo a receber avelumab 10 mg/kg por perfusão intravenosa em intervalos de 2 semanas e melhores cuidados de suporte (BSC – *best supportive care*) ou BSC isoladamente.

A administração de avelumab foi permitida para além da progressão da doença, definida de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST) v1.1 por Revisão Central Independente em Ocultação (*Blinded Independent Central Review* - BICR), se o doente estivesse clinicamente estável e a beneficiar clinicamente segundo consideração do investigador. A avaliação do estado tumoral foi efetuada no início do estudo, 8 semanas após a aleatorização e depois em intervalos de 8 semanas até aos 12 meses após a aleatorização, e em intervalos de 12 semanas daí em diante até progressão da doença confirmada com base na avaliação por BICR de acordo com os RECIST v1.1.

As características demográficas e no início do estudo foram geralmente bem equilibradas entre o braço de avelumab mais BSC e o braço de BSC isoladamente. Características no início do estudo: idade mediana de 69 anos (intervalo: 32 a 90), 66% dos doentes tinham 65 ou mais anos de idade, 77% eram do sexo masculino, 67% eram caucasianos e o ECOG PS foi de 0 (61%) ou 1 (39%) em ambos os braços.

Para a quimioterapia de indução em primeira linha, 56% dos doentes receberam cisplatina mais gemcitabina, 38% dos doentes receberam carboplatina mais gemcitabina e 6% dos doentes receberam cisplatina mais gemcitabina e carboplatina mais gemcitabina (ou seja, estes doentes receberam um ou mais ciclos de cada combinação). A melhor resposta à quimioterapia de indução em primeira linha foi CR ou PR (72%) ou SD (28%). Os locais de metastização antes da quimioterapia foram visceral (55%) ou não visceral (45%). Cinquenta e um por cento dos doentes tinham tumores PD-L1 positivos. Seis por cento dos doentes no braço do avelumab mais BSC e 44% dos doentes no braço de BSC isoladamente receberam outro inibidor de PD-1/PD-L1 após a descontinuação do tratamento.

O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a sobrevivência global (*overall survival* - OS) em todos os doentes aleatorizados e nos doentes com tumores PD-L1 positivos. A sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival* - PFS), com base na avaliação por BICR de acordo com os RECIST v1.1 foi um parâmetro adicional de avaliação da eficácia. Os resultados da eficácia foram medidos desde o momento da aleatorização após 4 a 6 ciclos de quimioterapia de indução à base de platina.

A expressão de PD-L1 do tumor foi avaliada utilizando o ensaio Ventana PD-L1 (SP263). A positividade para PD-L1 foi definida como cumprimento de  $\geq 25\%$  de células tumorais coradas para PD-L1; ou  $\geq 25\%$  de células imunitárias coradas para PD-L1 se  $> 1\%$  da área tumoral contivesse células imunitárias; ou 100% de células imunitárias coradas para PD-L1 se  $= 1\%$  da área tumoral contivesse células imunitárias.

Na análise interina pré-especificada (data de fecho dos dados 21 de outubro de 2019), o estudo B9991001 foi ao encontro do parâmetro de avaliação primário da OS em ambas as populações coprimárias: em todos os doentes aleatorizados com uma OS mediana de 21,4 meses (IC 95%: 18,9; 26,1; HR 0,69, IC 95%: 0,556; 0,863) no braço do avelumab mais BSC e com uma OS mediana de 14,3 meses (IC 95%: 12,9; 17,8) no braço do BSC isoladamente. Para os doentes com tumores PD-L1 positivos, a OS mediana não foi alcançada (IC 95%: 20,3, não alcançada; RR 0,56, IC 95%: 0,404; 0,787) no braço do avelumab mais BSC e a OS mediana no braço do BSC isoladamente foi de 17,1 meses (IC 95%: 13,5; 23,7). Na Tabela 8 e na Figura 3 e Figura 4 abaixo estão apresentados os resultados atualizados da OS com uma data de fecho dos dados de 19 de janeiro de 2020 e os dados sobre a PFS com uma data de fecho dos dados de 21 de outubro de 2019.



**Tabela 8: Resultados de eficácia por expressão de PD-L1 no estudo B9991001**

Parâmetros de avaliação da eficácia	Avelumab mais BSC	BSC	Avelumab mais BSC	BSC	Avelumab mais BSC	BSC
	(N=350)	(N=350)	(N=189)	(N=169)	(N=139)	(N=131)
	Todos os doentes aleatorizados		Tumores PD-L1 positivos		Tumores PD-L1 negativos <sup>c</sup>	
Sobrevivência global (OS) <sup>a</sup>						
Acontecimentos (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana em meses	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(IC 95%)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Taxa de risco	0,70		0,60		0,83	
(IC 95%)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
Valor de p bilateral <sup>d</sup>	0,0008		0,0019		-	
Sobrevivência livre de progressão (PFS) <sup>b, e, f</sup>						
Acontecimentos (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana em meses	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(IC 95%)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7; 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Taxa de risco	0,62		0,56		0,63	
(IC 95%)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
Valor de p bilateral <sup>d</sup>	< 0,0001		< 0,0001		-	

IC: intervalo de confiança; K-M: Kaplan-Meier, NE: não estimável

Nota: 72 doentes (22 doentes no braço do avelumab mais BSC e 50 doentes no braço de BSC isoladamente) tinham um tumor com uma expressão de PD-L1 desconhecida

<sup>a</sup> Data de *cut-off* para a OS 19 de janeiro de 2020

<sup>b</sup> Data de *cut-off* para a PFS 21 de outubro de 2019

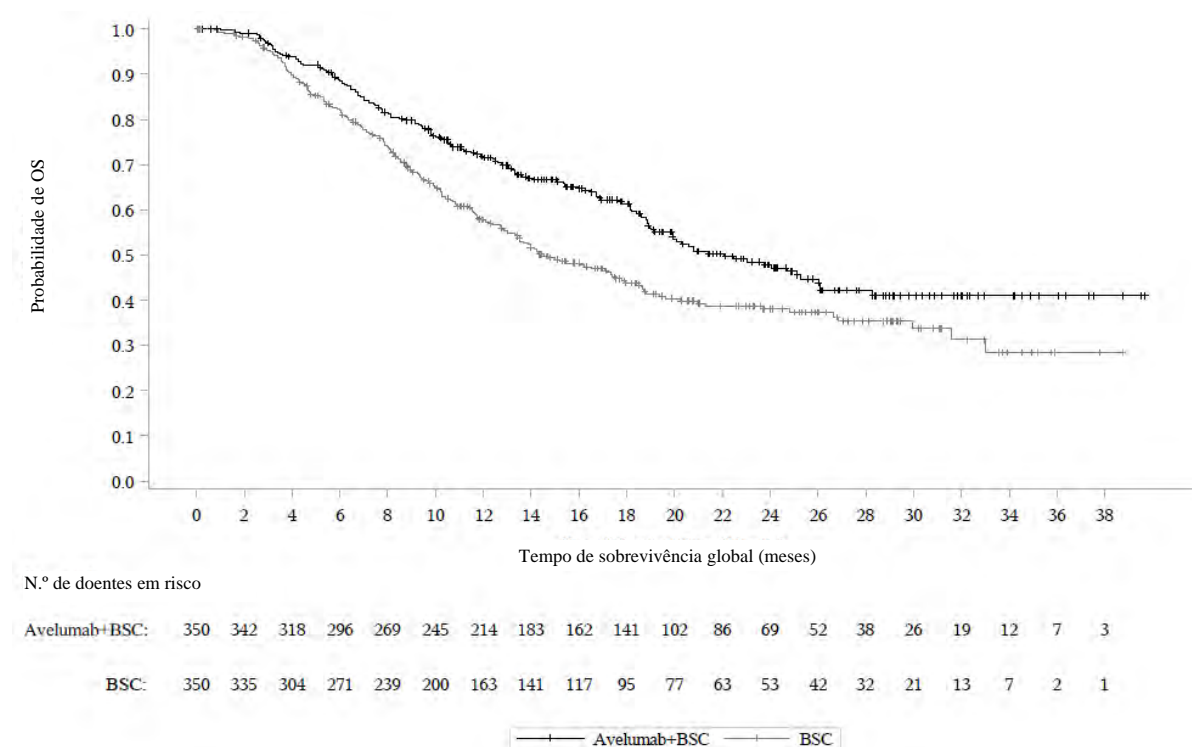
<sup>c</sup> As análises da população PD-L1 negativa foram exploratórias e não foi efetuado qualquer teste formal

<sup>d</sup> Valor de p com base no teste *log-rank* estratificado

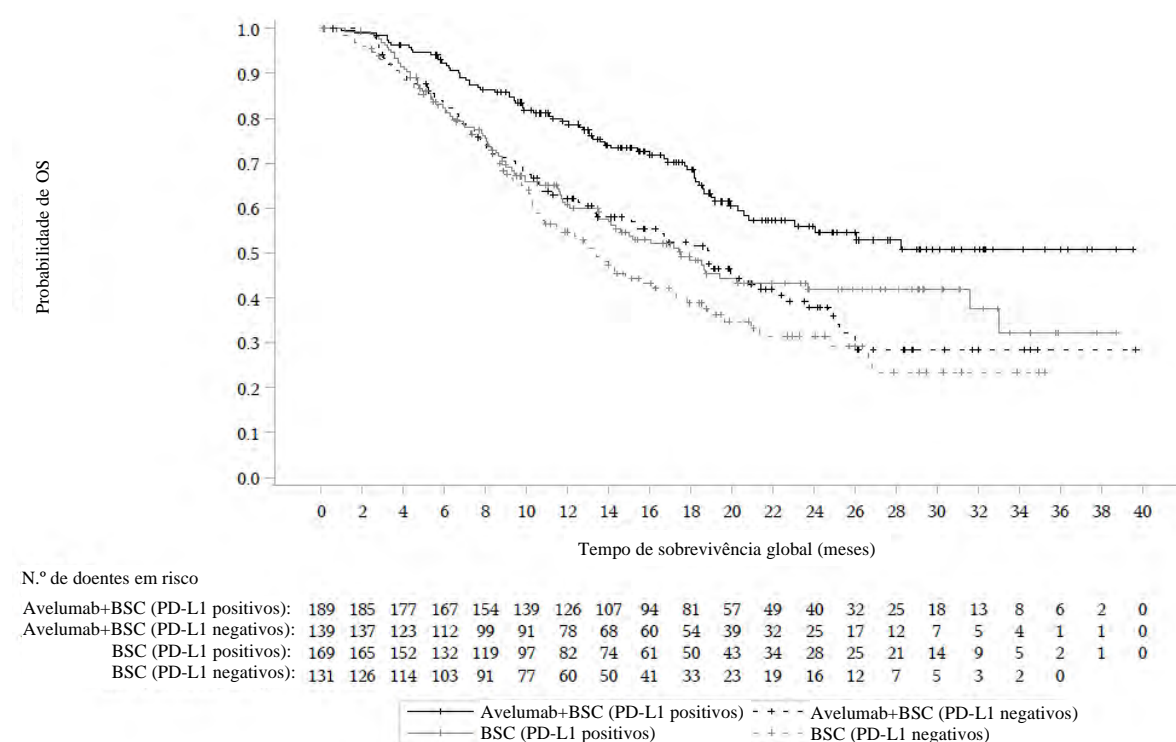
<sup>e</sup> Com base na avaliação por BICR de acordo com os RECIST v1.1

<sup>f</sup> As razões de censura para a PFS seguem a hierarquia em ordem sequencial: sem avaliação adequada no início do estudo, início de uma nova terapêutica anticancerígena, acontecimento após ausência de 2 ou mais avaliações, retirada de consentimento, perdido no seguimento, sem avaliação tumoral adequada após o início do estudo, a decorrer sem um acontecimento

**Figura 3: Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevivência global (OS) por expressão de PD-L1 (data de cut-off 19 de janeiro de 2020) – Conjunto completo de análise**

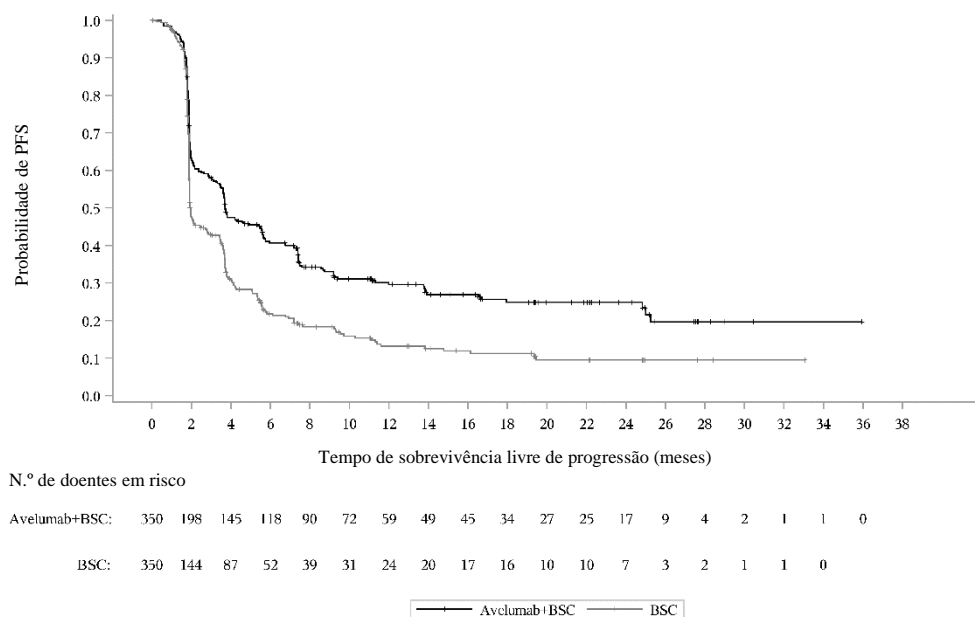


(A): Todos os doentes aleatorizados

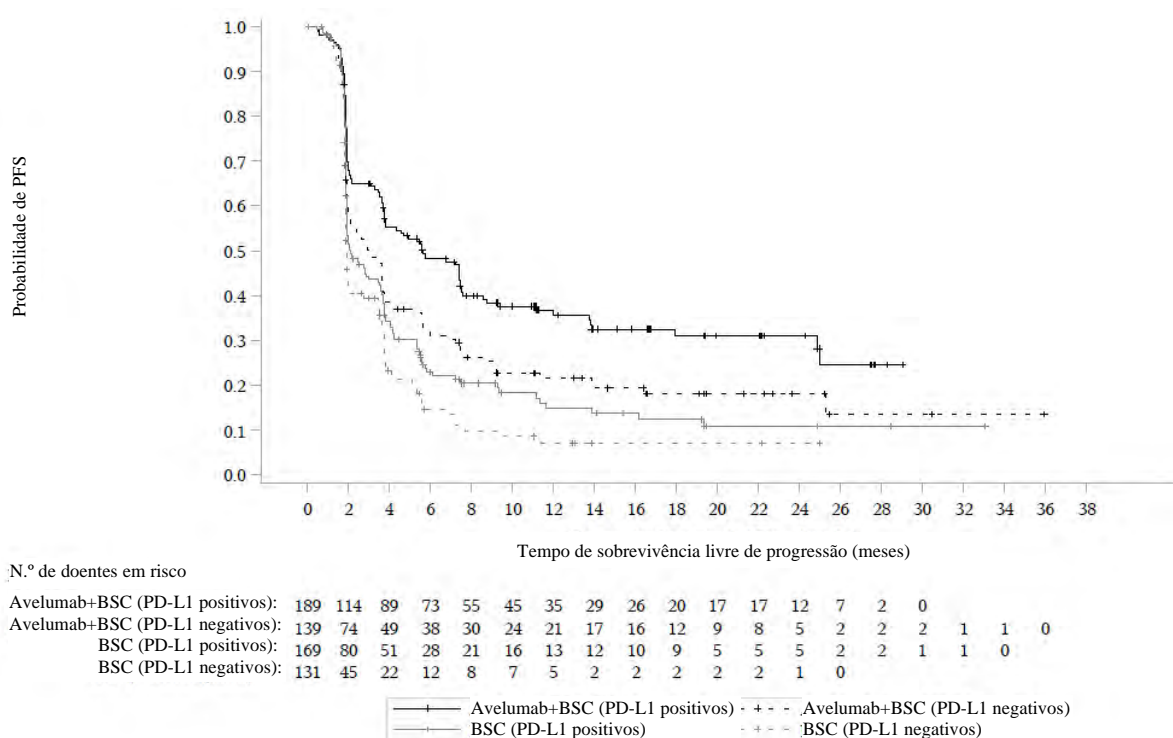


(B): Doentes por expressão de PD-L1

**Figura 4: Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (PFS) por expressão de PD-L1 com base na avaliação por BICR (RECIST v1.1) (data de *cut-off* 21 de outubro de 2019) – Conjunto completo de análise**



(A): Todos os doentes aleatorizados



(B): Doentes por expressão de PD-L1

### Carcinoma de células renais (estudo B9991003)

A eficácia e a segurança de avelumab em combinação com axitinib foram demonstradas no estudo B9991003, um estudo aberto, aleatorizado e multicêntrico de avelumab em combinação com axitinib em 886 doentes com CCR não tratado avançado ou metastático com um componente de células claras.

Os doentes foram incluídos independentemente dos grupos de prognóstico de risco ou da expressão tumoral de PD-L1 e tinham de ter pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST) versão 1.1, que não tenha sido anteriormente irradiada. Não eram elegíveis os doentes com: terapêutica sistémica prévia direcionada para o CCR avançado ou metastático, tratamento imunoterapêutico sistémico prévio com IL-2, IFN- $\alpha$ , anticorpos anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4 ou com metástases cerebrais ativas; doença autoimune ativa que poderia deteriorar ao receber agentes imunoestimuladores; antecedentes de outras doenças malignas nos últimos 5 anos; transplante de órgãos.

A aleatorização foi estratificada segundo o estado de *performance* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 vs. 1) e a região (Estados Unidos vs. Canadá/Europa Ocidental vs. resto do mundo). Os doentes foram aleatorizados (1:1) para um dos seguintes braços de tratamento:

- Avelumab 10 mg/kg por perfusão intravenosa de 2 em 2 semanas em combinação com axitinib 5 mg duas vezes por dia, por via oral (N=442). Os doentes que toleraram axitinib 5 mg duas vezes por dia, sem acontecimentos adversos relacionados com o axitinib de Grau 2 ou superior durante 2 semanas consecutivas, podiam aumentar para 7 mg e depois subsequentemente para 10 mg duas vezes por dia. Axitinib poderia ser interrompido ou reduzido para 3 mg duas vezes por dia e, subsequentemente, para 2 mg duas vezes por dia para controlar a toxicidade.
- Sunitinib 50 mg uma vez por dia, por via oral, durante 4 semanas seguido de 2 semanas de repouso (N=444) até progressão radiológica ou clínica ou toxicidade inaceitável.

O tratamento com avelumab e axitinib continuou até haver progressão de doença definida de acordo com os RECIST v1.1 por avaliação pela Revisão Central Independente em Ocultação (*Blinded Independent Central Review* - BICR) ou toxicidade inaceitável. A administração de avelumab e axitinib foi permitida para além da progressão da doença definida pelos RECIST, com base na avaliação pelo investigador do perfil benefício-risco e do estado clínico do doente, incluindo o estado de *performance*, sintomas clínicos, acontecimentos adversos e dados laboratoriais. A maioria (n=160, 71,4%) dos doentes com progressão da doença continuaram com o tratamento com ambos os medicamentos após a progressão. A avaliação do estado do tumor foi efetuada no início do tratamento, após a aleatorização às 6 semanas, depois de 6 em 6 semanas até aos 18 meses após a aleatorização, e de 12 em 12 semanas daí em diante até à progressão da doença confirmada e documentada por BICR.

Os principais parâmetros de avaliação da eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS – *progression-free survival*), conforme avaliada por BICR utilizando os RECIST v1.1, e a sobrevivência global (OS – *overall survival*) no tratamento em primeira linha de doentes com CCR avançado que tinham tumores PD-L1 positivos (nível de expressão de PD-L1  $\geq 1\%$ ). Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a PFS com base na avaliação da BICR segundo os RECIST v1.1 e a OS, independentemente da expressão de PD-L1. O estado de PD-L1 foi determinado por imuno-histoquímica. Os parâmetros de avaliação secundários adicionais incluíram resposta objetiva (OR – *objective response*), tempo até à resposta (TTR – *time to response*) e duração da resposta (DOR – *duration of response*).

Características da população do estudo: idade mediana de 61 anos (intervalo: 27,0 a 88,0), 38% dos doentes tinham 65 anos ou mais, 75% eram do sexo masculino, 75% eram caucasianos e o estado de *performance* ECOG foi de 0 (63%) ou 1 (37%).

A distribuição de doentes por grupos de risco segundo o Consórcio da Base de Dados Internacional de Carcinoma de Células Renais Metastático (IMDC – *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database*) foi de 21% favorável, 62% intermédio e 16% desfavorável. A distribuição de doentes pelos grupos de risco segundo o Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) foi de 22% favorável, 65% intermédio e 11% desfavorável.

Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 9 e na Figura 5 com base na data de *cut-off* de dados de 28 de janeiro de 2019. Com um seguimento mediano da OS de 19 meses, os dados da OS eram imaturos com 27% de mortes. A taxa de risco (*hazard ratio* - HR) observada para a OS foi de 0,80 (IC 95%: 0,616; 1,027) para avelumab em combinação com axitinib em comparação com o sunitinib.

**Tabela 9: Resultados de eficácia do estudo B9991003 em doentes independentemente da expressão de PD-L1**

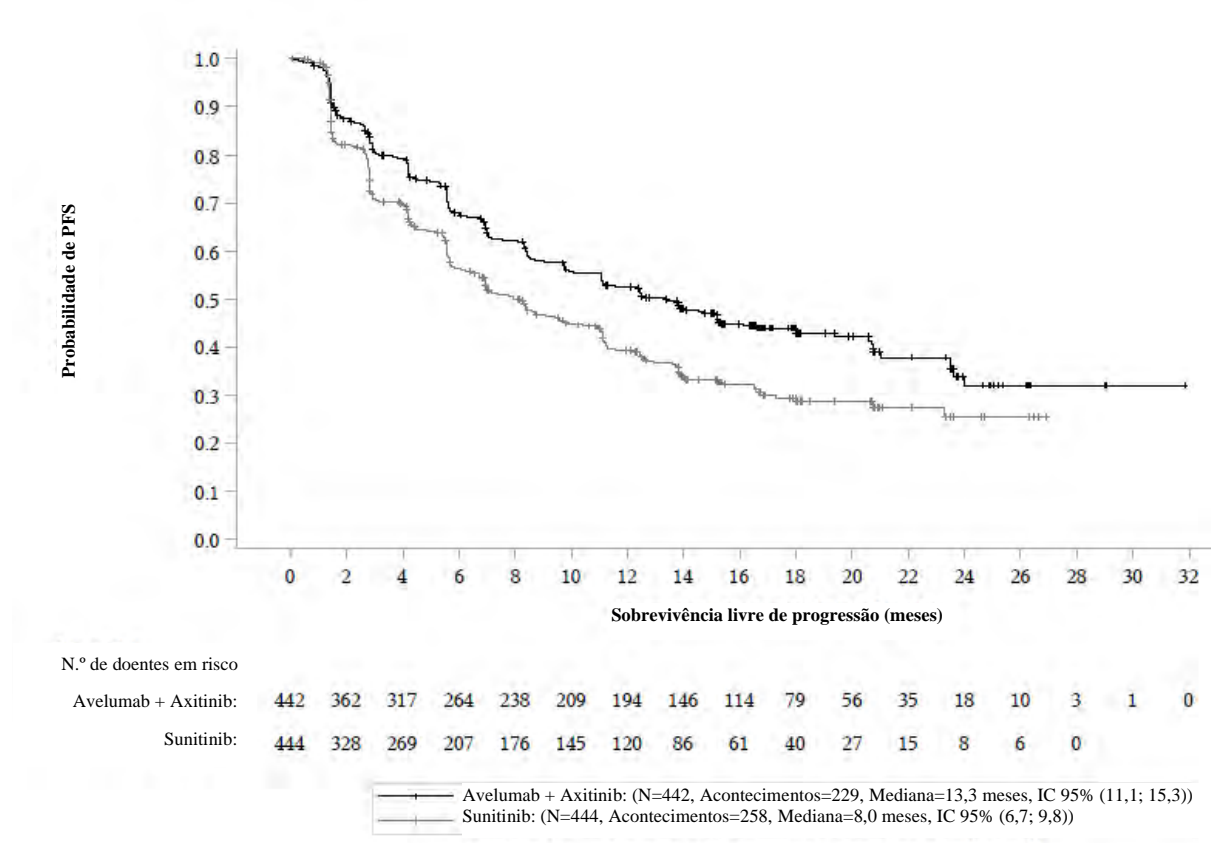
<b>Parâmetros de avaliação de eficácia (Com base na avaliação da BICR)</b>	<b>Avelumab em combinação com axitinib (N=442)</b>	<b>Sunitinib (N=444)</b>
<b>Sobrevivência livre de progressão (PFS)</b>		
Acontecimentos (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana em meses (IC 95%)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Taxa de risco (IC 95%)	0,69 (0,574; 0,825)	
Valor de p*	< 0,0001	
Taxa de PFS aos 12 meses por K-M, (IC 95%)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Taxa de PFS aos 18 meses por K-M, (IC 95%)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
<b>Taxa de resposta objetiva confirmada (ORR)</b>		
Taxa de resposta objetiva (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(IC 95%)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Resposta completa (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Resposta parcial (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
<b>Tempo até à resposta (TTR)</b>		
Mediana, meses (intervalo)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
<b>Duração da resposta (DOR)</b>		
Mediana, meses (IC 95%)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: Revisão Central Independente em Ocultação; IC: Intervalo de confiança; K-M: Kaplan-Meier; NE: Não estimável

\* Valor de p unilateral baseado no *log-rank* estratificado

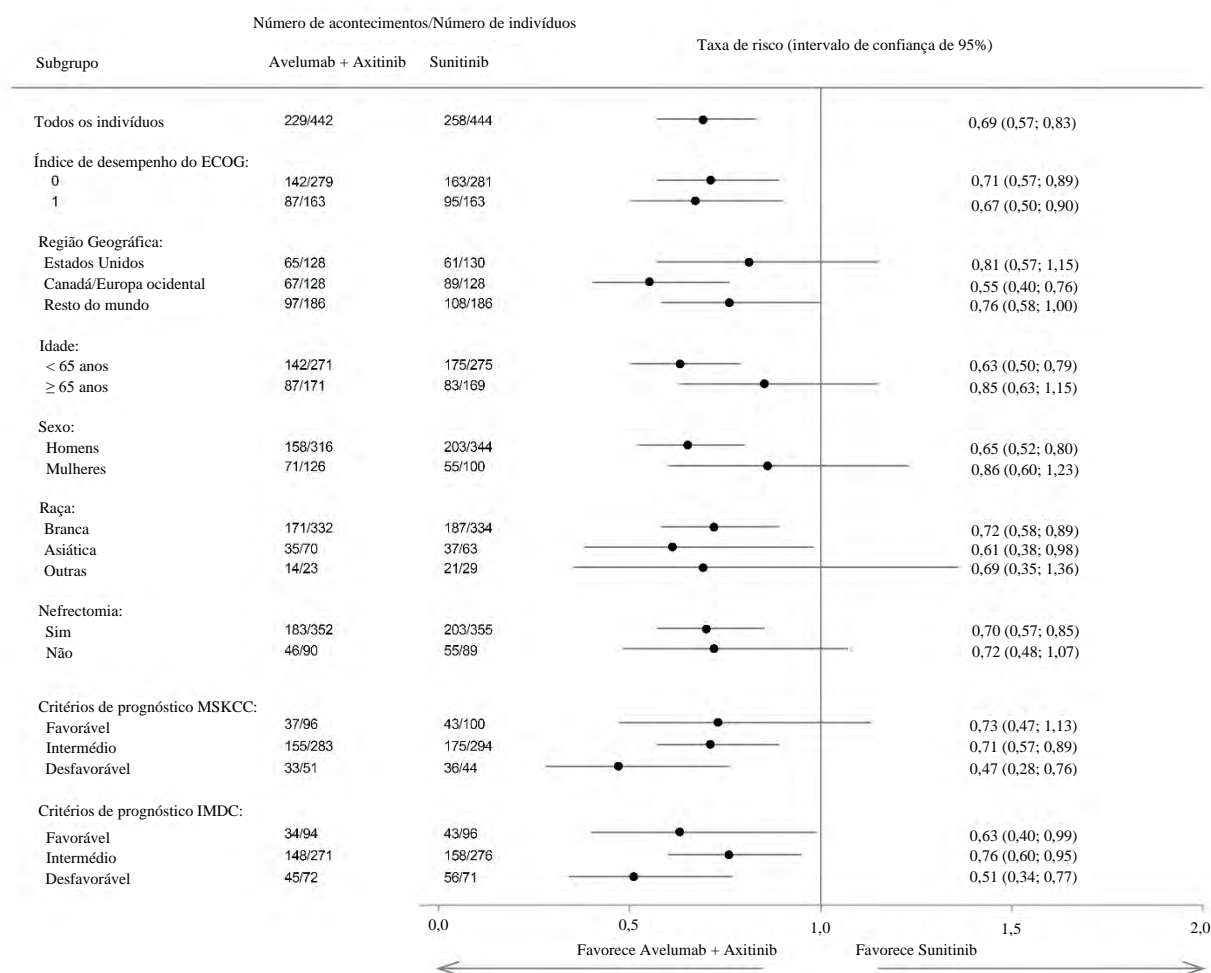
\*\* Os IC são derivados utilizando a transformação *log-log* com transformação de volta à escala não transformada

**Figura 5: Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão com base na avaliação da BICR em doentes independentemente da expressão de PD-L1**



A melhoria da PFS foi observada em subgrupos pré-especificados.

**Figura 6: Gráfico (*Forest plot*) de sobrevivência sem progressão com base na avaliação por BICR em doentes independentemente da expressão de PD-L1**



### Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármaco (ADA – *anti-drug antibodies*) emergentes do tratamento em 8,5% dos doentes com CCM (estudo EMR107000-003, 8,9% na Parte A e 8,2% na Parte B), em 19% dos doentes com CU (estudo B9991001) e em 16% dos doentes com CCR (estudo B9991003). A maioria dos ADA eram de natureza neutralizante. Não foi observada qualquer evidência de impacto dos ADA ou dos anticorpos neutralizantes (nAb) na farmacocinética, eficácia ou segurança.

### População pediátrica

O estudo MS100070-0306 foi um estudo de Fase I/II multicêntrico, aberto, para avaliar a dose, segurança e tolerabilidade, atividade antitumoral, farmacocinética e farmacodinâmica do avelumab em doentes pediátricos, desde o nascimento até menos de 18 anos de idade, com tumores sólidos refratários ou recidivantes, incluindo tumores do sistema nervoso central (SNC) e linfoma para os quais não estava disponível uma terapêutica padrão ou quando o doente não tenha sido elegível para a terapêutica existente.

O estudo recrutou 21 doentes pediátricos com um intervalo de idades entre os 3 e 17 anos (11 doentes ≤ 12 anos e 10 doentes > 12 anos), que receberam 10 mg/kg (N=6) ou 20 mg/kg (N=15) de avelumab por via intravenosa, em intervalos de 2 semanas, até progressão confirmada, morte ou toxicidade inaceitável.

As principais categorias de tumor foram sarcoma dos tecidos moles/ósseo (N=12), malignidades do SNC (N=8) e carcinoma gastrointestinal (GI) (N=1).

Neste estudo não houve uma resposta completa (CR – *complete response*) ou uma resposta parcial (PR – *partial response*) de acordo com avaliação por RECIST 1.1.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bavencio em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do carcinoma de células de Merkel, do carcinoma urotelial e do carcinoma de células renais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de avelumab foi avaliada utilizando uma abordagem farmacocinética populacional de avelumab em monoterapia e de avelumab em combinação com axitinib.

Com base numa análise farmacocinética populacional de avelumab em monoterapia e em combinação com axitinib, não existem diferenças clinicamente significativas expectáveis na exposição a avelumab entre as doses de 800 mg ou 10 mg/kg administradas em intervalos de 2 semanas.

### Distribuição

Prevê-se que avelumab se distribua na circulação sistémica e, em menor extensão, no espaço extracelular. O volume de distribuição no estado estacionário foi de 4,72 l.

Consistente com uma distribuição extravascular limitada, o volume de distribuição de avelumab no estado estacionário é pequeno. Como é de esperar com um anticorpo, avelumab não se liga às proteínas plasmáticas de maneira específica.

### Eliminação

Com base numa análise da farmacocinética populacional de 1629 doentes, o valor da depuração sistémica total (Cl) é de 0,59 l/dia. Na análise suplementar, verificou-se que a Cl de avelumab diminui ao longo do tempo: a redução máxima média maior (coeficiente de variação em % [CV%]) em relação ao valor inicial com diferentes tipos de tumores foi de, aproximadamente, 32,1% (CV 36,2%).

As concentrações no estado de equilíbrio de avelumab foram atingidas após, aproximadamente, 4 a 6 semanas (2 a 3 ciclos) de administração repetida de 10 mg/kg, em intervalos de 2 semanas, e a acumulação sistémica foi aproximadamente 1,25 vezes superior.

A semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) na dose recomendada é de 6,1 dias com base na análise da farmacocinética populacional.

### Linearidade/não linearidade

A exposição a avelumab aumentou de maneira proporcional à dose no intervalo de doses de 10 mg/kg a 20 mg/kg, em intervalos de 2 semanas.

Quando avelumab 10 mg/kg foi administrado em combinação com axitinib 5 mg, as respetivas exposições a avelumab e a axitinib permaneceram inalteradas, comparativamente com as substâncias isoladas. Não houve evidência que sugerisse uma alteração clinicamente relevante na depuração de avelumab ao longo do tempo em doentes com CCR avançado.



### Populações especiais

Uma análise da farmacocinética populacional sugeriu não haver diferenças na depuração sistêmica total de avelumab com base na idade, sexo, raça, estado de PD-L1, carga tumoral, compromisso renal e compromisso hepático ligeiro ou moderado.

A depuração sistêmica total aumenta com o peso corporal. A exposição no estado de equilíbrio foi, aproximadamente, uniforme num intervalo amplo de pesos corporais (30 a 204 kg) com as doses normalizadas em função do peso corporal.

#### Compromisso renal

Não se observaram diferenças clinicamente importantes na depuração de avelumab entre doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular [TFG] de 60 a 89 ml/min, depuração da creatinina por Cockcroft-Gault [CrCL]; n=623), moderado (TFG de 30 a 59 ml/min, n=320) e doentes com função renal normal (TFG  $\geq$  90 ml/min, n=671).

Avelumab não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min).

#### Compromisso hepático

Não se observaram diferenças clinicamente importantes na depuração de avelumab entre doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina  $\leq$  LSN e AST  $>$  LSN ou bilirrubina entre 1 e 1,5 vezes o LSN, n=217) e doentes com função hepática normal (bilirrubina e AST  $\leq$  LSN, n=1388) numa análise da farmacocinética populacional. O compromisso hepático foi definido de acordo com os critérios de disfunção hepática do *National Cancer Institute* (NCI).

Avelumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina entre 1,5 e 3 vezes o LSN) ou com compromisso hepático grave (bilirrubina  $>$  3 vezes o LSN).

#### População pediátrica

A farmacocinética do avelumab foi avaliada em 21 crianças e adolescentes entre os 3 e 17 anos, no estudo MS100070-0306, que receberam 10 mg/kg (N=6) ou 20 mg/kg (N=15) de avelumab por via intravenosa, em intervalos de 2 semanas, até progressão confirmada, morte ou toxicidade inaceitável.

Os parâmetros de farmacocinética pediátrica e os perfis farmacocinéticos correspondentes de todos os doentes foram avaliados de acordo com a dosagem e estratificados por peso corporal.

A exposição nos doentes pediátricos que receberam 20 mg/kg de avelumab foi semelhante ou mais elevada comparativamente com a exposição nos adultos que receberam 10 mg/kg ou 800 mg de avelumab. Nos doentes pediátricos que receberam 10 mg/kg de avelumab, a exposição foi mais baixa comparativamente com a exposição nos adultos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida em macacos *Cynomolgus* aos quais se administraram doses intravenosas de 20, 60 ou 140 mg/kg, uma vez por semana durante o período de 1 mês e 3 meses, seguido de um período de recuperação de 2 meses após o período de dosagem de 3 meses. Foi observado o infiltrado perivascular de células mononucleares no cérebro e na medula espinal de macacos tratados com avelumab a uma dose  $\geq$  20 mg/kg durante 3 meses. Apesar de não se ter verificado uma relação clara dose-resposta, não é possível excluir que este resultado tenha estado associado ao tratamento com avelumab.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com avelumab. Pensa-se que a via PD-1/PD-L1 está envolvida na manutenção da tolerância ao feto durante a gravidez. Demonstrou-se, em modelos murinos de gravidez, que o bloqueio da sinalização de PD-L1 interfere com a tolerância ao feto e resulta num aumento da perda fetal. Estes resultados indicam que a administração de avelumab

durante a gravidez acarreta um risco potencial de lesão fetal, incluindo um aumento das taxas de aborto ou de nados-mortos.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial de carcinogenicidade ou genotoxicidade de avelumab.

Não foram realizados estudos de fertilidade com avelumab. Nos estudos de toxicologia de dose repetida de 1 mês e de 3 meses em macacos, não se observaram efeitos dignos de nota nos órgãos reprodutores femininos. Muitos dos macacos macho utilizados nestes estudos eram sexualmente imaturos e, portanto, não se podem tirar conclusões explícitas relativamente aos efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)  
Ácido acético glacial  
Polissorbato 20 (E432)  
Hidróxido de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco para injetáveis antes da abertura

3 anos

Após a abertura

Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser diluído e perfundido imediatamente.

Após preparação da perfusão

A estabilidade química e física em uso da solução diluída foi demonstrada da seguinte forma:

<b>Preparação da perfusão</b>	<b>Conservação entre 2 °C e 8 °C protegido da luz</b>	<b>Conservação entre 20 °C e 25 °C e à luz ambiente</b>
Solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)	96 horas	72 horas
Solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%)	24 horas	24 horas

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a solução diluída deve ser perfundida imediatamente.

Se não for imediatamente utilizada, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha de borracha halobutílica e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho de plástico amovível.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Bavencio é compatível com sacos para perfusão de polietileno, polipropileno e de etileno-acetato de vinilo, frascos de vidro, conjuntos para perfusão de cloreto de polivinilo e com filtros em linha com membranas de polietersulfona com poros com diâmetro de 0,2 micrómetros.

##### Instruções de manuseamento

Deve utilizar-se uma técnica assética para a preparação da solução para perfusão.

- O frasco para injetáveis deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e descoloração. Bavencio é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada. O frasco para injetáveis deve ser eliminado se a solução estiver turva, descolorida ou contiver partículas.
- Deve ser utilizado um saco para perfusão com o tamanho adequado (de preferência de 250 ml) contendo solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%). Deve extrair-se o volume necessário de Bavencio do(s) frasco(s) para injetáveis, o qual será transferido para o saco para perfusão. Quaisquer frascos para injetáveis parcialmente utilizados ou vazios têm de ser eliminados.
- A solução diluída deve ser misturada invertendo suavemente o saco para evitar a formação de espuma ou cisalhamento excessivo da solução.
- A solução deve ser inspecionada para assegurar que está límpida, incolor e isenta de partículas visíveis. Após a preparação, a solução diluída deve ser imediatamente utilizada.
- Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha intravenosa. Administre a solução para perfusão utilizando um filtro em linha ou um filtro adicional, estéril, apirogénico, com baixa ligação às proteínas, de 0,2 micrómetros, como descrito na secção 4.2.

Após a administração de Bavencio, a linha deve ser irrigada com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%).

Não congelar ou agitar a solução diluída. Se refrigerados, deixe que a solução diluída nos sacos intravenosos atinja a temperatura ambiente (20°C a 25°C) antes de utilizar.

##### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1214/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2017  
Data da última renovação: 12 de março de 2025

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Bavencio em cada Estado Membro, o titular da AIM tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a aumentar a sensibilização dos doentes quanto aos sinais e sintomas relevantes para o reconhecimento/identificação precoce de reações adversas imunomediadas e de reações relacionadas com a perfusão.

O titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde Bavencio é comercializado, todos os profissionais de saúde e os doentes/prestadores de cuidados que poderão prescrever e utilizar Bavencio têm acesso/recebem o Cartão do Doente.

**O cartão do doente** deverá conter os seguintes elementos chave:

- Uma introdução sucinta sobre Bavencio (avelumab) (indicação e objetivo desta ferramenta)
- A descrição dos principais sinais e sintomas das reações adversas imunomediadas e das reações relacionadas com a perfusão, e da importância de notificar imediatamente o médico assistente no caso de ocorrência, persistência ou agravamento dos sintomas.
- Uma mensagem de advertência para os doentes sobre a importância de consultarem imediatamente o médico no caso de desenvolverem qualquer um dos sinais e sintomas indicados e sobre a importância de não tentarem tratar-se a si próprios.
- Aviso para terem sempre com eles o cartão do doente e para o mostrar a qualquer profissional de saúde que os possa vir a tratar.
- O cartão também deverá incitar a introduzir os dados de contacto do médico que prescreveu Bavencio e incluir uma mensagem de advertência para os profissionais de saúde que tratem o doente em qualquer altura, incluindo em situações de emergência, de que o doente está a utilizar Bavencio.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bavencio 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
avelumab

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada ml de concentrado contém 20 mg de avelumab.  
Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 200 mg de avelumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Manitol, ácido acético glacial, polissorbato 20, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão.  
200 mg/10 ml  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após a diluição  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização única.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1214/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Bavencio 20 mg/ml concentrado estéril  
avelumab  
IV após a diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

200 mg/10 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Bavencio 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão avelumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Bavencio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bavencio
3. Como utilizar Bavencio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bavencio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Bavencio e para que é utilizado**

Bavencio contém a substância ativa avelumab, um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) que se liga a um alvo específico no organismo chamado PD-L1.

O PD-L1 está na superfície de certas células tumorais e ajuda a protegê-las do sistema imunitário (as defesas naturais do organismo). Bavencio liga-se ao PD-L1 e bloqueia este efeito protetor, permitindo que o sistema imunitário ataque as células tumorais.

Bavencio é utilizado em adultos para tratar:

- o carcinoma de células de Merkel (CCM), **um tipo raro de cancro da pele**, quando tem metástases (que se espalhou para outras partes do organismo).
- o carcinoma urotelial (CU), **um cancro que tem origem no trato urinário**, quando está avançado ou metastizado (espalhou-se para além da bexiga ou para outras partes do organismo). Bavencio é utilizado como tratamento de manutenção se o tumor não tiver crescido após a quimioterapia à base de platina como primeiro tratamento.
- o carcinoma de células renais (CCR), **um tipo de cancro dos rins**, quando está avançado (espalhou-se para além dos rins ou para outras partes do organismo).

No cancro de células renais, Bavencio deve ser utilizado em combinação com axitinib.

É importante que leia também o folheto informativo do medicamento contendo axitinib. Caso ainda tenha dúvidas sobre axitinib, consulte o seu médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Bavencio**

##### **Não utilize Bavencio**

se tem alergia ao avelumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## Advertências e precauções

### Análises ao sangue e controlos do peso

O seu médico efetuará controlos da sua saúde em geral antes e durante o tratamento com Bavencio. Fará análises ao sangue durante o seu tratamento e o seu médico monitorizará o seu peso antes e durante o tratamento.

### Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Bavencio

Pode causar efeitos indesejáveis (ver secção 4). Note que estes sintomas podem por vezes ocorrer tardiamente e podem desenvolver-se após a sua última dose. Se tiver qualquer um dos seguintes, **deve consultar urgentemente um médico**:

- reações relacionadas com a perfusão;
- problemas causados por inflamação dos seus pulmões (pneumonite);
- inflamação do seu fígado (hepatite) ou outros problemas de fígado;
- inflamação dos seus intestinos (colite), diarreia (fezes líquidas ou moles) ou mais defecações do que é habitual;
- inflamação do seu pâncreas (pancreatite);
- inflamação do seu coração (miocardite);
- problemas com as suas glândulas produtoras de hormonas (tiroide, suprarrenais e hipófise) que possam afetar a maneira como estas glândulas funcionam;
- diabetes tipo 1, incluindo um problema grave, por vezes potencialmente fatal, causado pela presença de ácido no sangue que é produzido devido à diabetes (cetoacidose diabética);
- problemas com os seus rins;
- inflamação dos seus músculos (miosite e polimialgia reumática);
- problemas causados por inflamação dos seus pulmões, pele, olhos e/ou gânglios linfáticos (sarcoidose);
- inflamação e formação de tecido cicatricial nos canais biliares (colangite esclerosante);
- inflamação das articulações (artrite);
- inflamação das glândulas que produzem humidade para o corpo (síndrome de Sjogren).

Se tiver qualquer um destes sintomas quando tomar Bavencio **não** tente tratá-los por iniciativa própria com outros medicamentos. O seu médico pode

- dar-lhe outros medicamentos para evitar complicações e reduzir os seus sintomas,
- suspender a dose seguinte de Bavencio,
- ou parar completamente o seu tratamento com Bavencio.

### Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Bavencio se

- tem uma doença autoimune (uma doença na qual o organismo ataca as suas próprias células);
- tem o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA);
- já alguma vez teve uma infeção crónica do fígado causada por um vírus, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC);
- está a ser tratado com medicamentos para suprimir o seu sistema imunitário;
- teve um transplante de um órgão.

Bavencio atua no seu sistema imunitário. Pode causar inflamação em partes do seu corpo. O risco destes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma doença na qual o organismo ataca as suas próprias células). Pode também ter exacerbações frequentes da sua doença autoimune, que na maioria dos casos são ligeiras.

## Crianças e adolescentes

Bavencio não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Por conseguinte, Bavencio não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Bavencio**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez**

Bavencio pode ser nocivo para o seu feto. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não pode utilizar Bavencio se estiver grávida, a menos que especificamente recomendado pelo seu médico.

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com Bavencio e durante, pelo menos, 1 mês após a sua última dose.

### **Amamentação**

Informe o seu médico se estiver a amamentar.

**Não** amamente enquanto lhe estiver a ser administrado Bavencio e durante, pelo menos, 1 mês após a sua última dose.

Desconhece-se se Bavencio passa para o seu leite. Não pode ser excluído o risco para o lactente.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

**Não** conduza ou utilize máquinas após ter-lhe sido administrado Bavencio se não estiver a sentir-se suficientemente bem. O cansaço é um efeito indesejável muito frequente de Bavencio e pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Bavencio tem um baixo teor de sódio**

Bavencio contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 200 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **Bavencio contém polissorbato**

Bavencio contém 5 mg de polissorbato 20 por frasco para injetáveis. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

## **3. Como utilizar Bavencio**

Bavencio ser-lhe-á administrado num hospital ou numa clínica, sob a supervisão de um médico com experiência.

### **Que quantidade de Bavencio lhe será administrada**

A dose recomendada é de 800 mg de avelumab de 2 em 2 semanas. O seu médico irá decidir o número de tratamentos de que necessitará.

### **Como lhe será administrado Bavencio**

Bavencio ser-lhe-á administrado na forma de uma perfusão (um gota-a-gota) numa veia (via intravenosa) durante um período de 1 hora. Antes de utilizar, Bavencio será adicionado a um saco de perfusão contendo uma solução de cloreto de sódio.

### **Antes de lhe ser administrado Bavencio**

Durante, pelo menos, os primeiros 4 tratamentos, receberá paracetamol e um anti-histamínico antes do tratamento com Bavencio para ajudar a evitar possíveis efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão. Consoante a resposta do seu organismo ao tratamento, o seu médico pode tomar a decisão de lhe continuar a dar estes medicamentos antes de todos os seus tratamentos com Bavencio.



### **Caso se tenha esquecido de uma dose de Bavencio**

É muito importante que mantenha todas as suas marcações para receber Bavencio. Caso se tenha esquecido de uma marcação, pergunte ao seu médico quando pode marcar o tratamento seguinte.

### **Se parar de receber Bavencio**

**Não** pare o tratamento com Bavencio, a menos que tenha discutido o assunto com seu médico. A interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns efeitos indesejáveis podem surgir semanas ou meses após a sua última dose.

Bavencio atua no seu sistema imunitário e pode causar inflamação em certas regiões do seu corpo (ver secção 2). A inflamação pode causar lesão grave no seu organismo e algumas doenças inflamatórias podem pôr a vida em risco e necessitam de tratamento ou a suspensão de Bavencio.

**Consulte urgentemente um médico se tiver uma inflamação em qualquer região do seu corpo** ou se tiver qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas, ou se estes se agravarem.

- Sinais de reações relacionadas com a perfusão como **falta de ar ou pieira, arrepios ou tremores, erupções ou pápulas na pele, vermelhidão, tensão arterial baixa** (tonturas, fadiga, náuseas), **febre, dor nas costas e dor abdominal**. Estes são muito frequentes.
- Sinais de inflamação de glândulas produtoras de hormonas (que podem afetar o funcionamento das glândulas) podem incluir **cansaço extremo, batimento rápido do coração, aumento da transpiração, alterações do humor ou do comportamento**, como irritabilidade ou esquecimento, **sensação de frio, tensão arterial muito baixa** (desmaios, tonturas, fadiga, náuseas), **alterações do peso ou dores de cabeça**. Estes são muito frequentes para a glândula tireoide, frequentes para as glândulas suprarrenais e pouco frequentes para a hipófise.
- Sinais de inflamação dos pulmões (pneumonite), podem ser **dificuldade em respirar ou tosse**. Estes são frequentes.
- Sinais de inflamação dos intestinos (colite), podem incluir **diarreia** (fezes moles) ou **mais defecações do que é habitual, sangue nas suas fezes ou fezes pegajosas, escuras como alcatrão, desconforto ou dor intensa no estômago (abdómen)**. Estes são frequentes.
- Sinais de problemas no fígado, incluindo inflamação do fígado (hepatite), podem incluir **amarelecimento da pele** (icterícia) ou da **parte branca dos olhos, náuseas ou vômitos intensos, dor no lado direito da região do estômago** (abdómen), **sonolência, urina escura** (cor de chá), **sangrar ou fazer nódoas negras com mais facilidade do que é normal, sentir menos fome do que é normal, cansaço ou análises anómalas da função do fígado**. Estes são frequentes.
- Sinais de inflamação do pâncreas (pancreatite) podem incluir **dor abdominal, náuseas e vômitos**. Estes são pouco frequentes.
- Sinais de inflamação do coração (miocardite) podem incluir **dificuldade em respirar, tonturas ou desmaio, febre, dor no peito e aperto no peito ou sintomas semelhantes à gripe**. Estes são pouco frequentes.

- Sinais de diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, podem incluir **sentir mais fome ou sede do que é normal, necessidade de urinar com mais frequência, perda de peso e sensação de cansaço ou ter dificuldades em pensar com clareza, hálito com cheiro doce ou frutado, sentir-se doente ou estar doente, dor no estômago e respiração profunda ou rápida**. Estes são pouco frequentes.
- Sinais de inflamação dos rins podem incluir **provas anômalas da função dos rins, urinar menos do que é habitual, sangue na urina ou inchaço nos tornozelos**. Estes são pouco frequentes.
- Sinais de inflamação dos músculos, tais como miosite, que podem incluir **dor ou fraqueza muscular**, e polimialgia reumática, que podem incluir **dor ou rigidez muscular**. No caso da miosite, são pouco frequentes; no caso da polimialgia reumática, a frequência é desconhecida.
- Sinais de inflamação associados a **uma acumulação de células inflamatórias** em vários órgãos e tecidos, mais frequentemente nos pulmões (sarcoidose). Estes são pouco frequentes.
- Sinais de inflamação das articulações (artrite), que podem incluir **dores nas articulações, rigidez e inchaço**. Estes são raros.
- Sinais de inflamação e formação de tecido cicatricial nos canais biliares, que podem incluir **dor na parte superior direita do estômago, inchaço do fígado ou do baço, fadiga, comichão ou amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos** (colangite esclerosante). A frequência é desconhecida.
- Sinais de inflamação das glândulas que produzem **humidade para o corpo**, como as lágrimas e a saliva, que podem incluir **olhos secos e boca seca** (síndrome de Sjogren). A frequência é desconhecida.
- Número baixo de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos que ajuda a combater as infecções. A frequência é desconhecida.

**Não tente tratar-se com outros medicamentos.**

### **Outros efeitos indesejáveis**

Alguns efeitos indesejáveis poderão não ter sintomas e poderão ser descobertos apenas através de análises ao sangue.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com avelumab isoladamente:

#### **Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)**

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos
- Náuseas, fezes moles, prisão de ventre, vômitos
- Dor de barriga, dor nas costas, dor nas articulações
- Tosse, falta de ar
- Sensação de cansaço ou fraqueza
- Febre
- Inchaço nos braços, pés ou pernas
- Perda de peso, sensação de menos fome

**Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos (linfócitos)
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Aumentos da tensão arterial
- Nível baixo de sódio
- Dores de cabeça, tonturas
- Sensação de frio
- Secura da boca
- Aumento das enzimas do fígado no sangue
- Aumento das enzimas pancreáticas no sangue
- Erupção na pele, comichão
- Dores nos músculos
- Doença tipo gripe (inclui sensação de febre, dores nos músculos)
- Dormência, formigueiro, fraqueza, sensação de ardor nos braços e nas pernas

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Vermelhidão da pele
- Oclusão dos intestinos
- Manchas vermelhas, com comichão e descamação na pele, pele seca
- Diminuição da tensão arterial
- Aumento das enzimas dos músculos no sangue
- Aumento do número de um tipo de glóbulos brancos (eosinófilos)
- Inflamação das articulações (artrite reumatoide)
- Miastenia gravis, síndrome miasténica, uma doença que pode causar fraqueza muscular

**Raros (podem afetar 1 em cada 1000 pessoas)**

- Inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen

Os efeitos indesejáveis seguintes foram notificados em estudos clínicos com avelumab em combinação com axitinib:

**Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)**

- Fezes soltas, náuseas, prisão de ventre, vômitos
- Aumento da tensão arterial
- Sensação de cansaço ou fraqueza
- Rouquidão, tosse, falta de ar
- Sensação de ter menos fome, perda de peso
- Dores de cabeça, tonturas
- Dores nas articulações, dor de costas, dor de barriga, dores nos músculos
- Aumento das enzimas do fígado no sangue
- Sensação de frio
- Erupção na pele, comichão
- Febre

**Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Manchas vermelhas, com comichão e descamação da pele, erupção tipo acne
- Inchaço nos braços, pés ou pernas
- Secura da boca
- Aumento das enzimas pancreáticas no sangue
- Diminuição da função dos rins
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos
- Diminuição da tensão arterial
- Aumento da glucose no sangue

- Doença tipo gripe (inclui sensação de febre, dores nos músculos)
- Aumento das enzimas dos músculos no sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Dormência, formiguelo, fraqueza, sensação de ardor nos braços e nas pernas
- Vermelhidão da pele

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos (linfócitos)
- Aumento do número de um tipo de glóbulos brancos (eosinófilos)
- Oclusão dos intestinos
- Miastenia gravis, síndrome miastênica, uma doença que pode causar fraqueza muscular

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com outros medicamentos semelhantes:

- Falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)
- Doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Bavencio**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não conservar qualquer porção não utilizada do concentrado ou da solução para perfusão diluída para reutilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Bavencio**

A substância ativa é o avelumab.

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 200 mg de avelumab. Cada ml de concentrado contém 20 mg de avelumab.

Os outros componentes são manitol, ácido acético glacial, polissorbato 20, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2 "Bavencio tem um baixo teor de sódio")

### **Qual o aspeto de Bavencio e conteúdo da embalagem**

Bavencio é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) límpido, incolor a ligeiramente amarelado.

A apresentação é de 1 frasco para injetáveis de vidro por embalagem exterior.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### **Instruções de manuseamento**

#### Preparação e administração

Deve utilizar-se uma técnica asséptica para a preparação da solução para perfusão.

- O frasco para injetáveis deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e descoloração. Bavencio é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada. O frasco para injetáveis deve ser eliminado se a solução estiver turva, descolorida ou contiver partículas.
- Deve ser utilizado um saco para perfusão com o tamanho adequado (de preferência de 250 ml) contendo solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%). Deve extrair-se o volume necessário de Bavencio do(s) frasco(s) para injetáveis, o qual será transferido para o saco para perfusão. Quaisquer frascos para injetáveis parcialmente utilizados ou vazios têm de ser eliminados.
- A solução diluída deve ser misturada invertendo suavemente o saco para evitar a formação de espuma ou cisalhamento excessivo da solução.
- A solução deve ser inspecionada para assegurar que está límpida, incolor e isenta de partículas visíveis. Após a preparação, a solução diluída deve ser imediatamente utilizada.
- Não coadministre outros medicamentos através da mesma linha intravenosa. Administre a perfusão utilizando um filtro em linha ou um filtro adicional, estéril, apirogénico, com baixa ligação às proteínas, de 0,2 micrómetros.

Após a administração de Bavencio, a linha deve ser irrigada com solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) ou com solução para perfusão de cloreto de sódio de 4,5 mg/ml (0,45%).

Não congelar ou agitar a solução diluída. Se refrigerados, deixe que a solução diluída nos sacos intravenosos atinja a temperatura ambiente (20°C a 25°C) antes de utilizar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.