



BAVENCIO®

avelumabe

Merck S/A

Bula para o profissional de saúde

**Solução para diluição para infusão
20 mg/ml**

Bavencio[®]

avelumabe

Recomenda-se que este medicamento esteja sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, veja o final da seção “Reações adversas”.

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão 20 mg/mL – Frasco-ampola com 10 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com 10 mL contém:

avelumabe.....200 mg

Excipientes: manitol, ácido acético, polissorbato 20, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bavencio[®] é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células de Merkel (MCC) metastático.

Bavencio[®] é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado ou metastático, cuja doença não progrediu com quimioterapia de indução à base de platina na primeira linha.

Bavencio[®] em associação com axitinibe é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado (RCC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carcinoma de células de Merkel (MCC) (estudo EMR100070-003)

A eficácia e a segurança do avelumabe foram investigadas no estudo de braço único, multicêntrico EMR100070-003 com duas partes. A Parte A foi realizada em pacientes com MCC metastático confirmado histologicamente, cuja doença havia progredido durante ou após quimioterapia administrada para doença metastática distante, com uma expectativa de vida superior a 3 meses. A Parte B incluiu pacientes com MCC metastático confirmado histologicamente que não foram previamente tratados com terapia sistêmica para o quadro metastático.

Foram excluídos pacientes com histórico ou metástase ativa do sistema nervoso central (SNC), histórico ou presença ativa de qualquer doença autoimune, histórico de outras malignidades nos últimos 5 anos, que sofreram transplante de órgãos, em condições exigindo terapia de supressão imunológica ou com infecção ativa por HIV, hepatite B ou C.

Os pacientes receberam avelumabe na dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas, até a progressão da doença ou toxicidade intolerável. Puderam prosseguir com o tratamento pacientes com progressão radiológica da doença não associada com deterioração clínica significativa,

definida como ausência de sintomas novos ou agravados, nenhuma mudança no estado de performance por mais de duas semanas e nenhuma necessidade de terapia de resgate.

Avaliações de resposta tumoral foram realizadas a cada 6 semanas, conduzidas por um Comitê Independente de Avaliação dos Desfechos (IERC), usando os Critérios de Avaliação de Resposta de Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.

Estudo 003 Parte A – pacientes previamente tratados

A medida de resultado de eficácia mais importante foi a melhor resposta global confirmada (BOR); medidas secundárias de resultado de eficácia incluíram duração de resposta (DOR), sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS).

Uma análise de eficácia foi conduzida em todos os 88 pacientes após um acompanhamento mínimo de 36 meses. Os pacientes receberam uma mediana de 7 doses de avelumabe (intervalo: 1 a 95 doses) e a duração mediana do tratamento foi de 17 semanas (intervalo: 2 a 208 semanas).

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

No geral, 52 (59%) dos pacientes tinham recebido 1 terapia anticâncer anterior para MCC, 26 (30%) 2 terapias anteriores e 10 (11%) 3 ou mais terapias anteriores. Quarenta e sete (53%) dos pacientes tiveram metástases viscerais.

A Tabela 1 resume os desfechos de eficácia em pacientes que receberam avelumabe na dose recomendada para o estudo EMR100070-003, Parte A com acompanhamento mínimo de 36 meses. A sobrevida global foi avaliada em uma análise com acompanhamento mínimo de 44 meses. A OS mediana foi de 12,6 meses (95% IC 7,5; 17,1).

Tabela 1: Resposta ao avelumabe (10mg/kg a cada 2 semanas) em pacientes com MCC metastático no estudo EMR100070-003 (Parte A)*

Desfechos de eficácia (Parte A) (segundo RECIST v1.1, IERC)	Resultados (N=88)
Taxa de resposta objetiva (ORR) Taxa de resposta, CR+PR** n (%) (IC 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Melhor resposta global confirmada (BOR) Resposta completa (CR)** n (%) Resposta parcial (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Duração da resposta (DOR)^a Mediana, meses (95% IC) Mínimo; máximo (meses) ≥ 6 meses por K-M, (95% IC) ≥ 12 meses por K-M, (95% IC) ≥ 24 meses por K-M, (95% IC) ≥ 36 meses por K-M, (95% IC)	40,5 (18, não estimável) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)

Sobrevida livre de progressão (PFS)	
PFS mediana, meses	2,7
(95% IC)	(1,4; 6,9)
Taxa da PFS aos 6 meses por K-M, (95% IC)	40% (29; 50)
Taxa da PFS aos 12 meses por K-M, (95% IC)	29% (19; 39)
Taxa da PFS aos 24 meses por K-M, (95% IC)	26% (17; 36)
Taxa da PFS aos 36 meses por K-M, (95% IC)	21% (12; 32)

IC: Intervalo de confiança; RECIST: Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; IERC:

Comitê Independente de Avaliação de Desfechos; K-M: Kaplan-Meier; +denota um valor censurado

* Dados de eficácia com acompanhamento mínimo de 36 meses (corte dos dados em 14 de setembro de 2018)

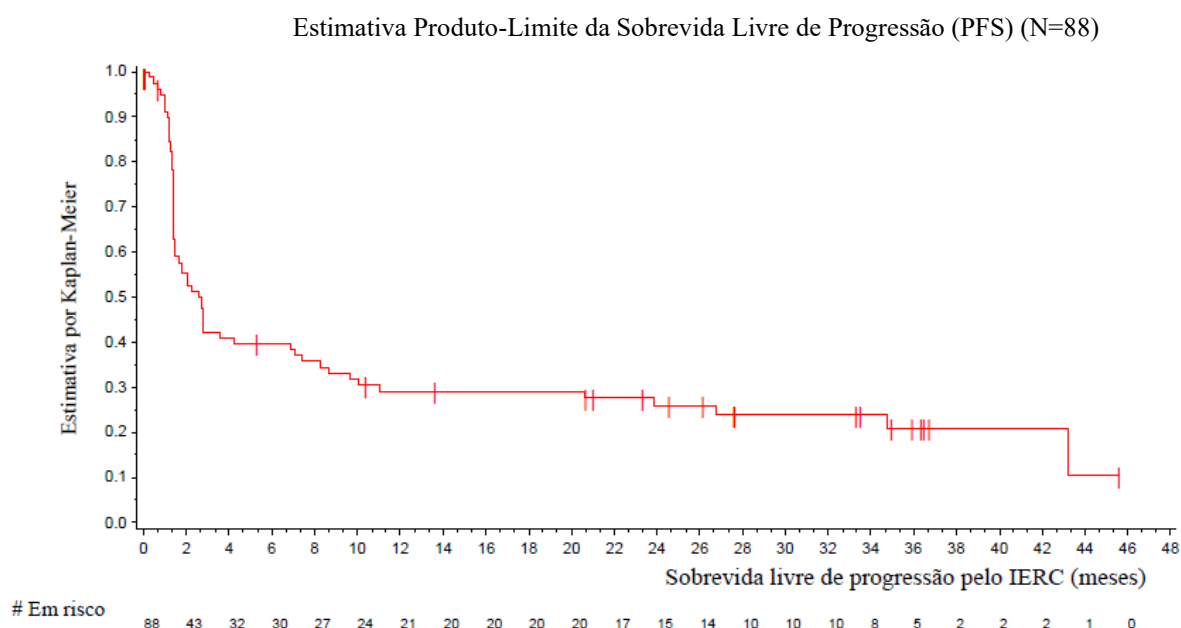
**CR ou PR foi confirmada em uma avaliação tumoral subsequente

^a Com base no número de pacientes com resposta confirmada (CR ou PR)

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

A curva de Kaplan-Meier para PFS dos 88 pacientes (Parte A) com MCC metastático é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier: estimativa de sobrevida livre de progressão (PFS) de acordo com RECIST v1.1, IERC) (Parte A, acompanhamento mínimo de 36 meses)



As amostras de tumor foram avaliadas para expressão de PD-L1 em células tumorais e para o poliomavírus de células de Merkel (MCV), utilizando um ensaio investigacional de imunohistoquímica (IHC). A Tabela 2 resume as taxas de resposta objetiva de acordo com a expressão de PD-L1 e o *status* de MCV de pacientes com MCC metastático no estudo EMR100070-003 (Parte A).

Tabela 2: Taxas de Resposta Objetiva de acordo com expressão de PD-L1 e *status* tumoral de MCV em pacientes com MCC metastático no estudo EMR100070-003 (Parte A)

	Avelumabe ORR (95% IC)*
Expressão PD-L1 no corte de dados $\geq 1\%$	N=74 ^a
Positiva (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negativa (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
Status do tumor para IHC-MCV	N=77 ^b
Positivo (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negativo (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

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

* ORR (corte de dados em 14 de setembro de 2018)

^a Baseado em dados de pacientes avaliáveis para PD-L1

^b Baseado em dados de pacientes avaliáveis para MCV por imuno-histoquímica (IHC)

Estudo 003 Parte B – pacientes que não tinham recebido terapia 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 incluíram BOR, DOR, PFS e OS.

A análise primária para a Parte B incluiu 116 pacientes que receberam pelo menos uma dose de avelumabe com um acompanhamento mínimo de 15 meses quando se deu a análise dos dados (data do corte: 02 de maio de 2019).

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

A Tabela 3 resume a análise primária dos parâmetros de avaliação de eficácia, incluindo uma estimativa das taxas de 24 meses de Kaplan-Meier para DOR e PFS, em pacientes que receberam avelumabe na dose recomendada no estudo EMR100070-003, Parte B.

Tabela 3: Análise primária da resposta ao avelumabe na dose de 10 mg/kg em intervalos de 2 semanas em pacientes com MCC metastático no estudo EMR100070-003 (Parte B)*

Objetivos finais da eficácia (Parte B) (segundo os RECIST v1.1, IERC)	Resultados (N=116)
Resposta de longa duração ≥ 6 meses (IC 95%)	30,2% (22,0; 39,4)
Taxa de resposta objetiva (ORR) Taxa de resposta, CR+PR** n (%) (IC 95%)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Melhor resposta global (BOR) confirmada Resposta completa (CR)** n (%) Resposta parcial (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Duração da resposta (DOR)^a 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)
Sobrevida livre de progressão (PFS) 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* (Comitê de Revisão Independente dos Parâmetros de Avaliação); K-M: Kaplan-Meier

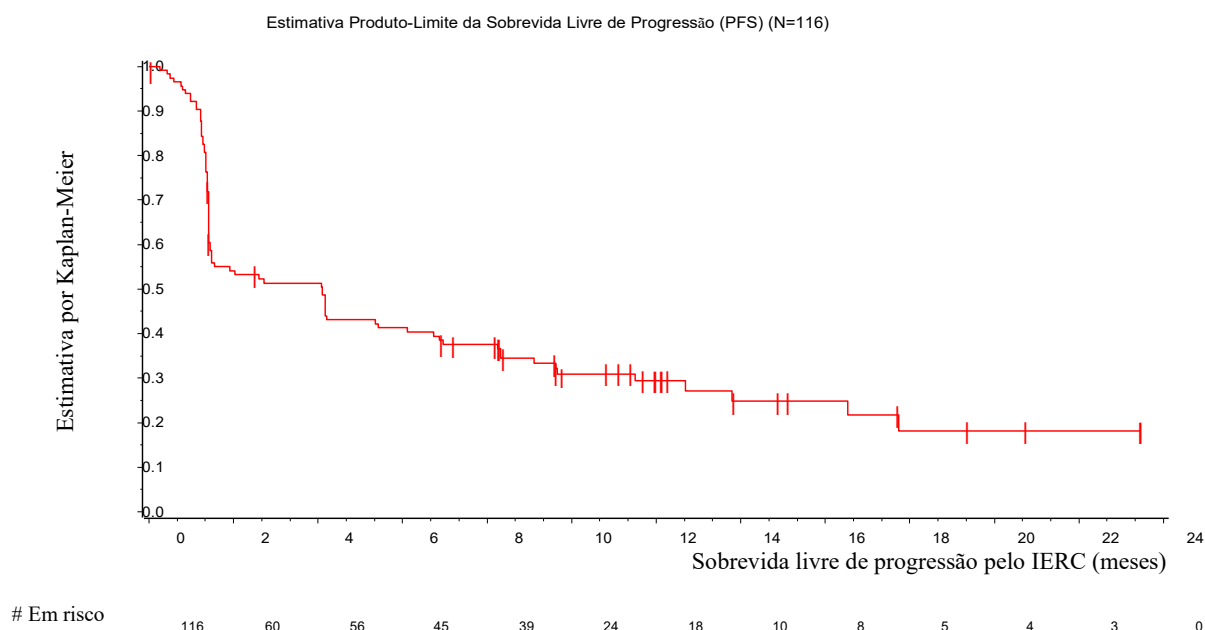
* Dados de eficácia com um acompanhamento mínimo de 15 meses (data do corte de dados 02 de maio de 2019)

** CR ou PR foi confirmada numa avaliação tumoral subsequente

^a Baseado no número de pacientes com resposta confirmada (CR ou PR)

A figura 2 apresenta a curva de Kaplan-Meier para PFS da análise primária com 116 pacientes incluídos na Parte B com um acompanhamento mínimo de 15 meses.

Figura 2: Estimativas por Kaplan-Meier da sobrevida 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 4 resume as taxas de resposta objetiva segundo a expressão de PD-L1 e o *status* do MCV nos pacientes com MCC metastático no estudo EMR100070-003 (Parte B).

Tabela 4: Taxas de resposta objetiva por expressão de PD-L1 e *status* tumoral do MCV em pacientes com MCC metastático no estudo EMR100070-003 (Parte B)

	Avelumabe ORR (IC 95%)*
Expressão de PD-L1 no corte de dados $\geq 1\%$	N=108 ^a
Positiva (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Negativa (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
Status tumoral de IHC-MCV	N=107 ^b
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 corte de dados 02 de maio de 2019)

^a Baseado em dados de pacientes avaliáveis quanto a PD-L1

^b Baseado em dados de pacientes avaliáveis quanto a MCV por IHC

Carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático (estudo B9991001)

A eficácia e segurança do avelumabe foram demonstradas no estudo B9991001, um estudo randomizado, multicêntrico e aberto, realizado em 700 pacientes com carcinoma urotelial metastático, localmente avançado ou irrissecável, cuja doença não progrediu com quimioterapia de indução à base de platina de primeira linha. Pacientes com doença autoimune ou condição médica que exigia imunossupressão foram excluídos.

A randomização foi estratificada pela melhor resposta à quimioterapia (CR/PR vs. doença estável [SD]) e local da metástase (visceral vs. não visceral) no momento do início da quimioterapia de indução de primeira linha. Os pacientes foram randomizados (1:1) para

receber infusão intravenosa de 10 mg/kg de avelumabe a cada 2 semanas mais os melhores cuidados de suporte (BSC) ou apenas BSC.

O tratamento com avelumabe continuou até a progressão da doença definida pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 por Avaliação Central Independente Cega (BICR) ou toxicidade inaceitável. A administração de avelumabe foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST caso o paciente estivesse clinicamente estável e considerado como tendo benefício clínico pelo investigador. A avaliação do status do tumor foi realizada no período basal, 8 semanas após a randomização, seguido de avaliações a cada 8 semanas até 12 meses após a randomização, e a cada 12 semanas a partir de então, até a progressão da doença confirmada e documentada com base na avaliação do BICR de acordo com RECIST v1.1.

As características demográficas e basais foram geralmente bem equilibradas entre o avelumabe mais BSC e o braço de BSC isolado. As características basais foram uma idade mediana de 69 anos (variação: 32 a 90), 66% dos pacientes tinham 65 anos ou mais, 77% eram do gênero masculino, 67% eram brancos e o PS de ECOG era 0 (61%) ou 1 (39%) para ambos os braços.

Para a quimioterapia de indução de primeira linha, 56% dos pacientes receberam cisplatina mais gencitabina, 38% dos pacientes receberam carboplatina mais gencitabina e 6% dos pacientes receberam cisplatina mais gencitabina e carboplatina mais gencitabina (ou seja, esses pacientes receberam um ou mais ciclos de cada combinação). A melhor resposta à quimioterapia de indução de primeira linha foi CR ou PR (72%) ou SD (28%). Os sítios de metástase antes da quimioterapia eram viscerais (55%) ou não viscerais (45%). Cinquenta e um por cento dos pacientes tinham tumores PD-L1-positivos. Seis por cento dos pacientes no braço de avelumabe mais BSC e 44% dos pacientes no braço de BSC isolado receberam outro inibidor da via imunológica PD-1/PD-L1 após a descontinuação do tratamento.

A medida de resultado de eficácia primária foi a sobrevida global (OS) em todos os pacientes randomizados e em pacientes com tumores PD-L1 positivos.

A sobrevida livre de progressão (PFS) com base na avaliação BICR por RECIST v1.1 foi uma medida de resultado de eficácia adicional.

Os resultados de eficácia foram medidos a partir do momento da randomização após 4 a 6 ciclos de quimioterapia de indução à base de platina.

Os resultados de eficácia são apresentados a seguir.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo B9991001 – Conjunto de análise completo

Desfechos de eficácia	Avelumabe mais BSC (N=350)	BSC (N=350)
Sobrevida global (OS)		
Eventos (%)	145 (41,4)	179 (51,1)
Mediana em meses (IC de 95%)	21,4 (18,9; 26,1)	14,3 (12,9; 17,9)
Razão de risco (IC de 95%)	0,69 (0,556; 0,863)	
Valor p bilateral*	0,0010	
Taxa de OS de 12 meses por K-M (IC de 95%)**	71,3% (66,0; 76,0)	58,4% (52,7; 63,7)
Taxa de OS de 18 meses por K-M (IC de 95%)**	61,3% (55,4; 66,7)	43,8% (37,8; 49,7)
Sobrevida livre de progressão (PFS)***		
Eventos (%)	225 (64,3)	260 (74,3)
Mediana em meses (IC de 95%)	3,7 (3,5; 5,5)	2,0 (1,9; 2,7)
Razão de risco (IC de 95%)	0,62 (0,519; 0,751)	
Valor p bilateral*	< 0,0001	

IC: intervalo de confiança; K-M: Kaplan-Meier

* valor p com base na classificação logarítmica estratificada

** ICs são derivados usando a transformação log-log com retrotransformação para escala não transformada

*** com base na avaliação BICR por RECIST v1.1

Figura 3: Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida global (OS) - Conjunto de análise completo

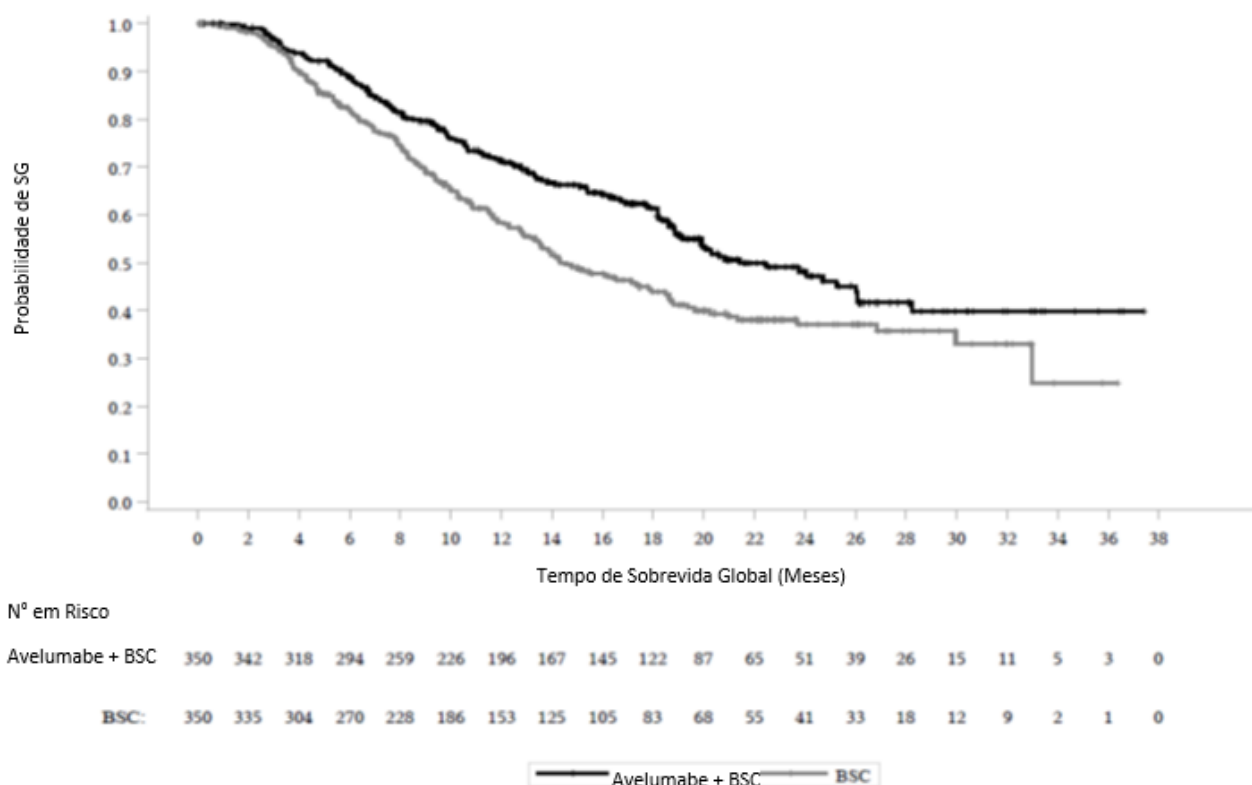
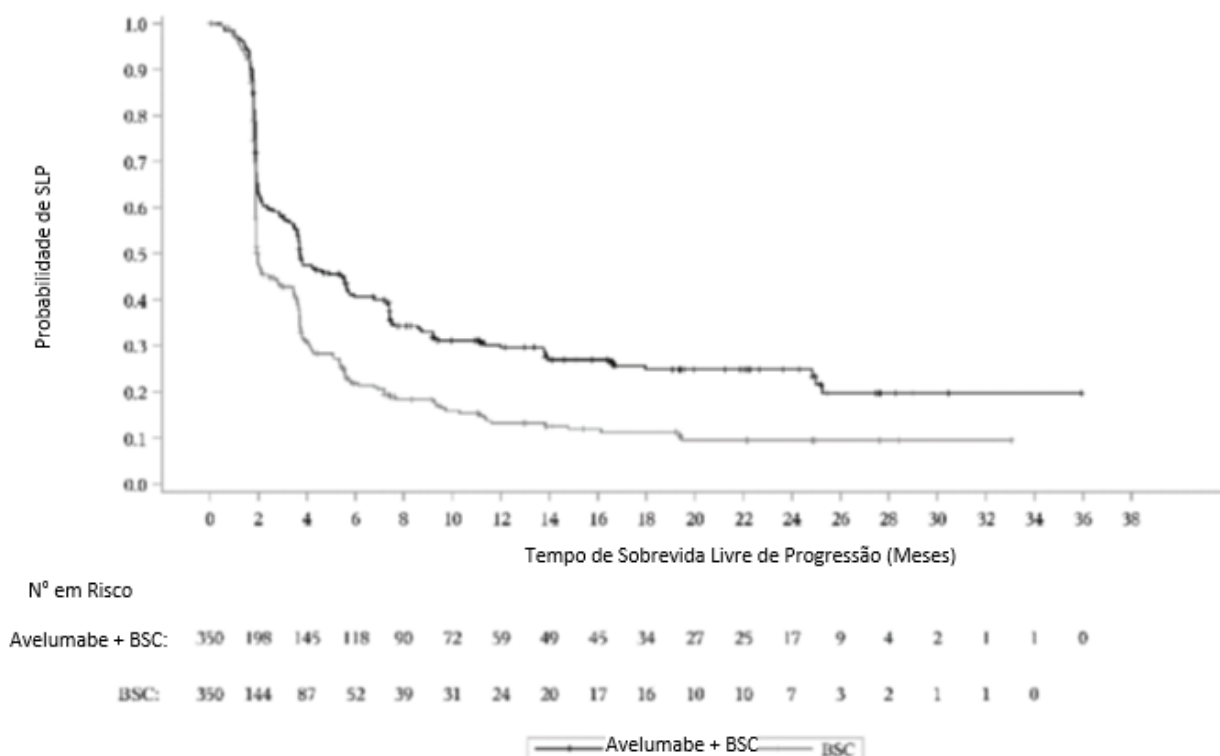
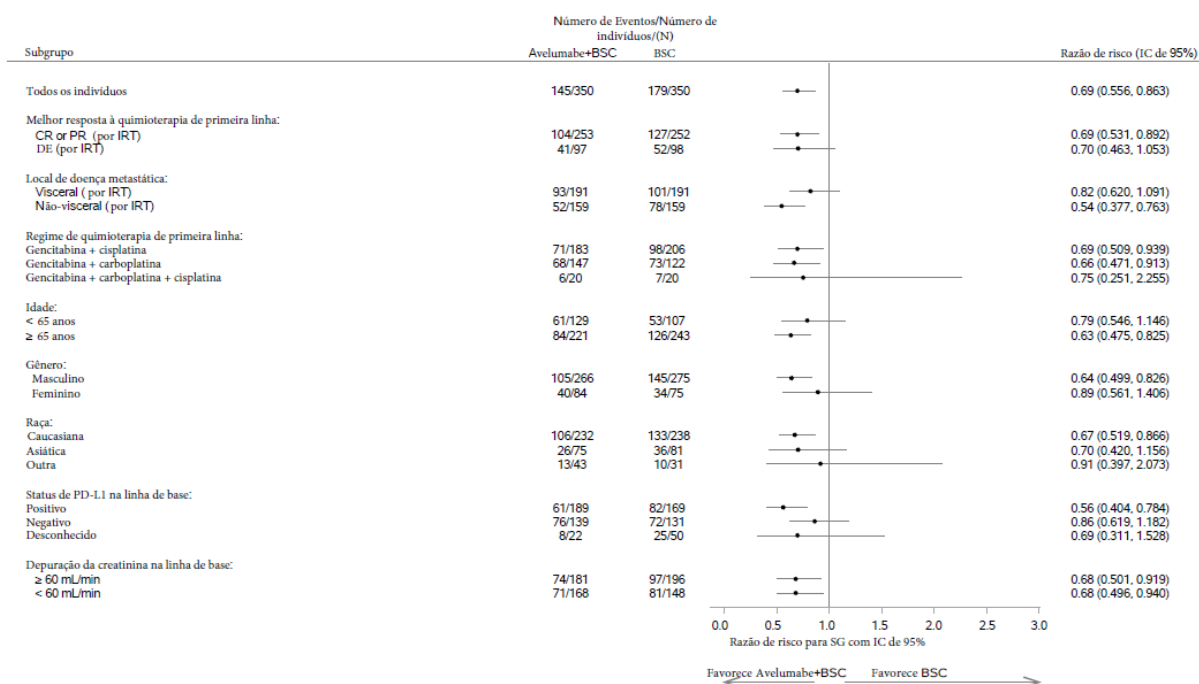


Figura 4: Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (PFS) com base na avaliação BICR (RECIST v1.1) - Conjunto de análise completo



Foi observada uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa na OS para todos os pacientes designados para avelumabe mais BSC, com uma redução de 31% no risco de morte, em comparação com pacientes designados para apenas BSC (HR estratificado 0,69; RCI: 0,536, 0,923; valor de p unilateral 0,0005). A OS mediana foi de 21,4 meses (IC de 95%: 18,9, 26,1) no braço avelumabe mais BSC e 14,3 meses (IC 95%: 12,9, 17,9) no braço BSC isolado. Em relação aos pacientes com tumores PD-L1 positivos, foi observada uma melhora clínica e estatisticamente significativa na OS para todos os pacientes designados para avelumabe mais BSC, com uma redução de 44% no risco de morte, em comparação com pacientes designados para apenas BSC (HR estratificado 0,56; RCI: 0,388, 0,937; valor de p unilateral 0,0003). A OS mediana não foi alcançada (IC 95%: 20,3 meses, não alcançada) no braço avelumabe mais BSC e foi de 17,1 meses (IC 95%: 13,5, 23,7) no braço BSC isolado. Deve-se notar que os resultados observados para OS em todos os pacientes randomizados não foram conduzidos exclusivamente pelos resultados observados em pacientes com tumores PD-L1 positivos, uma vez que na análise exploratória para pacientes com tumores negativos para PD-L1, a OS observada neste subgrupo foi mais longa no braço avelumabe mais BSC do que no braço BSC isolado (HR não estratificado 0,86; IC 95%: 0,619, 1,182) (Figura 5). Resultados consistentes foram observados em subgrupos especificados previamente, incluindo melhor resposta à quimioterapia de indução de primeira linha e sítios de metástase conforme mostrado na Figura 5.

Figura 5: *Forest plot* de sobrevida geral (OS) por subgrupos - Conjunto de análise completo



Carcinoma de células renais avançado (estudo B9991003)

A eficácia e segurança do avelumabe em combinação com axitinibe foram demonstradas no estudo B9991003, um estudo aberto randomizado, multicêntrico, de avelumabe em associação com axitinibe em 886 pacientes com RCC avançado não tratado. Os pacientes foram incluídos independentemente da expressão PD-L1 do tumor.

Não foram elegíveis pacientes com terapia sistêmica prévia direcionada a RCC avançado ou metastático; tratamento imunoterápico sistêmico prévio com anticorpos IL-2, IFN- α , anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4, ou metástase cerebral ativa.

A randomização foi estratificada de acordo com o Status de Desempenho (PS) do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 vs. 1) e região (Estados Unidos vs. Canadá/Europa Ocidental vs. o resto do mundo). Pacientes foram randomizados (1: 1) para cada um dos seguintes braços de tratamento:

- avelumabe 10 mg/kg de infusão intravenosa a cada 2 semanas em combinação com axitinibe 5 mg duas vezes ao dia (N = 442). O axitinibe poderia ser interrompido ou reduzido para 3 mg duas vezes ao dia e subsequentemente a 2 mg duas vezes ao dia para controlar a toxicidade. Pacientes que toleraram 5 mg de axitinibe duas vezes ao dia sem eventos adversos Grau 2 ou superior relacionados ao axitinibe por 2 semanas consecutivas poderiam aumentar para 7 mg e, posteriormente, para 10 mg duas vezes ao dia.
- sunitinibe 50 mg uma vez ao dia por via oral por 4 semanas, seguido de 2 semanas de retirada (N = 444) até progressão radiográfica ou clínica ou toxicidade inaceitável.

O tratamento com Bavencio® e axitinibe continuou até a progressão da doença definida pelo RECIST v1.1 pela avaliação da Blinded Independent Central Review (BICR) ou toxicidade inaceitável. A administração de Bavencio® e axitinibe foi permitida além da progressão da doença definida pelo RECIST caso o paciente estivesse clinicamente estável e considerado ser um benefício clínico derivado pelo investigador.

A avaliação do status do tumor foi realizada no início do estudo, após a randomização em 6 semanas, depois a cada 6 semanas até 18 meses após a randomização e a cada 12 semanas após a confirmação da progressão da doença pelo BICR.

Os desfechos primários de eficácia foram sobrevida livre de progressão (PFS), avaliada pela Blinded Independent Central Review (BICR) usando Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 e sobrevida global (OS) no tratamento de primeira linha de pacientes com RCC avançado que apresentam tumores PD-L1 positivos (nível de expressão de PD-L1 $\geq 1\%$). Os principais desfechos secundários foram a PFS com base na avaliação BICR de acordo com o RECIST v.1.1 e OS, independentemente da expressão de PD-L1. O status de PD-L1 foi determinado por imuno-histoquímica. Desfechos secundários adicionais incluíram resposta objetiva (OR), tempo de resposta (TTR) e duração da resposta (DOR).

As características da população estudada foram: idade mediana de 61 anos (intervalo: 27,0 a 88,0), 38% dos pacientes tinham 65 anos ou mais, 75% eram do sexo masculino, 75% eram brancos e o escore de desempenho do ECOG foi 0 (63%) ou 1 (37%).

A distribuição de pacientes pelos grupos de risco do Banco de Dados Internacional de Carcinoma de Células Renais Metastático (IMDC) foi 21% favorável, 62% intermediário e 16% desfavorável. A distribuição de pacientes pelos grupos de risco Memorial Sloan – Kettering Cancer Center (MSKCC) foi 22% favorável, 65% intermediário e 11% desfavorável.

As primeiras avaliações tumorais foram realizadas 6 semanas após a randomização e continuaram a cada 6 semanas até 18 meses após a randomização e a cada 12 semanas após a confirmação da progressão da doença.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 6 e na Figura 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia do estudo B9991003 - Conjunto completo de análise

Parâmetros de eficácia (com base na avaliação BICR)	Avelumabe + axitinibe (N=442)	Sunitinibe (N=444)
Sobrevida livre de progressão (PFS)		
Eventos (%)	180 (41)	216 (49)
Mediana, meses (95% IC)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
Razão de risco (95% IC)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor p*	0.0001	
Taxa de PFS de 12 meses por K-M, (95% IC)**	53.5% (47.8, 58.8)	41.2% (35.4, 46.8)
Taxa de PFS de 18 meses por K-M, (95% IC)**	45.2% (0.38, 0.52)	30.4% (0.22, 0.39)
Taxa de resposta objetiva confirmada (ORR)		
Taxa de resposta objetiva (ORR) n (%)	227 (51.4)	114 (25.7)
(95% IC)	46.6, 56.1	21.7, 30.0
Resposta completa (CR) n (%)	15 (3.4)	8 (1.8)
Resposta parcial (PR) n (%)	212 (48.0)	106 (23.9)
Doença estável (SD) n (%)	131 (29.6)	202 (45.5)
Taxa de controle da doença (DCR) n (%)	366 (82.8)	326 (73.4)
Doença progressiva (PD) n (%)	51 (11.5)	83 (18.7)
Tempo para resposta (TTR)		
Mediana, meses (intervalo)	2.6 (1.2, 13.8)	3.2 (1.2, 11.6)
Duração da resposta (DOR)		
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	NE (11.2, NE)

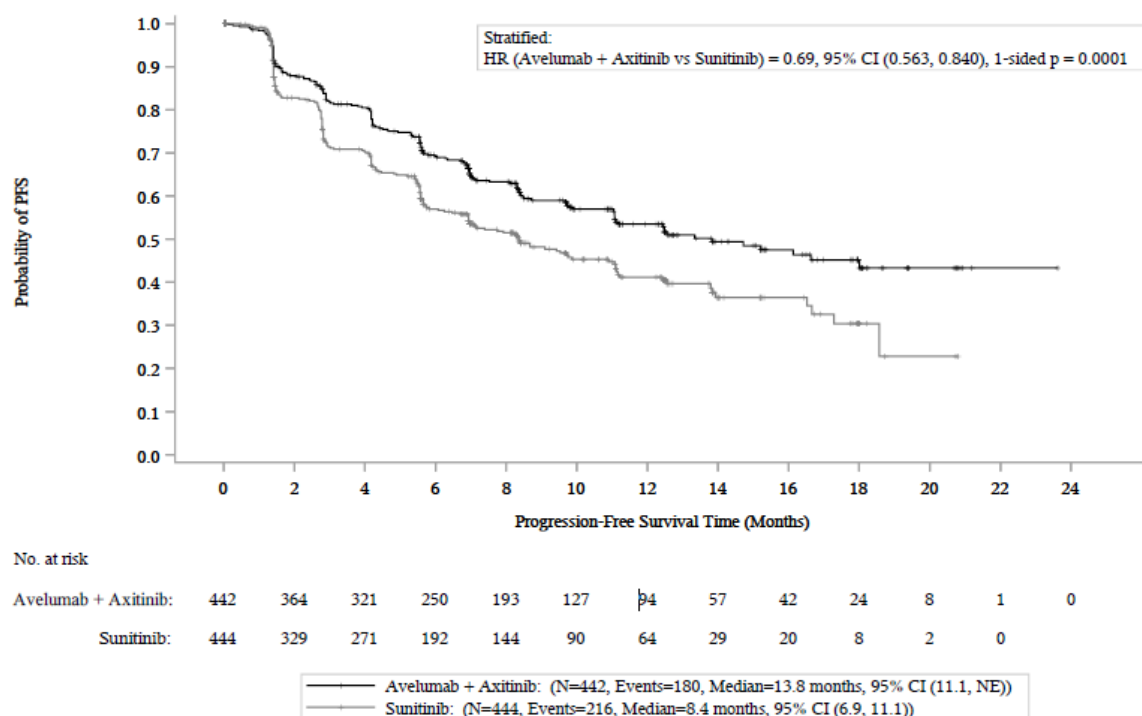
BICR: Blinded Independent Central Review; IC: Intervalo de confiança; NE: Não estimável.

* Valor p baseado no log-rank estratificado.

** Os ICs são derivados usando a transformação log-log com transformação de retorno para escala não transformada.

No momento da primeira análise interina, os dados de sobrevida global (OS) ainda eram imaturos. A razão de risco observada (HR) foi de 0,78 (IC 95%: 0,554, 1,084) a favor do avelumabe em combinação com axitinibe. A mediana da OS ainda não foi alcançada em nenhum dos braços de tratamento. A probabilidade de sobrevida aos 12 meses foi de 86,3% (IC 95%: 82,2%, 89,5%) para o braço avelumabe mais axitinibe e 83,0% (IC 95%: 78,8%, 86,5%) para o braço de sunitinibe.

Figura 6: Estimativa K-M para PFS com base na avaliação BICR - Conjunto completo de análise



Uma melhora estatisticamente significativa na PFS foi observada tanto em pacientes com tumores PD-L1-positivos como em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1, que receberam a combinação de avelumabe com axitinibe; com uma redução de 39% e 31% do risco de progressão ou morte, em comparação com os pacientes tratados com sunitinibe, respetivamente. Melhora da PFS foi observada em todos os grupos de risco com base nos critérios IMDC e MSKCC.

Para pacientes independentemente da expressão de PD-L1, as taxas de risco para IMDC foram risco favorável: HR 0,539 (IC 95%: 0,321, 0,907), intermediário: HR 0,736 (IC 95%: 0,570, 0,950), risco desfavorável: HR 0,574 (95% IC: 0,375, 0,880) e para MSKCC foram risco favorável: HR 0,652 (IC 95%: 0,397, 1,072), risco intermediário: HR 0,715 (IC 95%: 0,559, 0,915), risco desfavorável: HR 0,495 (IC 95%: 0,296, 0,827).

Referências:

D'Angelo SP, Russel, J, Lebbe C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma. A preplanned interim analysis of a clinical trial. JAMA Oncol.2018; doi:10.1001/jamaoncol.2018.0077.

Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. Immunother Cancer. 2018; 6(1):7. doi: 10.1186/s40425-017-0310-x.

Bavencio: EPAR - Product Information. EMA Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004338/human_med_002157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em 27 de novembro de 2020.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, Código ATC: L01FF04.

Mecanismo de ação

O avelumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina humana G1) completamente humano que age contra o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1). O avelumabe se liga ao PD-L1 e bloqueia a sua interação com o receptor de morte programada 1 (PD-1) e o receptor B7.1. Isto remove os efeitos supressores de PD-L1 sobre as células T citotóxicas CD8+, o que resulta na restauração das respostas antitumorais de células T.

O avelumabe também mostrou induzir a lise das células tumorais mediada por células *natural killer* (NK) através da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) *in vitro*.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do avelumabe foi avaliada utilizando uma abordagem de PK populacional para o avelumabe como monoterapia e avelumabe em combinação com axitinibe.

Com base numa análise farmacocinética populacional de avelumabe, em monoterapia e em associação com axitinibe, não existem diferenças clinicamente significativas esperadas na exposição de avelumabe entre a administração realizada a cada 2 semanas com 800 mg ou com 10 mg/kg.

Distribuição

É previsto que o avelumabe seja distribuído na circulação sistêmica e, em menor medida, no espaço extracelular. O volume de distribuição no estado de equilíbrio estacionário foi de 4,72 L.

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

Eliminação

Com base em análise farmacocinética de uma população de 1.629 pacientes, o valor do clearance sistêmico total (CL) é 0,59 L/dia. Na análise suplementar, constatou-se que o CL de avelumabe decresceu ao longo do tempo: a maior mediana de redução máxima (% de coeficiente de variação [CV%]) do valor basal com diferentes tipos de tumor foi de aproximadamente 32,1% (CV 36,2%).

Concentrações de estado estacionário de avelumabe foram alcançadas após aproximadamente 4 a 6 semanas (2 a 3 ciclos) de doses repetidas de 10 mg/kg, a cada 2 semanas, e o acúmulo sistêmico foi de aproximadamente 1,25 vezes.

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

Linearidade/não-linearidade

A exposição ao avelumabe aumentou em proporção com a dose na faixa de 10 mg/kg a 20 mg/kg, a cada 2 semanas.

Quando avelumabe 10 mg/kg foi administrado em combinação com axitinibe 5 mg, as respectivas exposições de avelumabe e axitinibe permaneceram inalteradas em comparação aos agentes isolados. Não houve evidência que sugerisse uma alteração clinicamente relevante da depuração do avelumabe ao longo do tempo em pacientes com RCC avançado.

Populações especiais

Uma análise de farmacocinética de população não sugeriu diferenças no clearance sistêmico total de avelumabe com base na idade, gênero, etnia, status PD-L1, carga tumoral, insuficiência renal e insuficiência hepática leve ou moderada.

O clearance sistêmico total aumenta com o peso corporal. A exposição no estado estacionário foi aproximadamente uniforme em uma ampla gama de pesos corporais (30 a 204 kg) para a dose normalizada por peso corporal.

Insuficiência renal

Nenhuma diferença clinicamente significativa no clearance do avelumabe foi encontrada entre pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular (GFR) de 60 a 89 mL/min, clearance de creatinina por Cockcroft-Gault [CrCL]) n=623), moderada (GFR de 30 a 59 mL/min, n=320) e pacientes com função renal normal (GFR \geq 90 mL/min, n=671).

O avelumabe ainda não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (GFR de 15 a 29 mL/min).

Insuficiência hepática

Nenhuma diferença clinicamente significativa no clearance do avelumabe foi encontrada entre pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina \leq ao limite máximo do normal [ULN] e aspartato transaminase [AST] $>$ o ULN ou bilirrubina entre 1 e 1,5 vezes o ULN, n = 217) e função hepática normal (bilirrubina e AST \leq ao ULN, n=1388) em uma análise farmacocinética de população. A insuficiência hepática foi definida pelos critérios de disfunção hepática do *National Cancer Institute (NCI)*.

O avelumabe ainda não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 e 3 vezes o ULN) ou grave (bilirrubina $>$ 3 vezes o ULN).

Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida em macacos *Cynomolgus*, quando foram administradas por via intravenosa doses de 20, 60 ou 140 mg/kg, uma vez por semana durante 1 mês e 3 meses, seguindo-se um período de recuperação de 2 meses após o período de dosagem de 3 meses. Foi observado infiltrado perivascular de células mononucleares no cérebro e medula espinhal de macacos tratados com uma concentração de avelumabe \geq 20 mg/kg por 3 meses. Embora não existisse uma relação dose-resposta clara, não se pode excluir que este achado esteja relacionado ao tratamento com avelumabe.

Estudos de reprodução animal não foram realizados com avelumabe. Acredita-se que a via PD-1/PD-L1 está envolvida na manutenção da tolerância ao feto durante a gravidez. O bloqueio da sinalização PD-L1 foi mostrado como capaz de romper a tolerância ao feto em modelos murinos de gravidez, resultando em aumento da perda fetal. Estes resultados indicam um risco potencial de que a administração de avelumabe durante a gravidez possa causar danos ao feto, incluindo taxas aumentadas de aborto ou morte fetal.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial do avelumabe quanto à carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Estudos de fertilidade não foram realizados com avelumabe. Nos estudos de toxicologia de dose repetida de 1 mês e 3 meses em macacos, não houve efeitos notáveis nos órgãos reprodutivos femininos. Muitos dos macacos machos usados nesses estudos eram sexualmente imaturos e, portanto, não podem ser feitas conclusões explícitas quanto aos efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao avelumabe ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão

Reações relacionadas à infusão, que podem ser graves, têm sido relatadas em pacientes que receberam avelumabe (ver “Reações adversas”).

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e sintomas de reações relacionadas à infusão, incluindo pirexia, calafrios, rubores, hipotensão, dispneia, chiados no peito, dor nas costas, dor abdominal e urticária.

Para reações relacionadas à infusão de graus 3 ou 4, a infusão deve ser interrompida e o avelumabe permanentemente descontinuado (ver “Posologia e modo de usar”).

Para reações relacionadas à infusão de grau 1, a taxa de infusão deve ser desacelerada em 50% na infusão em curso. Para pacientes com reações relacionadas à infusão de grau 2, a infusão deve ser descontinuada temporariamente até que a reação regrida ao grau 1 ou se resolva. A infusão pode então ser retomada em uma taxa 50% mais lenta. (ver “Posologia e modo de usar”).

Em caso de recorrência da reação relacionada à infusão de grau 1 ou grau 2, o paciente pode continuar a receber avelumabe com monitoramento cuidadoso, após a modificação adequada da taxa de infusão e pré-medicação com paracetamol e anti-histamínico (ver “Posologia e modo de usar”).

Nos estudos clínicos, 98,6% (433/439) dos pacientes com reações relacionadas à infusão apresentaram uma primeira reação relacionada à infusão durante as 4 primeiras infusões, das quais 2,7% (12/439) foram de grau ≥ 3 . No restante 1,4% (6/439) dos pacientes, as reações relacionadas à infusão ocorreram após as primeiras 4 infusões e todas foram de grau 1 ou 2.

Reações adversas imunomediadas

A maioria das reações adversas imunomediadas que ocorreram durante o tratamento com avelumabe foram reversíveis e controladas com a descontinuação temporária ou permanente de avelumabe, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte.

Para reações adversas imunomediadas suspeitas, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o avelumabe deve ser suspenso e corticosteroides administrados. Caso corticosteroides sejam usados para tratar uma reação adversa, um período de retirada gradual de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciado após a melhora.

Em pacientes, cujas reações adversas imunomediadas não puderam ser controladas com o uso de corticosteroides, pode ser considerada a administração de outros imunossuppressores sistêmicos.

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite imunomediada em pacientes tratados com avelumabe. Foi notificado um caso fatal em pacientes tratados com avelumabe (ver “Reações adversas”).

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite imunomediada e outras causas além de pneumonite imunomediada devem ser descartadas. Suspeita de pneumonite deve ser confirmada com exame radiográfico de imagem.

Corticosteroides devem ser administrados para eventos grau ≥ 2 (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual de dose).

O uso do avelumabe deve ser suspenso até a resolução de pneumonite imunomediada grau 2 e descontinuado permanentemente na pneumonite grau 3, grau 4 ou de grau 2 recorrente (ver “Posologia e modo de usar”).

Hepatotoxicidade e hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada em pacientes tratados com avelumabe. Foram notificados dois casos fatais em pacientes tratados com avelumabe (ver “Reações adversas”).

Pacientes devem ser monitorados quanto a alterações na função hepática e sintomas de hepatite imunomediada. Devem ser descartadas outras causas além da hepatite imunomediada.

Corticosteroides devem ser administrados para eventos de grau ≥ 2 (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual da dose).

O uso do avelumabe deve ser suspenso até a resolução de hepatite imunomediada grau 2 e descontinuado permanentemente na hepatite imunomediada grau ≥ 3 (ver “Posologia e modo de usar”).

Hepatotoxicidade (em combinação com axitinibe)

Bavencio® em combinação com axitinibe pode provocar hepatotoxicidade, com elevação de ALT e AST de Grau 3 e 4 (ver “Reações adversas”) em frequências mais altas do que as esperadas. Deve ser considerado o monitoramento mais frequente das enzimas hepáticas em comparação a quando os medicamentos são usados como monoterapia. O uso de Bavencio® e de axitinibe deve ser suspenso se ocorrer hepatotoxicidade moderada (Grau 2) e a combinação descontinuada permanentemente se ocorrer hepatotoxicidade grave ou que ponha em risco a vida do paciente (Grau 3 ou 4). Corticosteroides podem ser administrados, caso necessário (ver “Posologia e modo de usar”).

Colite imunomediada

Colite imunomediada tem sido reportada em pacientes que receberam avelumabe (ver “Reações adversas”).

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de colite imunomediada e outras causas além de colite imunomediada devem ser descartadas. Corticosteroides devem ser administrados para eventos grau ≥ 2 (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual da dose).

O uso do avelumabe deve ser suspenso até a resolução de colite imunomediada grau 2 ou 3 e descontinuado permanentemente na colite imunomediada grau 4 ou grau 3 recorrente (ver “Posologia e modo de usar”).

Pancreatite imunomediada

Pancreatite imunomediada tem sido reportada em pacientes recebendo avelumabe. Dois casos fatais foram relatados em pacientes que receberam avelumabe em combinação com axitinibe (ver “Reações adversas”).

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pancreatite imunomediada. Em pacientes sintomáticos, efetuar acompanhamento gastroenterológico e investigações laboratoriais (incluindo exames de imagem) para garantir o início de medidas apropriadas desde o estágio inicial. Corticosteroides devem ser administrados para pancreatite imunomediada (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual da dose).

O uso do avelumabe deve ser suspenso em caso de suspeita de pancreatite imunomediada. Avelumabe deve ser descontinuado permanentemente se a pancreatite imunomediada for confirmada (ver “Posologia e modo de usar”).

Miocardite imunomediada

Miocardite imunomediada tem sido reportada em pacientes recebendo avelumabe. Dois casos fatais foram relatados em pacientes que receberam avelumabe em combinação com axitinibe (ver “Reações adversas”).

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de miocardite imunomediada. Em pacientes sintomáticos, efetuar acompanhamento cardiológico e investigações laboratoriais para garantir o início de medidas apropriadas desde o estágio inicial. Corticosteroides devem ser administrados para miocardite imunomediada (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual da dose). Não havendo melhora dentro de 24 horas com corticosteroides, deve-se considerar imunossupressão adicional (por exemplo, com micofenolato, infliximabe, globulina anti-timócito).

O uso de avelumabe deve ser suspenso em caso de suspeita de miocardite imunomediada. Avelumabe deve ser descontinuado permanentemente se a miocardite imunomediada for confirmada (ver “Posologia e modo de usar”).

Endocrinopatias imunomediadas

Distúrbios de tireoide imunomediados, insuficiência adrenal imunomediada e diabetes mellitus tipo 1 têm sido reportados em pacientes que receberam avelumabe (ver “Reações adversas”). Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e sintomas de endocrinopatias. O uso do avelumabe deve ser suspenso até a resolução das endocrinopatias grau 3 ou 4 (ver “Posologia e modo de usar”).

Distúrbios de tireoide (hipotireoidismo/hipertireoidismo)

Distúrbios da tireoide podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento (ver “Reações adversas”).

Pacientes devem ser monitorados quanto a alterações na função da tireoide (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e a sinais clínicos e sintomas de distúrbios da tireoide. O hipotireoidismo deve ser controlado com terapia de substituição e hipertireoidismo com medicamentos antitireoidianos, conforme for necessário.

O avelumabe deve ser suspenso na ocorrência de distúrbios de tireoide grau 3 ou 4 (ver “Posologia e modo de usar”).

Insuficiência adrenal

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais clínicos e sintomas de insuficiência adrenal durante e após o tratamento. Corticosteroides devem ser administrados (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona intravenosa ou dose oral equivalente) para insuficiência adrenal grau ≥ 3 , seguida de uma redução gradual, até se chegar a uma dose igual ou inferior a 10 mg/dia.

O avelumabe deve ser suspenso quando da ocorrência de insuficiência adrenal sintomática de grau 3 ou 4 (ver “Posologia e modo de usar”).

Diabetes mellitus tipo 1

O avelumabe pode causar diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética (ver “Reações adversas”).

Os pacientes devem ser monitorados quanto à hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Iniciar tratamento com insulina para diabetes mellitus tipo 1. O avelumabe deve ser suspenso e anti-hiperglicêmicos administrados em pacientes com hiperglicemia de grau ≥ 3 . O tratamento com avelumabe deve ser retomado quando o controle metabólico for alcançado com terapia de reposição com insulina.

Nefrite e disfunção renal imunomediadas

O avelumabe pode causar nefrite imunomediada (ver “Reações adversas”).

Os pacientes devem ser monitorados quanto à presença de creatinina sérica elevada antes e periodicamente durante o tratamento. Deve-se administrar corticosteroides (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual do corticosteroide) para nefrite de grau ≥ 2 . O avelumabe deve ser suspenso para nefrite de grau 2 ou 3 até resolução para \leq grau 1, e permanentemente descontinuado para nefrite de grau 4 (ver “Posologia e modo de usar”).

Outras reações adversas imunomediadas

Bavencio[®] pode provocar reações adversas imunomediadas graves e fatais (ver “Reações adversas”). Essas reações imunomediadas podem envolver qualquer sistema do organismo. A maioria das reações imunomediadas se manifesta inicialmente durante o tratamento com Bavencio[®]; no entanto, reações adversas imunomediadas podem ocorrer após a descontinuação de Bavencio[®].

No caso de reações adversas imunomediadas suspeitas, avaliar para confirmar ou descartar uma reação adversa imunomediada e excluir outras causas. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender ou interromper permanentemente o uso de Bavencio[®], administrar

corticosteroides em altas doses e, se apropriado, iniciar terapia de reposição hormonal. Após melhora para Grau 1 ou menos, iniciar a redução gradual do corticosteroide. Reiniciar o uso de Bavencio® quando a reação adversa imunomediada permanecer em Grau 1 ou menos após a redução do corticosteroide. Interromper permanentemente o uso de Bavencio® na ocorrência de qualquer reação adversa imunomediada grave (Grau 3) que recidive e caso ocorra qualquer reação adversa imunomediada com risco de vida (ver “Posologia e modo de usar”).

As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas ocorreram em uma incidência de menos de 1% dos pacientes que receberam Bavencio® isoladamente ou em 489 pacientes que receberam Bavencio® em combinação com axitinibe: miocardite imunomediada (incluindo casos fatais), pancreatite (incluindo casos fatais), miosite imunomediada, psoríase, artrite, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, penfigoide, hipopituitarismo, uveíte, síndrome de Guillain-Barré e resposta inflamatória sistêmica. Foram notificadas as seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas com outros produtos dessa classe: dermatite bolhosa, síndrome de Stevens Johnson/necrólise epidérmica tóxica, rabdomiólise, miastenia gravis/síndrome miastênica, linfadenite necrosante histiocítica, desmielinização, vasculite, anemia hemolítica, hipofisite, irite e encefalite.

Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE)

Bavencio® em combinação com axitinibe pode provocar eventos cardiovasculares graves e fatais (ver “Reações adversas”).

Considerar a necessidade de avaliações basais e periódicas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Monitorar sinais e sintomas de eventos cardiovasculares. Otimizar o controle de fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, diabetes ou dislipidemia. Interromper o uso de Bavencio® e axitinibe na ocorrência de eventos cardiovasculares de grau 3-4.

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Foram excluídos pacientes com metástase ativa do sistema nervoso central (SNC), histórico ou presença ativa de doença autoimune, histórico de outras malignidades nos últimos 5 anos, que sofreram transplante de órgãos, em condições exigindo terapia de supressão imunológica ou com infecção ativa por HIV, hepatite B ou C.

Gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção

Mulheres com potencial para engravidar recebendo avelumabe devem ser orientadas a evitar engravidar, devendo fazer uso de métodos eficazes de contracepção durante o tratamento com avelumabe e por pelo menos 1 mês após a última dose de avelumabe.

Gravidez

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

Não foram realizados estudos de reprodução animal com avelumabe. 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 “Dados de segurança pré-clínica”). Estes resultados indicam, com base no seu mecanismo de ação, que a administração de avelumabe 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, o avelumabe tem potencial de ser transmitido da mãe para o feto em

desenvolvimento. Não se recomenda a utilização de avelumabe durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com avelumabe.

Categoria de risco: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Desconhece-se se o avelumabe é excretado no leite humano. Uma vez que se sabe que os anticorpos podem ser secretados no leite humano, um risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

Mulheres lactantes devem ser alertadas para não amamentar durante o tratamento e por pelo menos 1 mês após a última dose, devido ao potencial de reações adversas graves nos bebês em amamentação.

Fertilidade

O efeito do avelumabe sobre a fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Embora não tenham sido realizados estudos para avaliar o efeito do avelumabe sobre a fertilidade, não se verificaram efeitos notáveis nos órgãos reprodutores femininos em macacos, com base nos estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 3 meses (ver “Dados de segurança pré-clínica”).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

O avelumabe apresenta influência insignificante sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. Foi reportado fadiga após a administração de avelumabe (ver “Reações adversas”). Os pacientes devem ser orientados a terem cuidado ao dirigir ou utilizar máquinas até terem certeza de que o avelumabe não os afetará de forma adversa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação foi conduzido com avelumabe.

O avelumabe é metabolizado primariamente por vias catabólicas. Portanto, não se espera que o avelumabe apresente interações medicamentosas farmacocinéticas com outros fármacos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Armazenamento da solução diluída: o produto não contém conservantes. Caso o avelumabe não seja aplicado na forma de infusão imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada por até 24 horas entre 2°C e 8°C na geladeira. Caso seja refrigerada, permitir que a solução diluída chegue à temperatura ambiente antes da administração. Este tempo de estocagem inclui o armazenamento da solução de infusão na bolsa de infusão e a duração da infusão.

Características do produto: Bavencio® é uma solução estéril, límpida, incolor a levemente amarelada. Após a diluição, a solução permanece límpida, incolor e sem partículas visíveis.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento do câncer.

Pré-medicação

Os pacientes devem ser pré-medicados com um anti-histamínico e com paracetamol antes das primeiras 4 infusões de avelumabe. Se a quarta infusão for completada sem uma reação relacionada à infusão, a pré-medicação para doses subsequentes deve ser administrada a critério do médico.

Posologia

Dose recomendada para MCC e UC

A dose recomendada de Bavencio[®] é de 800 mg, administrada por infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose recomendada para RCC

A dose recomendada de Bavencio[®] é de 800 mg, administrada por infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, em combinação com axitinibe 5 mg por via oral, administrado duas vezes ao dia (intervalo de 12 horas) com ou sem alimentos, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Quando o axitinibe é usado em combinação com Bavencio[®], o escalonamento da dose de axitinibe acima da dose inicial de 5 mg pode ser considerada em intervalos de duas semanas ou mais.

Para mais informações sobre a posologia do axitinibe, consulte a bula do produto.

Modificações do tratamento

Não se recomenda escalonamento ou redução da dose. Pode ser necessário adiar ou descontinuar a administração das doses com base na segurança e tolerabilidade individuais (ver Tabela 7).

Orientações detalhadas para o controle de reações adversas imunomediadas estão descritas em “Advertências e precauções”.

Tabela 7: Diretrizes para a suspensão ou descontinuação de Bavencio®

Reação adversa relacionada ao tratamento	Gravidade*	Modificação do tratamento
Reações relacionadas à infusão	Reação relacionada à infusão de grau 1 ou 2.	Interromper ou diminuir a velocidade de infusão
	Reação relacionada à infusão de grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Pneumonite	Pneumonite de grau 2	Suspender Bavencio®. Retomar Bavencio® em pacientes com regressão completa ou parcial (Grau 0 a 1) de pneumonite após redução do corticosteroide.
	Pneumonite de grau 3 ou 4 ou pneumonite de grau 2 recorrente	Descontinuar permanentemente
Hepatite Para Bavencio® em combinação com axitinibe, ver abaixo	Aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) maior do que 3 e até 5 vezes o limite superior normal (ULN) ou bilirrubina total maior do que 1,5 e até 3 vezes o ULN	Suspender Bavencio®. Retomar Bavencio® em pacientes com regressão completa ou parcial (Grau 0 a 1) de hepatite após redução do corticosteroide.
	AST ou ALT maior do que 5 vezes o ULN ou bilirrubina total maior do que 3 vezes o ULN	Descontinuar permanentemente
Colite	Colite de grau 2 ou 3 ou diarreia	Suspender Bavencio®. Retomar Bavencio® em pacientes com regressão completa ou parcial (Grau 0 a 1) de colite ou diarreia após redução do corticosteroide.
	Colite de grau 4 ou diarreia ou colite de grau 3 recorrente ou diarreia	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatias (incluindo, mas não se limitando a hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hiperglicemia)	Grau 3 ou grau 4	Suspender até que as reações adversas regredam para grau 0 – 1. Suspender Bavencio®. Retomar Bavencio® em pacientes com regressão completa ou parcial (Grau 0 a 1) de endocrinopatias após redução do corticosteroide.

Nefrite e disfunção renal	Creatinina sérica maior do que 1,5 e até 6 vezes o ULN	Suspender Bavencio®. Retomar Bavencio® em pacientes com regressão completa ou parcial (Grau 0 a 1) de nefrite e insuficiência renal após redução do corticosteroide.
	Creatinina sérica maior do que 6 vezes o ULN	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas (incluindo mas não se limitando a miocardite, pancreatite, miosite, psoríase, artrite, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, penfigoide, hipopituitarismo, uveíte, miastenia gravis/síndrome miastênica, síndrome de Guillain-Barré), dermatite bolhosa, Síndrome de Stevens Johnson/necrólise epidérmica tóxica, rabdomiólise, linfadenite histiocítica necrosante, desmielinização, vasculite, anemia hemolítica, hipofisite, irite e encefalite)†	Para qualquer uma das seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • Sinais ou sintomas clínicos moderados ou graves de reação adversa imunomediada não descrita acima • Endocrinopatias de Grau 3 ou 4 	Suspender Bavencio® até resolução de avaliação clínica pendente. Retomar Bavencio® em pacientes com regressão completa ou parcial (Grau 0 a 1) de outras reações adversas imunomediadas após redução do corticosteroide.
	Para qualquer uma das seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • Reação adversa de risco de vida (excluindo endocrinopatias) • Reação adversa imunomediada de grave recorrente • Necessidade de administração de prednisona 10 mg/dia ou mais ou equivalente por mais de 12 semanas • Reações adversas imunomediadas de grau 2 ou 3 persistentes durando 12 semanas ou mais 	Descontinuar permanentemente

*A toxicidade foi classificada de acordo com a versão 4.0 dos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v.4).

† Observado com Bavencio® ou com outros anticorpos monoclonais anti-PD-1/PD-L1.

Em pacientes com RCC em tratamento com Bavencio® em combinação com axitinibe:

- ALT ou AST ≥ 3 vezes ULN, porém < 5 vezes ULN; ou bilirrubina total $\geq 1,5$ vezes ULN, porém < 3 vezes ULN: manter Bavencio® e axitinibe até que essas reações adversas regredam aos graus 0-1. Caso se mostrem persistentes (mais que 5 dias), considerar a terapia com corticosteroides (dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual da dose). Considerar retratamento com um único fármaco ou retratamento sequencial com os dois fármacos após a recuperação. A dose deve ser reduzida de acordo com as informações completas de prescrição do axitinibe, caso seja necessário retratamento com axitinibe.

- ALT ou AST ≥ 5 vezes ULN ou > 3 vezes ULN com bilirrubina total simultânea ≥ 2 vezes ULN ou bilirrubina total ≥ 3 vezes ULN: descontinuar permanentemente Bavencio® e

axitinibe e considerar terapia com corticosteroides (dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual da dose).

Orientação para modificação de dose quando usado com axitinibe

Quando Bavencio® é administrado em associação com axitinibe, consulte a bula do axitinibe para obter as alterações de dose recomendadas para o mesmo.

Populações especiais

Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos (≥ 65 anos) (ver “Resultados de eficácia” e “Propriedades farmacocinéticas”).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Bavencio® em crianças e adolescentes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (ver “Propriedades farmacocinética”). Não há dados suficientes para recomendação de dose em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (ver “Propriedades farmacocinética”). Não há dados suficientes para recomendação de dose em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave.

Modo de administração

Bavencio® deve ser administrado somente como infusão intravenosa. Não deve ser administrado como uma injeção intravenosa rápida ou bolus.

Bavencio® deve ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%). Deve ser administrado ao longo de 60 minutos como infusão intravenosa usando um filtro estéril de 0,2 micrômetros, em linha ou adicionado ao equipo, não pirogênico e com baixa ligação proteica.

Precauções especiais de descarte e manuseio

Bavencio® é compatível com bolsas de infusão de polietileno, polipropileno e de acetato de vinil-etileno, frascos de vidro, conjuntos de infusão de cloreto de polivinila e filtros in-line com membranas de polietersulfona com poros de 0,2 micrômetros.

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

Instruções para manuseio

Use técnicas assépticas para preparar a solução para infusão.

- Inspeção visualmente o frasco para ver se há partículas ou descoloração. Bavencio® é uma solução estéril, límpida, incolor a levemente amarelada. Descarte o frasco caso a solução esteja turva, descolorida ou contendo partículas.
- Deve ser utilizada uma bolsa de infusão de tamanho adequado (de preferência 250 mL) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%). Retire o volume necessário de Bavencio® do(s) frasco(s) e transfira-o para a bolsa de infusão. Descarte frascos parcialmente usados ou vazios.

- Misture a solução diluída inclinando suavemente a bolsa de infusão de modo a evitar formação de espuma ou o cisalhamento excessivo da solução.
- Inspeção a solução para garantir que está límpida, incolor e livre de partículas visíveis. Use a solução imediatamente após o preparo.
- Não administre conjuntamente outros medicamentos pela mesma via intravenosa.
- Administre a solução para infusão utilizando um filtro em linha ou um filtro adicional, estéril, apirogênico, com baixa ligação às proteínas, de 0,2 micrómetros, como descrito em “Posologia”.

Após a administração de Bavencio[®], a linha deve ser irrigada com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%).

9. REAÇÕES ADVERSAS

O avelumabe é associado a reações adversas imunomediadas. A maioria destas, incluindo reações graves, resolveu-se após o início de terapêutica médica apropriada ou com a retirada de avelumabe (ver “Descrição das reações adversas selecionadas”, abaixo).

Resumo do perfil de segurança

A segurança do avelumabe foi avaliada em monoterapia, em estudos clínicos, em 1.738 pacientes com tumores sólidos, incluindo MCC metastático, recebendo 10 mg/kg de avelumabe a cada 2 semanas. Nesta população de pacientes, as reações adversas mais frequentes com avelumabe foram: fadiga (32,4%), náuseas (25,1%), diarreia (18,9%), diminuição do apetite (18,4%), constipação (18,4%), reações relacionadas à infusão (17,1%), diminuição do peso (16,6%) e vômito (16,2%).

As reações adversas grau ≥ 3 mais frequentes foram anemia (6,0%), dispneia (3,9%) e dor abdominal (3,0%). As reações adversas graves foram as reações adversas imunomediadas e a reação relacionada à infusão (ver “Advertências e precauções”).

Tabela de reações adversas

As reações adversas relatadas para avelumabe como monoterapia em pacientes com tumores sólidos, incluindo MCC metastático ou UC localmente avançado ou metastático, são apresentadas na Tabela 8. Em todos os estudos, o avelumabe foi administrado em 10 mg/kg a cada 2 semanas.

Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 8: Reações adversas em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia.

Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	
Muito comuns	Infecções do trato urinário
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	
Muito comuns	Anemia
Comuns	Linfopenia
Incomuns	Trombocitopenia, eosinofilia [§]

Distúrbios do sistema imune	
Incomuns	Hipersensibilidade medicamentosa, reação de hipersensibilidade anafilática, hipersensibilidade de Tipo I
Distúrbios endócrinos	
Comuns	Hipotireoidismo*
Incomuns	Insuficiência adrenal*, hipertireoidismo*, tiroidite*, tiroidite autoimune*, insuficiência adrenocortical aguda*, hipotireoidismo autoimune*, hipopituitarismo*
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Muito comuns	Diminuição do apetite
Incomuns	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus Tipo 1*, hiperglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns	Cefaleia, tonturas, neuropatia periférica
Incomuns	Miastenia gravis†, síndrome miastênica†, síndrome de Guillain-Barré*, síndrome de Miller Fischer*
Distúrbios oculares	
Incomuns	Uveíte*
Distúrbios cardíacos	
Raros	Miocardite*
Distúrbios vasculares	
Comuns	Hipertensão, hipotensão
Incomuns	Rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Muito comuns	Tosse, dispneia
Comuns	Pneumonite*
Incomuns	Doença pulmonar intersticial*
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comuns	Náusea, diarreia, constipação, vômito, dor abdominal
Comuns	Boca seca
Incomuns	Colite*, colite autoimune*, enterocolite*, íleo, pancreatite autoimune*, enterite*, proctite*
Rara	Pancreatite*
Distúrbios hepatobiliares	
Incomuns	Hepatite autoimune*, insuficiência hepática aguda*, insuficiência hepática*, hepatite*, hepatotoxicidade*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comuns	Erupção cutânea*, prurido*, erupção cutânea maculopapular*, pele seca
Incomuns	Erupção cutânea pruriginosa*, eritema*, erupção cutânea generalizada*, psoríase*, erupção cutânea eritematosa*, erupção cutânea macular*, erupção cutânea papular*, dermatite esfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurido generalizado*, eczema, dermatite, vitiligo*, purpura*, dermatite psoriasiforme*, erupção medicamentosa*, líquen plano*
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comuns	Dor nas costas, artralgia
Comuns	Mialgia
Incomuns	Miosite*, artrite*, poliartrite*, oligoartrite*, artrite reumatoide*
Distúrbios renais e urinários	
Incomuns	Nefrite túbulo-intersticial*, insuficiência renal*, nefrite*

Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito comuns	Fadiga, pirexia, edema periférico
Comuns	Astenia, calafrios, doença semelhante à gripe
Incomuns	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica*
Exames complementares de diagnóstico	
Muito comuns	Diminuição do peso
Comuns	Aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da amilase, aumento da lipase, aumento da creatinina sanguínea
Incomuns	Aumento da alanina aminotransferase (ALT)*, aumento da aspartato aminotransferase (AST)*, aumento da creatina fosfoquinase sérica*, aumento das transaminases*, aumento do hormônio estimulante da tireoide*, redução da tiroxina livre*
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	
Muito comuns	Reação relacionada à infusão

* Reação adversa imunomediada com base em revisão médica† Reações adversas ocorridas em cerca de 4.000 pacientes expostos à monoterapia com avelumabe além da análise combinada.

§ Reação observada apenas no estudo EMR100070-003 (parte B) após o corte dos dados da análise agrupada e, então, a frequência foi estimada

Carcinoma de células renais

Resumo do perfil de segurança

A segurança do avelumabe em associação com axitinibe foi avaliada em 489 pacientes com RCC avançado, que receberam 10 mg/kg de avelumabe a cada 2 semanas e axitinibe 5 mg por via oral duas vezes por dia em dois estudos clínicos.

Ocorreram reações adversas fatais em 1,8% dos pacientes que receberam Bavencio® em combinação com axitinibe. Estas reações incluíram morte súbita cardíaca (1,2%), acidente vascular cerebral (0,2%), miocardite (0,2%) e pancreatite necrosante (0,2%).

Ocorreram reações adversas graves em 35% dos pacientes que receberam Bavencio® em combinação com axitinibe. As reações adversas graves em $\geq 1\%$ dos pacientes incluíram diarreia (2,5%), dispneia (1,8%), hepatotoxicidade (1,8%), doença tromboembólica venosa (1,6%), lesão renal aguda (1,4%) e pneumonia (1,2%).

A descontinuação permanente devido a uma reação adversa ao Bavencio® ou ao axitinibe se deu em 22% dos pacientes: 19% somente com Bavencio®, 13% somente com axitinibe e 8% com os dois medicamentos. As reações adversas mais comuns ($> 1\%$) resultando na descontinuação permanente do Bavencio® ou da combinação foram hepatotoxicidade (6%) e reação relacionada à infusão (1,8%).

As interrupções ou reduções de dose devido a uma reação adversa, excluindo interrupções temporárias das infusões de Bavencio® devido a reações relacionadas à infusão ocorreram em 76% dos pacientes que receberam Bavencio® em combinação com axitinibe. Isso inclui a interrupção do Bavencio® em 50% dos pacientes. O axitinibe foi interrompido em 66% e a dose foi reduzida em 19% dos pacientes.

A reação adversa mais comum ($> 10\%$) que resultou na interrupção do Bavencio® foi diarreia (10%) e as reações adversas mais comuns que resultaram na interrupção ou redução da dose do axitinibe foram diarreia (19%), hipertensão (18%), eritrodisestesia palmar-plantar (18%) e hepatotoxicidade (10%). As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) em pacientes que receberam Bavencio® em combinação com axitinibe foram diarreia, fadiga, hipertensão, dor musculoesquelética, náusea, mucosite, eritrodisestesia palmo-plantar, disfonia, diminuição do

apetite, hipotireoidismo, erupção cutânea, hepatotoxicidade, tosse, dispneia, dor abdominal e cefaleia.

Quarenta e oito (11%) dos pacientes tratados com Bavencio® em combinação com axitinibe receberam uma dose oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg por dia para uma reação adversa imunomediada.

Pacientes receberam pré-medicação com anti-histamínico e paracetamol antes de cada infusão. As reações relacionadas à infusão ocorreram em 12% (Grau 3: 1,6%; Grau 4: ausente) dos pacientes tratados com Bavencio® em combinação com axitinibe.

Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE) ocorreram em 7% dos pacientes com RCC avançado tratados com Bavencio® em combinação com axitinibe, em comparação com 3,4% de tratados com sunitinibe no estudo B9991003. Esses eventos incluíram morte por eventos cardíacos (1,4%), infarto do miocárdio grau 3-4 (2,8%) e insuficiência cardíaca congestiva grau 3-4 (1,8%). O tempo mediano para início do MACE foi de 4,2 meses (variação: 2 dias a 24,5 meses).

Tabela de reações adversas

São apresentadas na tabela 9 as reações adversas relatadas em 489 pacientes com RCC avançado, tratados em dois estudos clínicos com avelumabe em combinação com axitinibe.

Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Tabela 9: Reações adversas em pacientes tratados com avelumabe em associação com axitinibe nos estudos clínicos B9991002 e B9991003

Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	
Incomum	Erupção pustular
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	
Comuns	Anemia, trombocitopenia
Incomuns	Linfopenia, eosinofilia
Distúrbios do sistema imune	
Comum	Hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos	
Muito comum	Hipotiroidismo
Comuns	Hipertiroidismo, insuficiência adrenal, tiroidite
Incomuns	Tiroidite autoimune, hipofisite
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Muito comum	Diminuição do apetite
Comum	Hiperglicemia
Incomum	Diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comuns	Cefaleia, tonturas
Comum	Neuropatia periférica
Incomum	Miastenia gravis, síndrome miastênica
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Miocardite

Distúrbios vasculares	
Muito comum	Hipertensão
Comuns	Hipotensão, rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Muito comuns	Disfonia, tosse, dispneia
Comum	Pneumonite
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comuns	Diarreia, náusea, constipação, vômitos, dor abdominal
Comuns	Boca seca, colite
Incomuns	Colite autoimune, pancreatite autoimune, enterocolite, íleo, pancreatite necrosante
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Função hepática alterada
Incomuns	Hepatite, hepatotoxicidade, hepatite imunomediada, distúrbio hepático
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comuns	Erupção cutânea, prurido
Comuns	Erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea maculo-papular, prurido generalizado, dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, erupção eritematosa, dermatite, eczema, erupção cutânea generalizada
Incomuns	Erupção medicamentosa, eritema multiforme, psoríase
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comuns	Artralgia, dor nas costas, mialgia
Distúrbios renais e urinários	
Comum	Lesão renal aguda
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito comuns	Fadiga, calafrios, astenia, pirexia
Comuns	Edema periférico, doença semelhante à gripe
Investigações	
Muito comuns	Diminuição do peso, aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST)
Comuns	Aumento da creatinina sanguínea, aumento da amilase, aumento da lipase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea, diminuição do hormônio estimulante da tireoide, aumento das transaminases
Incomum	Teste da função hepática aumentada
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	
Muito comum	Reação relacionada à infusão

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados de reações adversas imunomediadas do avelumabe em monoterapia são baseados em 1.650 pacientes no estudo fase I EMR100070-001 em tumores sólidos e 88 pacientes no estudo EMR100070-003; e os do avelumabe em combinação com axitinibe são baseados em 489 pacientes dos estudos B9991002 e B9991003 (ver “Resultados de eficácia”).

As instruções para controle dessas reações adversas são descritas na seção “Advertências e precauções”.

Pneumonite imunomediada

Em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, 1,2% (21/1.738) dos pacientes desenvolveram pneumonite imunomediada. Dentre esses pacientes, 1 (0,1%) foi a óbito, 1

paciente (0,1%) apresentou grau 4, e 5 pacientes (0,3%) apresentaram grau 3 de pneumonite imunomediada.

O tempo mediano para o surgimento de pneumonite imunomediada foi de 2,5 meses (intervalo: 3 dias a 11 meses). A duração mediana foi de 7 semanas (intervalo: 4 dias a mais de 4 meses).

O avelumabe foi descontinuado em 0,3% (6/1.738) dos pacientes devido à pneumonite imunomediada. Todos os 21 pacientes com pneumonite imunomediada foram tratados com corticosteroides, e 17 (81%) dos 21 pacientes foram tratados com altas doses de corticosteroides por um período mediano de 8 dias (intervalo: 1 dia a 2,3 meses). A pneumonite imunomediada foi resolvida em 12 dos 21 pacientes (57%) no momento do corte de dados.

Nos pacientes tratados com avelumabe em combinação com axitinibe, 0,6% (3/489) dos pacientes desenvolveram pneumonite imunomediada. Dentre esses pacientes, nenhum apresentou pneumonite imunomediada grau ≥ 3 .

O tempo mediano para o surgimento 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 do avelumabe em nenhum paciente. Todos os três pacientes com pneumonite imunomediada foram tratados com altas doses de corticosteroides por um período mediano de 3,3 meses (intervalo: 3 semanas a 22,3 meses). A pneumonite imunomediada foi resolvida em 2 dos 3 pacientes (66,7%) no momento do corte dos dados.

Hepatite imunomediada

Em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, 0,9% (16/1.738) dos pacientes desenvolveram hepatite imunomediada. Dentre esses pacientes, 2 (0,1%) foram a óbito e 11 pacientes (0,6%) apresentaram grau 3 de hepatite imunomediada.

O tempo mediano para o desenvolvimento de hepatite imunomediada foi de 3,2 meses (intervalo: 1 semana a 15 meses). A duração mediana foi de 2,5 meses (intervalo: 1 dia a mais de 7,4 meses).

O avelumabe foi descontinuado em 0,5% (9/1.738) dos pacientes devido à hepatite imunomediada. Todos os 16 pacientes com hepatite imunomediada foram tratados com corticosteroides, sendo que 15 (94%) dos pacientes receberam altas doses de corticosteroides por um período mediano de 14 dias (intervalo: 1 dia a 2,5 meses). A hepatite imunomediada foi resolvida em 9 dos 16 pacientes (56%) no momento do corte de dados.

Nos pacientes tratados com Bavencio[®] em combinação com axitinibe nos estudos de RCC avançado foram relatadas elevações de graus 3 e 4 de ALT e de AST em 9% e 7% dos pacientes, respectivamente. Em pacientes com ALT ≥ 3 vezes ULN (graus 2-4, n = 82), a ALT regrediu para os graus 0-1 em 92%. Entre os 73 pacientes que receberam retratamento com Bavencio[®] (59%) ou axitinibe (85%) em monoterapia ou com ambos (55%), 66% não apresentaram recorrência de ALT ≥ 3 vezes ULN. Hepatite imunomediada foi relatada em 7% dos pacientes, incluindo 4,9% com hepatite imunomediada grau 3 ou 4. Hepatotxicidade levou à descontinuação permanente em 6,5% e a hepatite imunomediada levou à descontinuação permanente, do Bavencio[®] ou do axitinibe, em 5,3% dos pacientes. Entre os

35 pacientes com hepatite imunomediada, o tempo mediano para surgimento foi de 2,8 meses (intervalo: 2,1 semanas a 14,5 meses) e a duração mediana da hepatite foi de 15 dias (intervalo: 2 dias a 9 meses). Trinta e quatro pacientes foram tratados com corticosteroides e um paciente foi tratado com um imunossupressor não esteroide; 33 pacientes receberam corticosteroides em altas doses por uma duração mediana de 21 dias (intervalo: 4 dias a 3 meses). A hepatite foi resolvida em 31 dos 35 pacientes no momento do corte dos dados.

Colite imunomediada

Em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, 1,5% (26/1.738) dos pacientes desenvolveram colite imunomediada. Dentre esses pacientes, 7 (0,4%) apresentaram grau 3 de colite imunomediada.

O tempo mediano para o surgimento de colite imunomediada foi de 2,1 meses (intervalo: 2 dias a 11 meses). A duração mediana foi de 6 semanas (intervalo: 1 dia a mais de 14 meses).

O avelumabe foi descontinuado em 0,5% (9/1.738) dos pacientes devido à colite imunomediada e todos os 26 pacientes com colite imunomediada foram tratados com corticosteroides, sendo que 15 dos 26 pacientes (58%) dos pacientes receberam altas doses de corticosteroides por um período mediano de 19 dias (intervalo: 1 dia a 2,3 meses). A colite imunomediada foi resolvida em 18 dos 26 pacientes (70%) no momento do corte de dados.

Nos pacientes tratados com avelumabe em combinação com axitinibe, 2,7% (13/489) dos pacientes desenvolveram colite imunomediada. Dentre esses pacientes, 9 (1,8%) apresentaram colite imunomediada grau 3.

O tempo mediano para o surgimento 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).

O avelumabe foi descontinuado em 0,4% (2/489) dos pacientes devido a colite imunomediada. Todos os 13 pacientes com colite imunomediada tratados com corticosteroides, sendo que 12 (92,3%) dos 13 pacientes receberam altas doses de corticosteroides por um período mediano de 2,3 semanas (intervalo: 5 dias a 4,6 meses). A colite imunomediada foi resolvida em 10 dos 13 pacientes (76,9%) no momento do corte dos dados.

Pancreatite imunomediada

Em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, pancreatite imunomediada ocorreu em menos de 1% (1/400) dos pacientes em estudos clínicos com vários tipos de tumores e em 0,6% (3/489) dos pacientes que receberam avelumabe em combinação com axitinibe, incluindo 2 pacientes (0,4%) com resultado fatal.

Miocardite imunomediada

Em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, miocardite imunomediada ocorreu em menos de 1% (5/4.000) dos pacientes em estudos clínicos com vários tipos de tumores e em 0,6% (3/489) dos pacientes que receberam avelumabe em combinação com axitinibe, incluindo 2 pacientes (0,4%) com resultado fatal.

Endocrinopatias imunomediadas

Distúrbios de tireoide

Em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, 6% dos pacientes (98/1.738) desenvolveram distúrbios da tireoide imunomediados, incluindo 90 pacientes (5%) com hipotireoidismo, 7 (0,4%) com hipertireoidismo e 4 (0,2%) com tireoidite. Dentre esses pacientes, 3 (0,2%) apresentaram grau 3 de distúrbios da tireoide imunomediados.

O tempo mediano para o desenvolvimento dos distúrbios da tireoide imunomediados foi de 2,8 meses (intervalo: 2 semanas a 13 meses). A duração mediana não foi estimável (intervalo: 1 dia até mais de 26 meses).

O avelumabe foi descontinuado em 0,1% (2/1.738) dos pacientes devido a distúrbios da tireoide imunomediados. Distúrbios da tireoide foram resolvidos em 7 dos 98 pacientes (7%) no momento do corte de dados.

Em pacientes tratados com avelumabe em combinação com axitinibe, 24,7% (121/489) dos pacientes desenvolveram distúrbios da tireoide imunomediados, incluindo 111 pacientes (22,7%) com hipotireoidismo, 17 (3,5%) com hipertireoidismo e 7 (1,4%) com tireoidite. Dentre esses pacientes, 2 (0,4%) apresentaram grau 3 de distúrbios da tireoide imunomediados.

O tempo mediano para o surgimento dos distúrbios da tireoide 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).

O avelumabe foi descontinuado em 0,2% (1/489) dos pacientes devido a distúrbios da tireoide imunomediados. Distúrbios da tireoide foram resolvidos em 15 dos 121 pacientes (12,4%) no momento do corte dos dados.

Insuficiência adrenal

Em pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, 0,5% (8/1.738) dos pacientes desenvolveram insuficiência adrenal imunomediada. Dentre esses pacientes, 1 (0,1%) apresentou grau 3.

O tempo mediano para o surgimento da insuficiência adrenal imunomediada foi de 2,5 meses (intervalo: 1 dia a 8 meses). A duração mediana não foi estimável (intervalo: 2 dias até mais de 6 meses).

O avelumabe foi descontinuado em 0,1% (2/1.738) dos pacientes devido à insuficiência adrenal imunomediada e todos os 8 pacientes com insuficiência adrenal imunomediada foram tratados com corticosteroides, sendo que 4 dos 8 pacientes (50%) dos pacientes receberam altas doses sistêmicas de corticosteroides (≥ 40 mg de prednisona ou equivalente), seguida de uma redução gradual da dosagem por um período mediano de 1 dia (intervalo: 1 dia a 24 dias). A insuficiência adrenal imunomediada foi resolvida em 1 paciente sob tratamento corticosteroide no momento do corte de dados.

Dos pacientes tratados com avelumabe em combinação com axitinibe, 1,8% (9/489) desenvolveram insuficiência adrenal imunomediada. Dentre esses pacientes, 2 (0,4%) apresentaram insuficiência adrenal imunomediada grau 3.

O tempo mediano para o surgimento da insuficiência adrenal 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 adrenal imunomediada não levou à descontinuação do avelumabe em nenhum paciente. Oito pacientes (88,9%) com insuficiência adrenal imunomediada foram tratados com corticosteroides e 2 dos 8 pacientes (25%) receberam corticosteroides em altas doses (≥ 40 mg de prednisona ou equivalente) por um período mediano de 8 dias (intervalo de 5 dias a 11 dias). A insuficiência adrenal foi resolvida em 4 dos 9 pacientes (44,4%) no momento do corte dos dados.

Diabetes mellitus tipo 1

Dos pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, diabetes mellitus tipo 1 sem etiologia alternativa ocorreu em 0,1% (2/1.738), incluindo duas reações de grau 3 que levaram à descontinuação permanente do avelumabe.

Em pacientes tratados com avelumabe em combinação com axitinibe, diabetes mellitus tipo 1 sem uma etiologia alternativa ocorreu em 1,0% (5/489) dos pacientes. Dentre esses pacientes, 1 (0,2%) apresentou diabetes mellitus tipo 1 grau 3.

O tempo mediano para o surgimento do diabetes mellitus tipo 1 foi de 1,9 meses (intervalo: 1,1 meses a 7,3 meses).

Avelumabe foi descontinuado em 0,2% (1/489) dos pacientes devido ao diabetes mellitus tipo 1. Todos os 5 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 foram tratados com insulina. O diabetes mellitus tipo 1 não foi resolvido em nenhum dos pacientes no momento do corte dos dados.

Nefrite imunomediada e disfunção renal

Dos pacientes tratados com avelumabe em monoterapia, nefrite imunomediada ocorreu em 0,1% (1/1.738), levando à descontinuação permanente do avelumabe.

Dos pacientes tratados com avelumabe em combinação com axitinibe, nefrite imunomediada ocorreu em 0,4% (2/489). Dentre esses pacientes, 2 (0,4%) apresentaram grau 3 de nefrite imunomediada.

O tempo mediano para o surgimento 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 de 4 dias a 1,3 semanas).

Nefrite imunomediada não levou à descontinuação do avelumabe em nenhum paciente. Todos os 2 pacientes com nefrite imunomediada foram tratados com altas doses de corticosteroides por um período mediano de 1,1 semanas (intervalo: 3 dias a 1,9 semanas). Nefrite imunomediada foi resolvida em 1 dos 2 pacientes (50%) no momento do corte dos dados.

Hepatotoxicidade (em combinação com axitinibe)

Dos pacientes tratados com avelumabe em combinação com axitinibe, foram reportadas elevações de grau 3 e 4 da ALT e AST em 9% e 7%, respectivamente.

Em pacientes com ALT ≥ 3 vezes ULN (graus 2-4, n = 82), ALT foi resolvida para os graus 0-1 em 92%.

Entre os 73 pacientes que foram retratados com avelumabe (59%) ou axitinibe (85%) em monoterapia ou com ambos (55%), 66% não apresentaram recorrência de ALT \geq 3 vezes ULN.

Imunogenicidade

Dos 1.738 pacientes tratados com 10 mg/kg de avelumabe por infusão intravenosa a cada 2 semanas, 1.627 foram avaliáveis para anticorpos antidroga emergentes do tratamento (ADA) e 96 (5,9%) testaram positivo. Em pacientes com resultado positivo para ADA poderá haver um risco acrescido de reações relacionadas com a infusão (cerca de 40% e de 25%, respectivamente em pacientes sempre positivos para ADA e pacientes nunca positivos para ADA). Foi usado no estudo B9991001 um novo método ADA com sensibilidade melhorada e tolerância ao medicamento para avaliar ADA emergente do tratamento em pacientes tratados com avelumabe como monoterapia. Dos 344 pacientes tratados com avelumabe 10 mg/kg como infusão intravenosa a cada 2 semanas mais BSC, 325 foram avaliados para ADA emergente do tratamento e 62 (19,1%) testaram positivo. Com base nos dados disponíveis, incluindo a baixa incidência de imunogenicidade, o impacto dos ADA na farmacocinética, eficácia e segurança é incerto, enquanto que o impacto dos anticorpos neutralizantes (nAb) é desconhecido.

Para a população de RCC na qual foi utilizada um novo método de ADA com sensibilidade e tolerância a medicamentos melhoradas, dos 480 pacientes com pelo menos um resultado válido de ADA em qualquer ponto do tratamento com avelumabe 10 mg/kg como infusão intravenosa a cada 2 semanas em combinação com axitinibe 5 mg duas vezes ao dia, 453 foram avaliáveis para ADA emergentes do tratamento e 66 (14,6%) apresentaram resultado positivo. Os pacientes com teste positivo para ADA emergentes do tratamento apresentaram diminuição da exposição sistêmica ao Bavencio[®], conforme demonstrado por uma diferença de 15% na depuração. O desenvolvimento de ADA emergentes do tratamento contra o avelumabe não pareceu alterar o risco de reações relacionadas à infusão.

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 por meio do Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed (<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose foi reportada em três pacientes, com 5% a 10% acima da dose recomendada de avelumabe. Os pacientes não apresentaram sintomas, não necessitaram de qualquer tratamento para a superdose e prosseguiram na terapia com avelumabe.

Em caso de superdose, os pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas. O tratamento é direcionado ao controle dos sintomas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0403

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza - CRF-RJ nº 23277

Fabricado por:

Merck Serono S.A

Aubonne – Suíça

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A

Montevideu - Uruguai

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/07/2022.



BAVENCIO (avelumabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/10/2022		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2022		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: alteração logomarca empresa	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
01/07/2022	4371236/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2022	4371236/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Composição / Dizeres legais VPS: Composição / Resultados de eficácia / Características farmacológicas / Dizeres legais	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
30/03/2021	1212555/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2021	1212555/21-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Resultados de eficácia	VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
26/01/2021	0339614/21-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2020	2966068/20-8	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	Res RE 5.368, de 23 de dezembro de 2020 (DOU 28/12/2020)	VP: Para que este medicamento é indicado? / Como devo usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? / Dizeres legais VPS: Indicações / Resultados de eficácia / Posologia e modo de usar / Reações adversas / Dizeres legais	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
18/11/2020	4070079/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020	1692572/20-6	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	Res RE 4.300, de 22 de outubro de 2020 (DOU 26/10/2020)	VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
11/08/2020	2674556/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	30/08/2019	2080857/19-7	1532 PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de posologia	Res RE 2.741, de 30 de julho de	VP: Como devo usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml

BAVENCIO (avelumabe) - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				2020 (DOU 03/08/2020)	VPS: Características farmacológicas / Advertências e precauções / Posologia e modo de usar / Reações adversas		– Frasco-ampola com 10 ml
05/03/2020	0669904/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/03/2020	0669904/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
04/12/2019	3352574/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2019	0388693/19-0	1922 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova indicação terapêutica	Resolução RE 3.151, de 07/11/19 (DOU de 11/11/19)	Ressubmissão do peticionamento 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12, de 14/11/2019, expediente 3147222/19-2, seguindo instrução do protocolo SAT 2019394954.	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
14/11/2019	3147222/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2019	0388693/19-0	1922 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de nova indicação terapêutica	Resolução RE 3.151, de 07/11/19 (DOU de 11/11/19)	VP: Para que este medicamento é indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Indicações / Resultados de eficácia / Características farmacológicas / Advertências e precauções / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
12/04/2019	0333146/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2019	0333146/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml
06/11/2018	1062844/18-4	10463 PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2017	1566140/17-7	1528 PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	DOU 04/06/2018 (Resolução - RE nº 1367/2018)	Versão inicial pós-lançamento para inclusão no bulário eletrônico.	VP/VPS	Solução para diluição para infusão 20 mg/ml – Frasco-ampola com 10 ml