

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de olaratumab.

Cada frasco para injetáveis de 19 ml contém 190 mg de olaratumab.

Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de olaratumab.

Olaratumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano produzido em células de murino (NS0) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 19 ml contém aproximadamente 22 mg (1 mmol) de sódio.

Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém aproximadamente 57 mg (2,5 mmol) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, e incolor a ligeiramente amarelada sem partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lartruvo em associação com doxorrubicina está indicado no tratamento de doentes adultos com sarcoma dos tecidos moles avançado não passível de tratamento curativo com cirurgia ou radioterapia e que não foram anteriormente tratados com doxorrubicina (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com olaratumab tem de ser iniciada e administrada sob a supervisão de um médico com experiência em Oncologia. Os doentes devem ser monitorizados durante a perfusão para deteção de sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão (IRR) devendo ser assegurada a disponibilidade de equipamentos de ressuscitação adequados (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada de olaratumab é de 15 mg/kg administrada por perfusão intravenosa nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas até à progressão da doença ou até à ocorrência de um nível inaceitável de toxicidade. Lartruvo é administrado em combinação com doxorrubicina até 8 ciclos de tratamento, seguido de Lartruvo

em monoterapia nos doentes cuja doença não progrediu. A doxorubicina é administrada no dia 1 de cada ciclo, depois da perfusão de Lartruvo.

Pré-medicação

Recomenda-se a pré-medicação com um antagonista H1 (por exemplo, difenidramina) e dexametasona (ou medicamento equivalente), por via intravenosa, 30 a 60 minutos antes da administração de olaratumab nos dias 1 e 8 do Ciclo 1 a todos os doentes. Nos ciclos seguintes, recomenda-se a pré-medicação com um antagonista H1 (por exemplo, difenidramina), por via intravenosa, 30 a 60 minutos antes da administração de olaratumab.

Nos doentes em que ocorra IRR de Grau 1 ou 2, a perfusão deve ser interrompida e administrados, de acordo com a sintomatologia, paracetamol, um antagonista H1 e dexametasona (ou medicamentos equivalentes). Nas perfusões subseqüentes, recomenda-se a pré-medicação com os seguintes medicamentos (ou equivalentes): cloridrato de difenidramina (por via intravenosa), paracetamol e dexametasona.

Caso não seja possível a administração intravenosa de um antagonista H1, deve administrar-se pré-medicação alternativa equivalente (por exemplo, cloridrato de difenidramina oral, pelo menos 90 minutos antes da perfusão).

Ajustes da dose de olaratumab

Para as recomendações de ajuste da dose relacionadas com a doxorubicina, consultar o atual folheto informativo da doxorubicina.

Reações relacionadas com a perfusão (IRR)

O Quadro 1 apresenta as recomendações para tratamento de IRR com olaratumab.

Quadro 1. Recomendações para tratamento de reações relacionadas com a perfusão (IRR)

Grau de toxicidade^a	Recomendações terapêuticas (qualquer ocorrência)
Grau 1-2	<ul style="list-style-type: none">• Parar a perfusão• Administrar paracetamol, antagonista H1 e dexametasona, conforme necessário (ver secção sobre pré-medicação)• Quando a reação tiver desaparecido, retomar a perfusão a uma taxa de perfusão inferior em 50%^b• Vigiar o doente relativamente ao agravamento da situação• Nas perfusões subseqüentes consultar a secção sobre pré-medicação.
Grau 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Descontinuar imediata e permanentemente o tratamento com olaratumab (ver secção 4.4)

^a De acordo com o *National Cancer Institut Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) Versão 4.03

^b Quando a taxa de perfusão for reduzida devido a uma reação relacionada com a perfusão de Grau 1 ou 2, recomenda-se a utilização de uma taxa de perfusão menor em todas as perfusões subseqüentes. A duração da perfusão não deve ultrapassar 2 horas.

Outras toxicidades não-hematológicas

Caso ocorra toxicidade não-hematológica grave de Grau ≥ 3 que se considere estar relacionada com olaratumab, a dose de olaratumab deve ser suspensa até que a toxicidade seja \leq Grau 1 ou tenha voltado ao valor basal antes do tratamento. Nas perfusões subseqüentes, a dose deve ser reduzida para 12 mg/kg caso ocorram toxicidades graves de Grau 3 e para 10 mg/kg caso ocorram toxicidades de Grau 4. Se houver uma recorrência de toxicidade de Grau 3 apesar da redução da dose, a dose deve ser novamente reduzida para 10 mg/kg. Em caso de recorrência de toxicidade de Grau 4, o tratamento com olaratumab deve ser permanentemente descontinuado.

Neutropenia

Se ocorrer neutropenia febril/infeção ou neutropenia de Grau 4 que se mantenha por mais de 1 semana, a administração de olaratumab deve ser temporariamente descontinuada até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de 1.000/ μ l ou superior, devendo depois a dose de olaratumab ser retomada numa dose reduzida de 12 mg/kg. Se houver recorrência de neutropenia febril/infeção ou neutropenia de Grau 4 durante mais de 1 semana apesar da redução da dose, a dose deve ser novamente reduzida para 10 mg/kg.

Populações especiais

Doentes idosos (> 65 anos)

Os dados relativos a doentes muito idosos (> 75 anos) são muito limitados (ver secções 4.8 e 5.1). Não são necessárias outras reduções da dose para além das recomendadas para a população em geral.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais com olaratumab em doentes com compromisso da função renal. Os dados da farmacocinética populacional (PopPK) sugerem que não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existem dados sobre a administração de olaratumab em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada < 30 ml/min) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais com olaratumab em doentes com compromisso hepático. Os dados PopPK sugerem que não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Existem dados muito limitados sobre a administração de olaratumab em doentes com compromisso hepático moderado. Não existem dados sobre a administração de olaratumab em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de olaratumab em crianças e adolescentes com idade entre os 0 e os 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Após a diluição da solução para injeção em cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), olaratumab é administrado por perfusão intravenosa durante cerca de 60 minutos. Para atingir volumes de perfusão maiores, que podem ser necessários em doentes que necessitem de doses mais elevadas, a duração da perfusão deve ser aumentada, para que não seja ultrapassada a taxa máxima de perfusão de 25 mg/minuto.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, 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

Reações relacionadas com a perfusão

Em estudos clínicos com olaratumab foram notificadas reações relacionadas com a perfusão (IRR), incluindo reações anafiláticas. A maioria dos episódios ocorreu durante ou após a primeira perfusão com olaratumab. Os sintomas de IRR incluíram rubor facial, falta de ar, broncoespamo ou febre/arrepios e, em alguns casos, manifestaram-se sob a forma de hipotensão grave, choque anafilático ou paragem cardíaca fatal. Podem ocorrer IRR graves, tais como reações anafiláticas, apesar da utilização de pré-medicação. Os doentes devem ser vigiados durante a perfusão relativamente ao aparecimento de sinais e sintomas de IRR, devendo ser assegurada a disponibilidade de equipamentos de ressuscitação adequados. Para tratamento e ajustes da dose em doentes em que ocorram IRR de Grau 1 ou 2 durante a perfusão, ver secção 4.2. Em doentes em que tenha ocorrido previamente IRR de Grau 1 ou 2, recomenda-se a pré-medicação com cloridrato de difenidramina (por via intravenosa), paracetamol e dexametasona. Olaratumab deverá ser imediata e permanentemente descontinuado em doentes que tenham IRR de Grau 3 ou 4 (ver secções 4.2 e 4.8).

Neutropenia

Os doentes tratados com olaratumab e doxorrubicina têm risco de neutropenia (ver secção 4.8). A contagem de neutrófilos deve ser verificada antes da administração de olaratumab nos Dias 1 e 8 de cada ciclo. A contagem de neutrófilos deve ser monitorizada durante o tratamento com olaratumab e doxorrubicina, devendo ser administrados cuidados de suporte, como antibióticos ou G-CSF, de acordo com as normas orientadoras locais. Relativamente aos ajustes de dose relacionados com neutropenia, consultar a secção 4,2.

Episódios hemorrágicos

Os doentes tratados com olaratumab têm risco de ocorrência de episódios hemorrágicos (ver secção 4.8). A contagem de plaquetas deve ser verificada antes da administração de olaratumab nos Dias 1 e 8 de cada ciclo. Os parâmetros de coagulação devem ser monitorizados em doentes com predisposição para hemorragia, como por exemplo a utilização de anticoagulantes. Num estudo de olaratumab em associação com doxorrubicina lipossómica, houve um caso fatal de hemorragia intracraniana num doente que tinha sofrido uma queda durante o tratamento.

Doentes previamente tratados com antraciclina

O risco de toxicidade cardíaca aumenta com o aumento das doses cumulativas de antraciclina, incluindo a doxorrubicina. Não existem dados sobre a associação de olaratumab e doxorrubicina em doentes previamente tratados com antraciclina, incluindo o tratamento prévio com doxorrubicina (ver secção 4.1).

Dieta com restrição de sódio

Este medicamento contém 22 mg de sódio por cada frasco de 19 ml e 57 mg de sódio por cada frasco de 50 ml. Este facto deve ser tido em consideração em doentes com uma dieta com baixo teor de sódio.

Toxicidade cardíaca

A doxorrubicina pode causar toxicidade cardíaca. O risco de toxicidade é maior com o aumento da dose cumulativa e é mais elevado em doentes com história de cardiomiopatia, irradiação do mediastino ou doentes com doença cardíaca pré-existente. Para minimizar a toxicidade cardíaca associada à doxorrubicina, deve ser considerada e planeada em todos os doentes, antes do início do tratamento e durante o tratamento, a utilização de medidas cardioprotetoras apropriadas (medição da FEVE, por ecocardiograma ou MUGA, monitorização por ECG e/ou utilização de agentes cardioprotetores).

Consultar o RCM da doxorrubicina relativamente às recomendações de monitorização cardíaca.

No ensaio de fase 2, foi administrado dexrazoxano a doentes de ambos os grupos de tratamento submetidos a 5 ou mais ciclos de doxorrubicina antes de cada dose de doxorrubicina a partir do ciclo 5, a fim de minimizar o risco de toxicidade torácica relacionado com a doxorrubicina (ver secções 4.8 e 5.1).

Compromisso hepático

Como a doxorrubicina é rapidamente metabolizada e predominantemente eliminada pelo sistema biliar, a toxicidade da doxorrubicina é aumentada em doentes com compromisso hepático. Consultar o RCM da doxorrubicina relativamente à monitorização adequada da função hepática e aos ajustes da dose de doxorrubicina em doentes com compromisso da função hepática.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Olaratumab é um anticorpo monoclonal humano. Num estudo caso-controlo (DDI), não foram observadas interações farmacocinéticas em doentes entre olaratumab e doxorrubicina.

Não foram efetuados outros estudos formais DDI com olaratumab e medicamentos vulgarmente utilizados em doentes com cancro, incluindo doentes com Sarcomas dos tecidos moles (por exemplo, antieméticos, analgésicos, antidiarreicos, contraceptivos orais, etc.).

Dado que os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas metabolizadoras, não é previsível que a inibição ou indução destas enzimas por

medicamentos administrados concomitantemente afete a farmacocinética de olaratumab. Ao invés, não é previsível que olaratumab afete a farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente.

A administração de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas em doentes com compromisso imunológico por agentes quimioterápicos incluindo doxorrubicina pode originar infecções graves ou fatais. Deve ser evitada a vacinação com vacinas vivas em doentes tratados com olaratumab em associação com doxorrubicina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com olaratumab e informadas sobre os perigos potenciais para a gravidez e para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos de contraceção eficazes durante e até três meses após a última dose do tratamento com olaratumab.

Gravidez

Não existem dados ou existem dados limitados sobre a utilização de olaratumab em mulheres grávidas. Um estudo de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com anticorpos PDGFR- α antimurinos em ratos demonstrou malformações fetais e alterações esqueléticas. (ver secção 5.3).

Com base no seu mecanismo de ação (ver secção 5.1), olaratumab pode causar lesões ao feto. Olaratumab não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais justifiquem os riscos potenciais para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o olaratumab é excretado no leite materno. O IgG humano é excretado no leite materno, pelo que não se recomenda a amamentação durante o tratamento com olaratumab e por um período mínimo de três meses após a última dose.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de olaratumab na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Olaratumab pode ter uma influência ligeira sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido à ocorrência frequente de fadiga, os doentes devem ser avisados para terem precaução quando estiverem a conduzir ou a utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Doentes tratados com olaratumab no estudo de Fase 2

No braço de olaratumab mais doxorrubicina, as reações medicamentosas adversas (RAM) mais graves (Grau ≥ 3) observadas foram neutropenia (54,7%) e dores músculo-esqueléticas (7,8%).

As RAM observadas com maior frequência foram náuseas, dores músculo-esqueléticas, neutropenia e mucosite.

As RAM mais frequentemente associadas à descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 3 (4,7%) doentes, sendo as mais frequentes reações relacionadas com a perfusão (3,1%) e mucosite (1,6%).

As toxicidades conhecidas notificadas para a doxorrubicina, observadas com a associação de olaratumab e doxorrubicina, incluem fadiga, anemia, trombocitopenia e alopecia. Consultar o RCM de doxorrubicina relativamente à descrição completa de todos os acontecimentos adversos associados ao tratamento com doxorrubicina.

Lista tabelada das reações adversas

As RAM notificadas em doentes com sarcoma dos tecidos moles tratados com olaratumab em associação com doxorubicina no estudo de Fase 2 encontram-se listadas no Quadro 2 de acordo com as classes de sistemas-órgãos MedDRA, com a frequência e a gravidade. Para a classificação da frequência foi utilizada a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Dentro de cada categoria de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes com sarcomas dos tecidos moles tratados com olaratumab mais doxorubicina durante a parte de Fase 2 do estudo de Fase 1b/2

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa ^a	Frequência global	Frequência de Grau 3/4
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia	Muito frequente	Muito frequente
	Linfopenia	Muito frequente	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequente	Não notificada
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequente	Frequente
	Mucosite	Muito frequente	Frequente
	Náuseas	Muito frequente	Frequente
	Vômitos	Muito frequente	Não notificada
Doenças músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo	Dores músculo-esqueléticas ^b	Muito frequente	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações relacionadas com a perfusão ^c	Muito frequente	Frequente

^a Consultar os critérios NCI CTCAE (Versão 4.03) para cada grau de toxicidade.

^b Dores músculo-esqueléticas incluem artralgia, dores dorso-lombares, dores ósseas, dores nos flancos, dor na virilha, dor torácica músculo-esquelética, dor músculo-esquelética, mialgia, espasmos musculares, dor no pescoço e dor nas extremidades.

^c Reações relacionadas com a perfusão incluem reações anafiláticas/choque anafilático.

Descrição de RAM selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão (IRR)

Foram notificadas IRR em 12,5% dos doentes, que se apresentaram maioritariamente sob a forma de arrepios, febre ou dispneia. Foram notificadas IRR graves, incluindo um caso fatal (ver secção 4.4) em 3,1% dos doentes, que se apresentaram maioritariamente sob a forma de dispneia, perda de consciência e hipotensão. Todas as IRR ocorreram durante ou imediatamente após a primeira administração de olaratumab.

Neutropenia

No ensaio de fase 2, a incidência de neutropenia foi de 59,4% (todos os Graus) e 54,7% (Grau 3) no braço de olaratumab mais doxorubicina, e 38,5% (todos os Graus) e 33,8% (Grau 3) no braço de monoterapia com doxorubicina. A taxa de neutropenia febril foi de 12,5% no braço de olaratumab mais doxorubicina e 13,8% no braço de monoterapia com doxorubicina. Relativamente a ajustes de dose, ver secção 4.2).

Dores músculo-esqueléticas

No ensaio de fase 2, a incidência de dores músculo-esqueléticas foi de 64,1% (todos os Graus) e 7,8% (Grau 3) no braço de olaratumab mais doxorubicina e 24,6% (todos os Graus) e 1,5% (Grau 3) no braço de

monoterapia com doxorrubicina. Na maioria dos doentes a dor esteve relacionada com o cancro ou metástases subjacentes ou com patologias pré-existentes ou concomitantes. A maioria destes acontecimentos ocorreu nos 4 primeiros ciclos. A dor pode durar de alguns dias até 200 dias. Em alguns doentes houve recorrência da dor. A dor não se agravou com o tempo nem durante a recorrência.

Toxicidade cardíaca

Não se observou qualquer diferença clinicamente significativa na cardiotoxicidade relacionada com a doxorrubicina entre os dois braços de tratamento do estudo. A taxa de arritmias cardíacas foi semelhante nos dois braços de tratamento (15,6 % no braço do medicamento em estudo e 15,4 % no braço de controlo). A taxa de disfunção cardíaca decorrente do tratamento foi comparável entre os dois braços de tratamento (7,8 % no braço do medicamento em estudo e 6,2 % no braço de controlo).

Acontecimentos hemorrágicos

No ensaio de fase 2, a frequência de acontecimentos hemorrágicos considerados como estando relacionados com qualquer um dos fármacos em estudo foi de 3,1% em ambos os braços de tratamento. Todos estes acontecimentos foram de Grau 1/2 e foram influenciados por múltiplos fatores. Foram notificados três acontecimentos de Grau ≥ 3 , incluindo um acontecimento fatal, em todo o programa de desenvolvimento clínico de olaratumab (ver secção 4.4).

Toxicidade em doentes idosos

Houve uma incidência mais elevada de reações adversas de Grau ≥ 3 que levaram à descontinuação e a uma taxa mais elevada de toxicidade hematológica em doentes idosos em comparação com a população do estudo em geral (ver secção 4.2). As taxas de descontinuação foram comparáveis entre braços de tratamento em todos os grupos etários.

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

Não há experiência de sobredosagem com Lartruvo nos ensaios clínicos em humanos. Num estudo de Fase 1, Lartruvo foi administrado até 20 mg/kg nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias, sem atingir a dose máxima tolerada. Em caso de sobredosagem, devem instituir-se medidas gerais de suporte. Não há nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com Lartruvo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC27

Mecanismo de ação

Olaratumab é um antagonista do recetor- α do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR- α), expresso em células tumorais e do estroma. Olaratumab é um anticorpo monoclonal dirigido, recombinante da subclasse 1 das imunoglobulinas G humanas (IgG1), que se liga especificamente ao PDGFR- α , bloqueando a ligação e a ativação dos recetores de PDGF AA, -BB e -CC. Consequentemente, olaratumab inibe *in vitro* a sinalização das vias do PDGFR- α nas células tumorais e do estroma. Além disso, olaratumab demonstrou *in vivo* alterar a via do PDGFR- α nas células tumorais e inibir o crescimento do tumor.

Imunogenicidade

Como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade.

Globalmente, observou-se uma baixa incidência de anticorpos antifármaco emergentes do tratamento e de anticorpos neutralizadores em amostras de ensaios clínicos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de olaratumab foram avaliadas num estudo multicêntrico de Fase 1b/2, em doentes sem tratamento prévio com antraciclina, com sarcoma dos tecidos moles avançado, confirmado por histologia ou citologia, não passíveis de cirurgia ou radioterapia curativa. Não foram incluídos doentes com tumores de estroma gastrointestinal (GIST) ou sarcoma de Kaposi. A parte de Fase 2 do estudo foi um estudo aleatorizado, sem ocultação, de olaratumab mais doxorubicina *versus* doxorubicina em monoterapia. Foram aleatorizados 133 doentes, dos quais 129 receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo (64 no braço de olaratumab mais doxorubicina e 65 no braço de doxorubicina). Era necessário que os doentes tivessem sarcoma dos tecidos moles avançado, confirmado por histologia ou citologia e ECOG *performance status* de 0-2. A aleatorização era estratificada pela expressão do PDGFR- α (positiva *versus* negativa), número de linhas de tratamento anteriores (0 *versus* 1 ou mais linhas), tipo histológico de tumor (leiomioma, sarcoma sinovial e outros) e ECOG *performance status* (0 ou 1 *versus* 2).

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com olaratumab (15 mg/kg) nos Dias 1 e 8 mais doxorubicina (75 mg/m²) no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias até ao máximo de 8 ciclos ou apenas com doxorubicina (75 mg/m²) no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias até ao máximo de 8 ciclos. Olaratumab e doxorubicina foram administrados por perfusão intravenosa. Durante os ciclos 5 a 8, em ambos os braços, podia ser administrado dexrazoxano (numa dose na proporção de 10:1 da dose de doxorubicina administrada) no Dia 1 de cada ciclo, por decisão do investigador, com o objetivo de reduzir a potencial toxicidade cardíaca relacionada com a doxorubicina. Todos os doentes submetidos a mais de 4 ciclos de doxorubicina receberam dexrazoxano. Os doentes do braço de olaratumab mais doxorubicina podiam continuar a monoterapia com olaratumab até ocorrer progressão da doença, toxicidade inaceitável ou qualquer outra razão para a descontinuação do tratamento.

As características demográficas dos doentes e as características da doença basais estavam bastante equilibradas entre os braços de tratamento na parte da fase 2 do ensaio clínico. A mediana das idades era de 58 anos com 42 doentes com ≥ 65 anos. A percentagem de doentes caucasianos era de 86,4 %. Neste ensaio estavam representados mais de 25 subtipos diferentes de sarcoma dos tecidos moles, sendo os mais frequentes o leiomioma (38,4%), o sarcoma pelomórfico indiferenciado (18,1%) e o lipossarcoma (17,3%). Outros subtipos foram raramente representados. Os doentes tinham feito 0-4 linhas de tratamento prévios para doença avançada, mas não tinham sido anteriormente tratados com antraciclina. O número de doentes que receberam tratamento sistémico após o estudo foi semelhante entre os braços de tratamento. Dez doentes do braço de olaratumab mais doxorubicina e 5 doentes do braço de monoterapia com doxorubicina só receberam radioterapia após o estudo. Três doentes do braço de olaratumab mais doxorubicina e 1 doente do braço de monoterapia com doxorubicina foram apenas submetidos a cirurgia após o estudo. Dois doentes do braço de olaratumab mais doxorubicina e nenhum doente do braço de monoterapia com doxorubicina foram submetidos a radioterapia e cirurgia após o estudo.

A mediana da dose cumulativa de doxorubicina foi de 487,6 mg/m² no braço de olaratumab mais doxorubicina e de 299,6 mg/m² no braço de monoterapia com doxorubicina. O objetivo primário de eficácia era a sobrevivência livre de progressão (PFS), segundo avaliação do investigador. Os principais resultados secundários de eficácia eram a sobrevivência global (OS) e a taxa de resposta objetiva (ORR) (ver Quadro 3). O estudo atingiu o objetivo primário (PFS). A PFS, segundo uma avaliação independente post-hoc e com ocultação foi de 8,2 meses *vs* 4,4 meses; HR = 0,670; p = 0,1208). Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa da OS no braço de olaratumab mais doxorubicina em comparação com o tratamento com doxorubicina em monoterapia na população global. A principal análise foi realizada nos dois subgrupos seguintes: Leiomioma (LMS) e não-LMS (outros). A análise de subgrupos da OS é apresentada na figura 2. A diferença na taxa de resposta objetiva [resposta completa (CR) + respostas parciais (PR)], segundo avaliação do investigador, não foi estatisticamente significativa (18,2 % *vs* 11,9% nos doentes aleatorizados para tratamento com olaratumab mais doxorubicina em comparação com doentes aleatorizados para monoterapia com doxorubicina).

Os resultados de eficácia são apresentados no Quadro 3 e nas Figuras 1 e 2.

Quadro 3. Resumo dos dados da sobrevivência – população intenção de tratar (ITT)

	Lartruvo mais doxorrubicina (n = 66)	Doxorrubicina em monoterapia (n = 67)
Sobrevivência livre de progressão, meses*		
Mediana (IC 95%)	6,6 (4,1, 8,3)	4,1 (2,8, 5,4)
Taxa de risco (HR) (IC 95%)	0,672 (0,442, 1,021)	
Valor de <i>p</i>	0,0615**	
Sobrevivência global, meses		
Mediana (IC 95%)	26,5 (20,9, 31,7)	14,7 (9,2, 17,1)
Taxa de risco (HR) (IC 95%)	0,463 (0,301, 0,710)	
Valor de <i>p</i>	0,0003	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança

*Por avaliação do investigador

**Atingiu o nível de significância de 0,19 definido no protocolo da Fase 2.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global de Lartruvo mais doxorrubicina versus apenas doxorrubicina

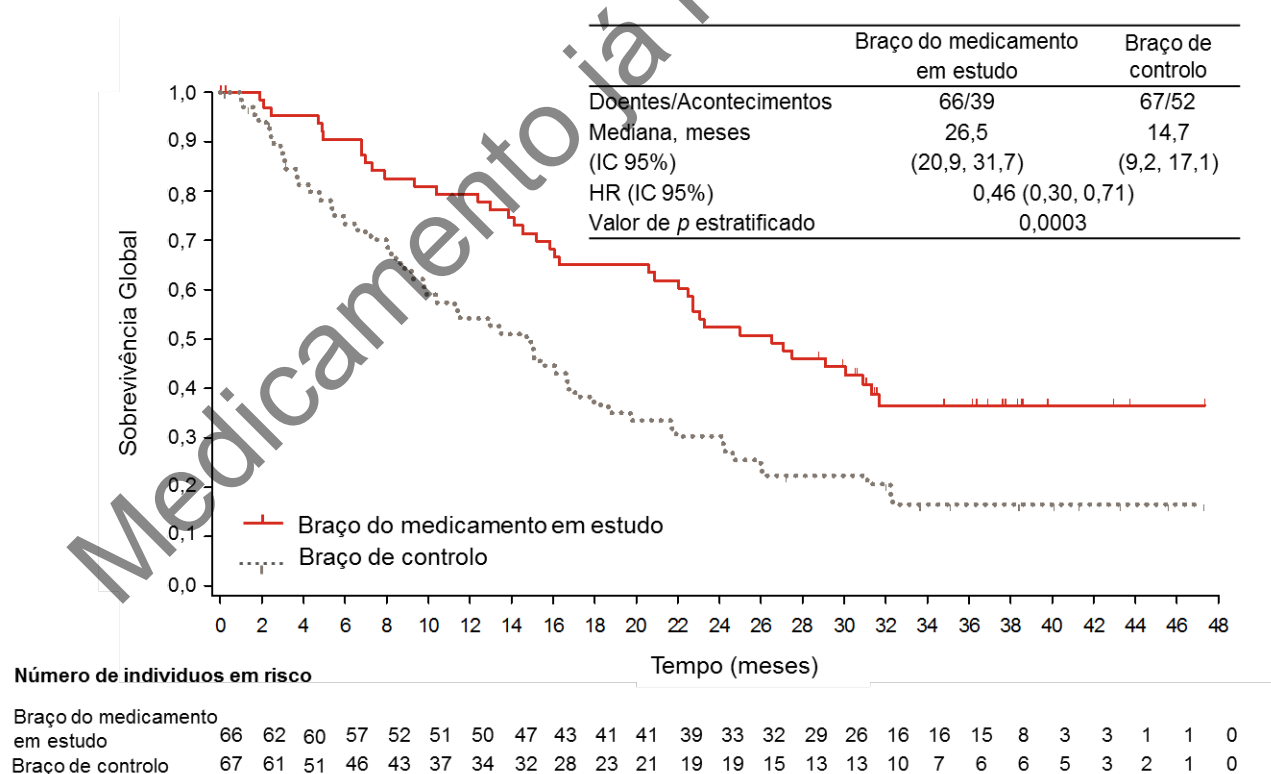
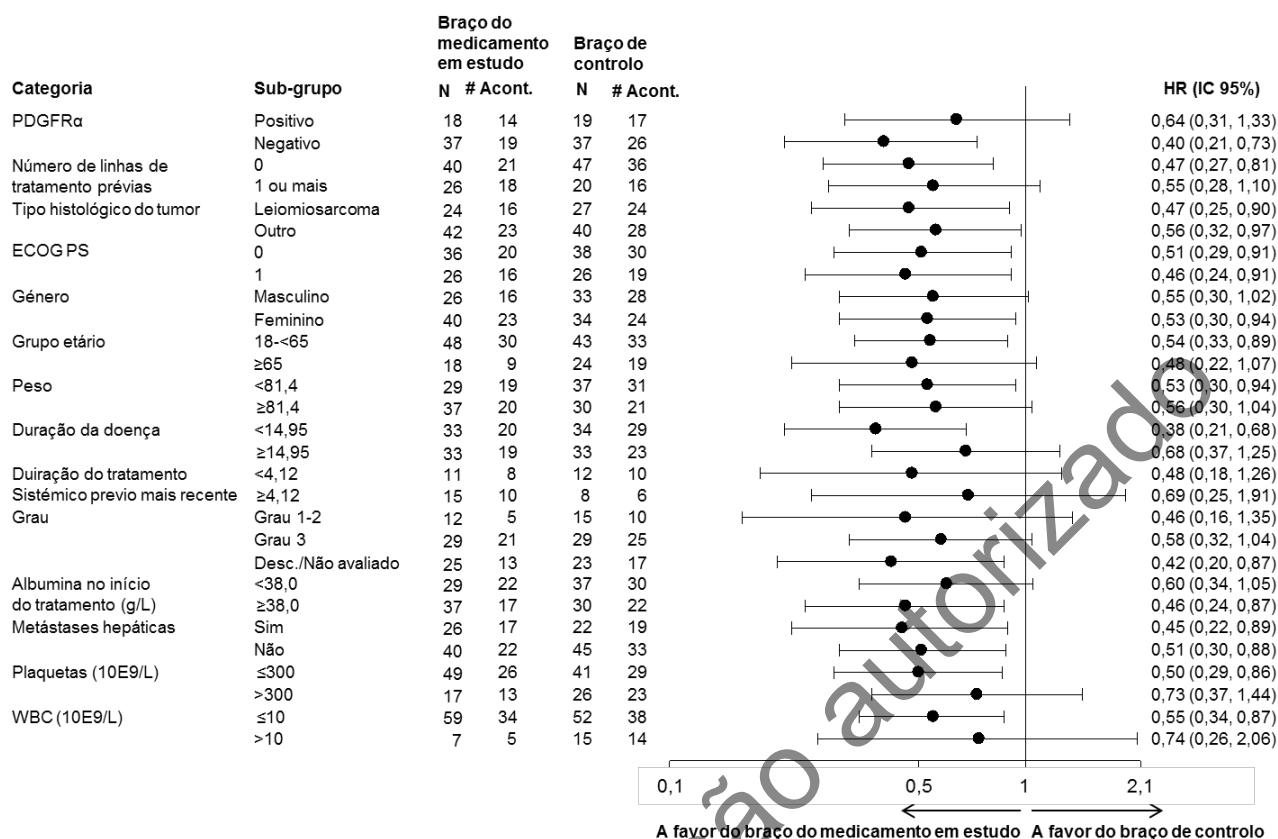


Figura 2. Forest plot da análise de subgrupo da sobrevivência global (população ITT)



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com olaratumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com sarcoma dos tecidos moles (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Olaratumab é administrado apenas por perfusão intravenosa.

Distribuição

Com base no modelo de farmacocinética da população (PopPK), o volume médio de distribuição (CV%) em estado estacionário (V_{ss}) de olaratumab foi de 7,7 l (CV 16%).

Eliminação

Com base no modelo de farmacocinética da população (PopPK), a depuração sistémica média de olaratumab foi de 0,56 l/dia (CV 33 %), o que corresponde a uma semivida terminal média de cerca de 11 dias.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética da população (PopPK), a idade, o género e a raça não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do olaratumab. A eliminação e o volume de distribuição tiveram uma correlação proporcional positiva com o peso corporal.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito do compromisso renal na farmacocinética do olaratumab. Com base nos resultados da análise da farmacocinética da população, não se observaram diferenças clinicamente significativas na depuração de olaratumab em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina calculada [CrCl] 60-89 ml/min, n = 43) ou moderado (CrCl 30-59 ml/min, n = 15) em comparação com doentes com função renal normal (CrCl \geq 90 ml/min, n = 85). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso renal grave (CrCl 15-29 ml/min).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do olaratumab. Com base na análise da farmacocinética da população, não se observaram diferenças clinicamente significativas na depuração de olaratumab em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total dentro do limite superior normal [LSN] e AST > LSN ou bilirrubina total > 1,0-1,5 vezes o LSN e qualquer valor de AST, n = 16) nem em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total \geq 1,5-3,0 vezes o LSN, n = 1) em comparação com doentes com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN, n = 126). Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3,0 vezes o LSN e qualquer AST).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com base em estudos de toxicidade de doses repetidas em macacos.

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial de carcinogenicidade, genotoxicidade ou compromisso da fertilidade. A administração de um anticorpo antimurino substituto do PDGFR- α a ratas grávidas durante a organogénese em doses de 50 e 150 mg/kg causou um aumento das malformações (desenvolvimento anormal das pálpebras) e das alterações esqueléticas (ossificação frontal/parietal adicional). Os efeitos sobre o feto em ratas às quais foi administrado o anticorpo substituto ocorreram com exposições inferiores à AUC da exposição com a dose máxima recomendada para o ser humano de 15 mg/kg de olaratumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Glicina (E640)
Cloreto de sódio
Monocloridrato de histidina-L monohidratado
Histidina-L
Polisorbato 20 (E432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

O medicamento não deve ser administrado nem misturado com soluções contendo dextrose.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir
2 anos.

Após a diluição

Este medicamento não contém conservantes. Do ponto de vista microbiológico a solução preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, a solução preparada para administração deve ser conservada entre 2 °C e 8 °C por um período que não exceda 24 horas, podendo ser mantida à temperatura

ambiente (até 25 °C) por um período máximo adicional de 8 horas, pressupondo que a diluição foi efetuada em condições assépticas controladas e validadas. Os tempos de conservação incluem a duração da perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Guardar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

19 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo 1) com uma tampa elastomérica de clorobutilo, um selo de alumínio e uma tampa em polipropileno.

50 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo 1) com uma tampa elastomérica de clorobutilo, um selo de alumínio e uma tampa em polipropileno.

Embalagem com 1 frasco de 19 ml.

Embalagem com 2 frascos de 19 ml.

Embalagem com 1 frasco de 50 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução para perfusão deve ser preparada utilizando técnicas de assepsia para garantir a esterilidade da solução depois de preparada.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização. Não agitar o frasco. O conteúdo do frasco deve ser inspecionado quanto à presença de partículas ou alterações de coloração (o concentrado para solução para perfusão deve ser límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado sem partículas visíveis) antes da administração. Caso existam partículas ou alterações da coloração, não utilizar o frasco. A dose e o volume de olaratumab necessários devem ser calculados para preparar a solução para perfusão. Os frascos contêm 190 mg ou 500 mg sob a forma de uma solução de 10 mg/ml de olaratumab. Utilizar apenas uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção como diluente.

Em caso de utilização de um recipiente pré-cheio para perfusão intravenosa

Com base no volume calculado de olaratumab, o volume correspondente de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) deve ser retirado do recipiente para perfusão intravenosa pré-cheio com 250 ml. O volume calculado de olaratumab deve ser transferido em condições de assepsia para o recipiente intravenoso. O volume total final do recipiente deve ser de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão.

Em caso de utilização de um recipiente para perfusão intravenosa vazio

O volume calculado de olaratumab deve ser transferido em condições de assepsia para um recipiente para perfusão intravenosa vazio. Deve ser adicionada a quantidade suficiente de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para que o recipiente fique com o volume total de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão.

Administrar através de uma bomba de perfusão. Deve ser utilizada uma linha de infusão separada a qual deve ser lavada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) no final da perfusão.

Qualquer porção não utilizada de olaratumab que fique no frasco deve ser eliminada, uma vez que o produto não contém conservantes antimicrobianos.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1143/001-003

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

Data da primeira autorização: 9 de novembro de 2016
Data da última renovação: 21 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
E.U.A.

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
Alcobendas
28108 Madrid
ESPAÑA

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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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 publicada no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após concessão da autorização.

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**

Não aplicável

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Prazo para conclusão
De forma a confirmar a eficácia e segurança de olaratumab no tratamento de doentes com sarcoma avançado dos tecidos moles, o titular da AIM deve submeter o relatório do estudo clínico de fase III, estudo JGDJ comparando doxorubicina mais olaratumab <i>versus</i> doxorubicina em doentes com sarcoma de tecidos moles avançado ou metastático (incluindo dados de biomarcadores exploratória).	31 janeiro 2020

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM – Frasco de 50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
olaratumab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml de concentrado contém 10 mg de olaratumab.
Um frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de olaratumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloreto de sódio, monoclórato de histidina-L monohidratado, histidina-L, polisorbato 20 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

500 mg/50 ml
1 frasco

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso intravenoso após diluição.
Para uma única utilização.

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

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco na embalagem exterior para o 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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1143/001

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 BARCODE

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
NS:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM – Frasco de 19 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
olaratumab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml de concentrado contém 10 mg de olaratumab.
Um frasco para injetáveis de 19 ml contém 190 mg de olaratumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloreto de sódio, monoclórato de histidina-L monohidratado, histidina-L, polisorbato 20 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

190 mg/19 ml
1 frasco
2 frascos

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso intravenoso após diluição.
Para uma única utilização.

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

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco na embalagem exterior para o 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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1143/002 – 1 frasco de 19 ml
EU/1/16/1143/003 – 2 frascos de 19 ml

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 BARCODE

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
NS:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO – Frasco de 50 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Lartruvo 10 mg/ml concentrado estéril
olaratumab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml de concentrado contém 10 mg de olaratumab.
Um frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de olaratumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloreto de sódio, monoclórato de histidina-L monohidratado, histidina-L, polisorbato 20 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

500 mg/50 ml
1 frasco

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso IV após diluição.
Para uma única utilização.

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

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco na embalagem exterior.

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

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1143/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO – Frasco de 19 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO**

Lartruvo 10 mg/ml concentrado estéril
olaratumab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml de concentrado contém 10 mg de olaratumab.
Um frasco para injetáveis de 19 ml contém 190 mg de olaratumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloreto de sódio, monoclórato de histidina-L monohidratado, histidina-L, polisorbato 20 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

190 mg/19 ml
1 frasco
2 frascos

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso IV após diluição.
Para uma única utilização.

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

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco na embalagem exterior.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1143/002 – 1 frasco de 19 ml

EU/1/16/1143/003 – 2 frascos de 19 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão olaratumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de este medicamento lhe ser administrado, 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Lartruvo e para que é utilizado

Lartruvo contém a substância ativa olaratumab, que pertence a um grupo de medicamentos designados por anticorpos monoclonais.

Olaratumab reconhece e liga-se especificamente a uma proteína conhecida como recetor- α do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR- α). O PDGFR- α encontra-se em grandes quantidades em algumas células cancerígenas onde estimula o crescimento e divisão das células. Quando olaratumab se liga ao PDGFR- α pode impedir o crescimento e a sobrevivência das células cancerígenas.

Lartruvo é utilizado em associação com outro medicamento anticancerígeno designado por doxorrubicina para tratamento de adultos com sarcoma dos tecidos moles que não foram anteriormente tratados com doxorrubicina. O sarcoma dos tecidos moles é um cancro que começa nos tecidos moles como, por exemplo, os músculos, a gordura, as cartilagens ou os vasos sanguíneos).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Lartruvo

Não utilize Lartruvo

- se é alérgico ao olaratumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Deve informar o seu médico em qualquer um dos seguintes casos:

- se estiver a fazer qualquer tratamento para doença cardíaca ou doença hepática

Fale **imediatamente** com o seu médico ou enfermeiro, caso algum dos acontecimentos a seguir referidos se aplique a si (ou se não tiver a certeza):

- Reação relacionada com a perfusão

Durante o tratamento com Lartruvo podem surgir reações relacionadas com a perfusão. Essas reações podem ser alérgicas. Os sintomas podem incluir dor nas costas, dor e/ou pressão torácica, arrepios, febre, rubor, dificuldade em respirar e sibilos. Em casos graves, pode ter uma pressão sanguínea muito baixa, sentir que vai desmaiar e ter dificuldade respiratória causada pelo estreitamento das vias aéreas, o que pode ser fatal. O seu médico irá dar-lhe outros medicamentos antes da administração de Lartruvo para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão. O seu médico ou enfermeiro irão verificar a ocorrência de quaisquer efeitos secundários durante ou após a perfusão. Se tiver uma reação grave relacionada com a perfusão, o seu médico pode recomendar a redução da dose de Lartruvo ou que o seu tratamento com Lartruvo seja interrompido. Para informações mais detalhadas sobre as reações relacionadas com a perfusão que podem ocorrer durante ou após a perfusão, ver a secção 4.

- Hemorragia

Lartruvo e doxorrubicina podem diminuir a sua contagem de plaquetas. As plaquetas ajudam o seu sangue a coagular, e uma baixa contagem de plaquetas pode aumentar o risco de hemorragia. Se tiver uma hemorragia significativa, os sintomas podem incluir cansaço extremo, fraqueza, tonturas ou alteração da cor das fezes. O seu médico irá verificar a sua contagem de plaquetas antes do tratamento com Lartruvo.

- Redução do número de glóbulos brancos

Lartruvo e doxorrubicina podem diminuir o número de glóbulos brancos (incluindo os neutrófilos). Os glóbulos brancos são importantes para combater as infeções. Uma baixa contagem de glóbulos brancos pode aumentar o seu risco de infeção. O seu médico irá verificar a sua contagem de glóbulos brancos antes do tratamento com Lartruvo.

Crianças e adolescentes

Lartruvo não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos de idade, pois não existem informações sobre a sua ação neste grupo etário.

Outros medicamentos e Lartruvo

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

Gravidez e amamentação

Antes de iniciar o tratamento, deverá informar o seu médico se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento e por um período mínimo de 3 meses após a última dose de Lartruvo, pois este medicamento pode causar lesões ao seu feto. Aconselhe-se com o seu médico sobre qual o melhor contraceptivo para si.

Não se sabe se Lartruvo passa para o leite materno, nem se há risco de lesão em caso de amamentação.

Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante ou após o tratamento com Lartruvo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se sabe se Lartruvo afeta a sua capacidade de conduzir. Se tiver qualquer sintoma que afete a sua capacidade de concentração e reação, como cansaço, não conduza nem utilize quaisquer máquinas, até que o efeito desapareça.

Lartruvo contém sódio

Este medicamento contém 22 mg de sódio em cada frasco de 19 ml e 57 mg de sódio em cada frasco de 50 ml. Este facto deve ser tido em consideração caso faça uma dieta com controlo de sódio.

3. Como utilizar Lartruvo

O tratamento com Lartruvo será supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Pré-medicação

Poderão ser-lhe dados outros medicamentos para reduzir o risco de uma reação relacionada com a perfusão antes de Lartruvo lhe ser administrado.

Dose e administração

A dose recomendada de Lartruvo é de 15 mg por quilograma do seu peso corporal nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas. Lartruvo é administrado em associação com o medicamento doxorrubicina até ao máximo de 8 ciclos e, depois disso, é administrado em monoterapia. O número de perfusões irá depender da forma e do tempo durante o qual o tratamento com Lartruvo é eficaz e da forma como se sente. O seu médico discutirá isso consigo.

Este medicamento é administrado por perfusão numa veia pelo sistema gota-a-gota. O tempo de perfusão é de cerca de 60 minutos.

No final deste folheto informativo, encontram-se instruções detalhadas para o seu médico ou enfermeiro sobre a forma de preparar a perfusão de Lartruvo (ver “Instruções de manuseamento”).

Ajustes da dose

Durante cada perfusão, o seu médico ou enfermeiro irá verificar a ocorrência de quaisquer efeitos secundários. O seu médico pode também diminuir a dose de Lartruvo ou adiá-la, se tiver efeitos secundários graves, incluindo uma diminuição da contagem de glóbulos brancos no sangue. Se tiver uma reação relacionada com a perfusão durante o tratamento, o seu médico ou enfermeiro podem tornar a perfusão de Lartruvo mais lenta ou suspendê-la.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá consigo estes efeitos secundários e explicar-lhe-á os riscos e benefícios do seu tratamento.

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Reações relacionadas com a perfusão

Lartruvo tem sido associada a reações relacionadas com a perfusão (ver secção 2 “Advertências e precauções”). **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se se sentir mal durante a perfusão.** Indicam-se a seguir alguns dos sintomas típicos associados a reações relacionadas com a perfusão:

- Sensação de desmaio
- Febre
- Arrepios
- Rubor
- Dificuldade em respirar

Podem também ocorrer outros sintomas (ver secção 2 “Advertências e precauções”). O seu médico poderá considerar a hipótese de fazer a perfusão com Lartruvo mais lentamente ou interrompê-la para tratar estes sintomas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- náuseas
- dor nos músculos, articulações ou ossos (dor músculo-esquelética)
- baixa contagem de glóbulos brancos (incluindo neutrófilos e linfócitos, o que pode aumentar o risco de infeção)
- dor ou feridas na boca e garganta (mucosite)
- vômitos
- diarreia

- dores de cabeça
- reações relacionadas com a perfusão

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Lartruvo

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

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

Guardar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar nem agitar o frasco.

Manter o frasco na embalagem exterior para o proteger da luz.

Solução para perfusão: após a diluição e preparação, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação depois de preparado e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e geralmente não excedem 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C e até 8 horas adicionais à temperatura ambiente (menos de 25 °C). Não congelar nem agitar a solução para perfusão. Não administrar a solução, se observar partículas ou alterações da coloração.

Este medicamento destina-se a uma única utilização.

Não conserve qualquer porção não utilizada da solução para perfusão 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 Lartruvo

- A substância ativa é olaratumab. Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de olaratumab.
Cada frasco de 19 ml contém 190 mg de olaratumab.
Cada frasco de 50 ml contém 500 mg de olaratumab.
- Os outros componentes são manitol, glicina, monoclorato de histidina-L monohidratado, histidina-L, cloreto de sódio (*ver secção 2 “Lartruvo contém sódio”*), polisorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Lartruvo e conteúdo da embalagem

Lartruvo concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado num frasco de vidro com uma tampa elastomérica.

Está disponível em embalagens de:

- 1 frasco de 19 ml
- 2 frascos de 19 ml
- 1 frasco de 50 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holanda

Fabricante

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybe
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungaria Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Este folheto foi revisto pela última vez em <{mês AAAA}>

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

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

Medicamento já não autorizado

Instruções de manuseamento
Lartruvo 10 mg/ml
concentrado para solução para perfusão
olaratumab

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

Prepare a solução para perfusão utilizando técnicas de assepsia para garantir a esterilidade da solução depois de preparada.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização. Inspeção o conteúdo do frasco quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. Antes da diluição, o concentrado para solução para perfusão deve ser límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. Caso sejam identificadas partículas ou alterações da coloração, não utilize o frasco.

Os frascos contêm 190 mg ou 500 mg sob a forma de uma solução de 10 mg/ml de olaratumab; calcular a dose e o volume de olaratumab necessário para preparar a solução para perfusão. Utilize apenas uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção como diluente.

Em caso de utilização de um recipiente pré-cheio para perfusão intravenosa

Com base no volume calculado de olaratumab, retirar em condições de assepsia o volume correspondente de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção do recipiente pré-cheio com 250 ml e transferir olaratumab para o recipiente para repor o volume total final do recipiente de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem perfundir simultaneamente com outros eletrólitos ou medicamentos.

Em caso de utilização de um recipiente para perfusão intravenosa vazio

Transferir em condições de assepsia o volume calculado de olaratumab para um recipiente para perfusão intravenosa vazio. Adicionar uma quantidade suficiente de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para que o recipiente fique com o volume total de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Administrar com uma bomba de perfusão. Tem de ser utilizado um acesso separado para a perfusão e, no final da perfusão, lavar o acesso com solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes da administração. Caso se observem partículas, não utilizar a solução para perfusão.

Eliminar qualquer porção não utilizada de olaratumab que fique no frasco, uma vez que o produto não contém conservantes antimicrobianos.

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

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para olaratumab, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base nos casos de reações anafiláticas e choque anafilático notificadas em ambiente pós-comercialização, estas reações adversas devem ser especificamente incluídas na categoria de reações relacionadas com a perfusão na seção 4.8 do RCM. A frequência de reações anafiláticas/choque anafilático já é calculada como parte das reações relacionadas com a perfusão de grau 3-4 na tabela de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) na mesma seção do RCM. A redação atual do Folheto Informativo é considerada suficiente para comunicar este risco.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao olaratumab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa olaratumab permanece inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado.

Medicamento já não autorizado