

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lartruvo 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg d'olaratumab.

Chaque flacon de 19 ml contient 190 mg d'olaratumab.
Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg d'olaratumab.

L'olaratumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain, produit à partir d'une lignée de cellules murines (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de 19 ml contient environ 22 mg (1 mmol) de sodium.
Chaque flacon de 50 ml contient environ 57 mg (2,5 mmol) de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile à diluer).

La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune, sans particules visibles.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lartruvo, en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par olaratumab doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté en oncologie. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin de détecter les signes et symptômes évocateurs de réactions liées à la perfusion dans un établissement disposant d'équipement de réanimation disponible (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée d'olaratumab est de 15 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Jusqu'à 8 cycles de traitement de Lartruvo en association à la doxorubicine sont administrés. Au-delà du 8^{ème} cycle, Lartruvo est administré en monothérapie chez les patients dont la

maladie n'a pas progressé. La doxorubicine est administrée au jour 1 de chaque cycle, après la perfusion de Lartruvo.

Prémédication

Une prémédication avec un antagoniste H1 (de la diphenhydramine, par exemple) et de la dexaméthasone (ou équivalents) doit être administrée, par voie intraveineuse, 30 à 60 minutes avant les administrations d'olaratumab aux jours 1 et 8 du cycle 1 chez tous les patients. Pour les cycles suivants, une prémédication avec un antagoniste H1 (de la diphenhydramine, par exemple) doit être administrée par voie intraveineuse 30 à 60 minutes avant chaque administration d'olaratumab.

Chez les patients qui présentent une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2, la perfusion doit être interrompue et du paracétamol, un antagoniste H1 et de la dexaméthasone (ou équivalents) doivent être administrés si nécessaire. Pour toutes les perfusions ultérieures, une prémédication avec les médicaments suivants (ou équivalents) doit être administrée : chlorhydrate de diphenhydramine (par voie intraveineuse), paracétamol et dexaméthasone.

Dans le cas où l'administration intraveineuse d'un antagoniste H1 n'est pas possible, une prémédication alternative équivalente doit être administrée (par exemple, du chlorhydrate de diphenhydramine par voie orale au moins 90 minutes avant la perfusion).

Adaptations posologiques d'olaratumab

Pour les recommandations sur les adaptations posologiques liées à la doxorubicine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la doxorubicine en vigueur.

Réactions liées à la perfusion

Les recommandations pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion d'olaratumab sont fournies dans le tableau 1.

Tableau 1 - Recommandations pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion

Grade de toxicité^a	Recommandations de prise en charge (dans tous les cas)
Grade 1-2	<ul style="list-style-type: none">• Arrêter la perfusion• Du paracétamol, un antagoniste H1 et de la dexaméthasone doivent être administrés si besoin (voir la rubrique Prémédication)• Après résolution de la réaction, reprendre la perfusion à une vitesse de perfusion réduite de 50 %.^b• Surveiller le patient pour détecter une aggravation de son état.• Pour les perfusions ultérieures, voir la rubrique Prémédication
Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Arrêter immédiatement et définitivement le traitement par olaratumab (voir rubrique 4.4).

^a Grade selon les critères Communs de Toxicité pour les Evénements Indésirables du National Cancer Institute (NCI CTCAE), Version 4.03

^b Lorsque la vitesse de perfusion a été réduite pour une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2, il est recommandé d'utiliser la vitesse de perfusion réduite pour toutes les perfusions ultérieures. La durée de perfusion ne doit pas dépasser 2 heures.

Autres toxicités non-hématologiques

En cas de toxicité non-hématologique grave de grade ≥ 3 possiblement liée à l'olaratumab, l'administration d'olaratumab doit être suspendue jusqu'au retour à une toxicité de grade ≤ 1 ou à l'état initial avant traitement. Pour les perfusions ultérieures, la dose doit être réduite à 12 mg/kg en cas de toxicités graves de grade 3 et à 10 mg/kg en cas de toxicités de grade 4. Si une toxicité de grade 3

réapparaît malgré la réduction de dose, la dose doit être à nouveau réduite à 10 mg/kg. En cas de réapparition d'une toxicité de grade 4, le traitement par olaratumab doit être définitivement arrêté.

Neutropénie

En cas de fièvre/infection associée à une neutropénie ou de neutropénie de grade 4 pendant plus d'une semaine, l'administration d'olaratumab doit être temporairement arrêtée jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit supérieur ou égal à 1 000 / μ L. Ensuite, l'administration d'olaratumab doit être reprise à une dose réduite à 12 mg/kg. En cas de réapparition de fièvre/infection associée à une neutropénie ou de neutropénie de grade 4 pendant plus d'une semaine malgré la réduction de dose, la dose doit être à nouveau réduite à 10 mg/kg.

Populations particulières

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données concernant les patients plus âgés (> 75 ans) sont très limitées (voir rubriques 4.8 et 5.1). Aucune réduction de dose autre que celles concernant la population générale de patients n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été réalisée avec l'olaratumab chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Selon les données pharmacocinétiques de population, aucune adaptation de dose ne serait nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olaratumab à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine calculée < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été réalisée avec l'olaratumab chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Selon les données pharmacocinétiques de population, aucune adaptation de dose ne serait nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données concernant l'administration d'olaratumab chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont très limitées. Il n'existe pas de données chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'olaratumab n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Après dilution dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), l'olaratumab est administré par perfusion intraveineuse sur une durée d'environ 60 minutes. Afin de s'adapter à des volumes de perfusion plus grands pouvant être nécessaires pour des patients nécessitant des doses plus élevées, la durée de la perfusion doit être prolongée de façon à ne pas dépasser une vitesse de perfusion de 25 mg/minute.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, incluant des réactions anaphylactiques, ont été signalées lors des études cliniques avec l'olaratumab. La majorité de ces réactions s'est produite pendant ou après la

première perfusion d'olaratumab. Les symptômes de réactions liées à la perfusion incluent bouffées vasomotrices, dyspnée, bronchospasme ou fièvre/frissons, et, dans certains cas, une hypotension sévère, un choc anaphylactique, ou un arrêt cardiaque d'issue fatale. Les réactions sévères liées à la perfusion telles que les réactions anaphylactiques peuvent se produire malgré l'utilisation d'une prémédication. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin de détecter les signes et symptômes évocateurs de réactions liées à la perfusion, dans un établissement disposant d'un équipement de réanimation. Pour la prise en charge et les adaptations posologiques chez les patients présentant une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2 pendant la perfusion, voir rubrique 4.2. Chez les patients qui ont déjà présenté une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2, une prémédication avec du chlorhydrate de diphénhydramine (par voie intraveineuse), du paracétamol et de la dexaméthasone est recommandée. L'olaratumab doit être immédiatement arrêté et de façon permanente chez les patients ayant présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 ou 4 (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Neutropénie

Les patients traités par olaratumab et doxorubicine présentent un risque de neutropénie (voir rubrique 4.8). Le nombre de neutrophiles doit être vérifié avant l'administration d'olaratumab aux jours 1 et 8 de chaque cycle. Le nombre de neutrophiles doit être surveillé pendant le traitement par olaratumab et doxorubicine, et des traitements symptomatiques tels que des antibiotiques ou un facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée granulocytaire (G-CSF) doivent être administrés, conformément aux recommandations locales. Pour les adaptations posologiques liées à la neutropénie, se référer à la rubrique 4.2.

Evénements hémorragiques

Les patients traités par olaratumab et doxorubicine présentent un risque hémorragique (voir rubrique 4.8). Le taux de plaquettes doit être vérifié avant administration d'olaratumab aux jours 1 et 8 de chaque cycle. Les paramètres de la coagulation doivent être surveillés chez les patients ayant des facteurs les prédisposant aux saignements, tels que la prise d'un traitement anticoagulant. Dans une étude où l'olaratumab était associé à de la doxorubicine liposomale, un cas d'hémorragie intracrânienne d'issue fatale a été rapporté chez un patient ayant fait une chute en cours de traitement.

Patients préalablement traités par anthracycline

Le risque de toxicité cardiaque augmente avec des doses cumulées croissantes d'anthracyclines, dont la doxorubicine. Il n'y a pas de donnée sur l'association olaratumab et doxorubicine chez des patients ayant été préalablement traités par anthracycline, y compris la doxorubicine (voir rubrique 4.1).

Régime hyposodé

Ce médicament contient 22 mg de sodium par flacon de 19 ml et 57 mg de sodium par flacon de 50 ml. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Toxicité cardiaque

La doxorubicine peut entraîner une cardiotoxicité. Le risque de toxicité augmente avec des doses cumulées croissantes et est supérieur chez les patients ayant des antécédents de cardiomyopathie, d'irradiation médiastinale ou de cardiopathie préexistante. Pour minimiser la cardiotoxicité liée à la doxorubicine, l'utilisation de mesures cardio-protectrices appropriées (évaluation de la FEVG, par exemple par échocardiogramme (ECHO) ou scintigraphie cardiaque (MUGA), surveillance de l'ECG, et/ou utilisation d'agents cardio-protecteurs) doit être considérée et prévue chez tous les patients avant le début et tout au long du traitement.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la doxorubicine pour les recommandations concernant la surveillance cardiaque.

Dans l'étude de phase II, les patients des 2 groupes de traitement ayant reçu 5 cycles ou plus de doxorubicine ont été traités par dexrazoxane avant chaque administration de doxorubicine à partir du cycle 5 pour minimiser le risque de cardiotoxicité liée à la doxorubicine (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Insuffisance hépatique

La doxorubicine étant rapidement métabolisée et principalement éliminée par le système biliaire, sa toxicité est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la doxorubicine pour une surveillance appropriée de la fonction hépatique et les adaptations posologiques chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'olaratumab est un anticorps monoclonal humain. Dans une étude d'interaction médicamenteuse dédiée, aucune interaction pharmacocinétique entre l'olaratumab et la doxorubicine n'a été observée chez les patients.

Aucune autre étude formelle d'interaction entre l'olaratumab et d'autres médicaments communément utilisés chez les patients atteints de cancer, y compris chez ceux atteints de sarcome des tissus mous (tels que les antiémétiques, les analgésiques, les médicaments anti-diarrhéiques, les contraceptifs oraux, etc.), n'a été réalisée.

Les anticorps monoclonaux n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ni par d'autres enzymes métabolisant des médicaments, il n'est pas attendu que l'inhibition ou l'induction de ces enzymes par des médicaments administrés de façon concomitante affecte la pharmacocinétique d'olaratumab. Inversement, il n'est pas attendu qu'olaratumab affecte la pharmacocinétique des médicaments administrés de façon concomitante.

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie incluant la doxorubicine peut conduire à des infections sévères ou d'issue fatale. La vaccination par un vaccin vivant doit être évitée chez les patients traités par l'association olaratumab et doxorubicine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception féminine

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse sous olaratumab et les informer des dangers potentiels pour la grossesse et le fœtus. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière administration d'olaratumab.

Grossesse

Les données sont limitées ou inexistantes concernant l'utilisation d'olaratumab chez la femme enceinte. L'étude de toxicologie sur la reproduction et le développement réalisée chez les souris avec un anticorps anti-murien du PDGFR α a montré des malformations fœtales et des atteintes du squelette (voir rubrique 5.3).

Compte tenu de son mécanisme d'action (voir rubrique 5.1), l'olaratumab peut être nocif pour le fœtus. L'olaratumab n'est pas recommandé pendant la grossesse et n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyen de contraception, sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion d'olaratumab dans le lait maternel n'est pas connue. L'IgG humaine est excrétée dans le lait maternel, l'allaitement n'est donc pas recommandé pendant le traitement par olaratumab et pendant au moins 3 mois après la dernière administration.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet d'olaratumab sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'olaratumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison de survenue fréquente de fatigue, il doit être conseillé aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Patients traités par olaratumab dans l'étude de phase II

Dans le bras olaratumab plus doxorubicine, les effets indésirables (EI) les plus sévères (de grade ≥ 3) observés ont été des neutropénies (54,7 %) et des douleurs musculo-squelettiques (7,8 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées, des douleurs musculo-squelettiques, des neutropénies et des mucites.

Pour 3 patients (4,7 %), des EI ont été associés à un arrêt définitif du traitement. Les EI les plus fréquents ont été les réactions liées à la perfusion (3,1 %) et les mucites (1,6 %).

Les toxicités connues de la doxorubicine, également observées lors de l'association avec l'olaratumab incluent : fatigue, anémie, thrombopénie et alopecie. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la doxorubicine pour une description complète de tous les effets indésirables associés au traitement par doxorubicine.

Liste tabulée des effets indésirables

Les EI rapportés chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous traités par olaratumab en association à la doxorubicine dans l'étude de phase II sont listés dans le tableau 2 ci-dessous selon la classification par système-organe MedDRA, la fréquence et le grade de sévérité. La convention ci-après a été utilisée pour le classement de la fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Dans chaque groupe de fréquence, les EI sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par l'association olaratumab plus doxorubicine pour un sarcome des tissus mous pendant la phase II d'une étude de phase Ib/II

Classe de système d'organe	Effet indésirable ^a	Fréquence totale	Fréquence des EI de grade 3/4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
	Lymphopénie	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent	Non rapporté
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
	Mucite	Très fréquent	Fréquent
	Nausées	Très fréquent	Fréquent
	Vomissements	Très fréquent	Non rapporté
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ^b	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à la perfusion ^c	Très fréquent	Fréquent

^a Se reporter aux critères NCI CTCAE (Version 4.03) pour chaque degré de toxicité.

^b La douleur musculo-squelettique inclut arthralgie, douleur dorsale, douleur osseuse, douleur au flanc, douleur dans l'aîne, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique, myalgie, spasmes musculaires, douleur cervicale et douleur des extrémités.

^c Les réactions liées à la perfusion incluent les réactions anaphylactiques/chocs anaphylactiques

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 12,5 % des patients, principalement sous forme de frissons, fièvre ou de dyspnée. Des réactions sévères liées à la perfusion, incluant un cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4) ont été rapportées chez 3,1 % des patients et se sont principalement manifestées par un essoufflement, une perte de conscience et une hypotension. Toutes les réactions sévères liées à la perfusion sont apparues pendant ou immédiatement après la première administration d'olaratumab.

Neutropénie

Dans l'étude de phase II, l'incidence de la neutropénie a été de 59,4 % (tous grades) et de 54,7 % (grade 3) dans le bras olaratumab plus doxorubicine, et de 38,5 % (tous grades) et de 33,8 % (grade 3) dans le bras avec doxorubicine seule. Le taux de neutropénie fébrile a été de 12,5 % dans le bras olaratumab plus doxorubicine et de 13,8 % dans le bras avec doxorubicine seule. Pour les adaptations posologiques, voir rubrique 4.2.

Douleur musculo-squelettique

Dans l'étude de phase II, l'incidence de la douleur musculo-squelettique a été de 64,1 % (tous grades) et de 7,8 % (grade 3) dans le bras olaratumab plus doxorubicine, et de 24,6 % (tous grades) et de 1,5 % (grade 3) dans le bras avec doxorubicine seule. Pour la majorité des patients, la douleur était liée au cancer ou aux métastases sous-jacents, ou à des facteurs pré-existants ou concomitants. La majorité de ces événements ont eu lieu dans les 4 premiers cycles de traitement. La douleur peut durer de quelques jours à 200 jours. Chez certains patients, on a observé une réapparition de la douleur. La douleur ne s'est pas aggravée ni au cours du temps ni lors de la réapparition.

Toxicité cardiaque

Aucune différence cliniquement significative sur la cardiotoxicité liée à la doxorubicine n'a été observée entre les deux bras de traitement de l'étude. Le taux d'arythmies cardiaques a été similaire dans les deux bras (15,6 % dans le bras expérimental et 15,4 % dans le bras contrôle). Le taux de

dysfonctionnement cardiaque survenu sous traitement a été comparable entre les deux bras de traitement (7,8 % dans le bras expérimental et 6,2 % dans le bras contrôle).

Evénements hémorragiques

Dans l'étude de phase II, la fréquence des événements hémorragiques considérés comme liés à n'importe quel médicament de l'étude a été de 3,1 % dans chaque bras de traitement. Tous ces événements étaient de grade 1/2 et présentaient des facteurs confondants. Trois événements hémorragiques de grade ≥ 3 , dont un cas d'issue fatale, ont été rapportés au cours du développement clinique d'olaratumab (voir rubrique 4.4).

Toxicité chez les personnes âgées

Il y a eu une incidence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 , conduisant à un arrêt du traitement et à un taux plus élevé de toxicité hématologique dans la population âgée, par rapport à l'ensemble de la population de l'étude (voir rubrique 4.2). Les taux d'arrêt ont été comparables entre les bras de traitement, dans tous les groupes d'âge.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de donnée de surdosage de Lartruvo dans les études cliniques réalisées chez l'homme. Lartruvo a été administré dans une étude de phase I jusqu'à 20 mg/kg aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours sans atteindre la dose maximale tolérée. En cas de surdosage, mettre en place un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de Lartruvo.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01XC27

Mécanisme d'action

L'olaratumab est un antagoniste du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α), exprimé sur les cellules tumorales et stromales. L'olaratumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain de type immunoglobuline G sous-classe 1 (IgG1) qui cible et se lie spécifiquement au PDGFR- α , empêchant ainsi la liaison des ligands PDGF AA, –BB et –CC, et donc l'activation du récepteur. En conséquence, *in vitro*, l'olaratumab inhibe la voie de signalisation du PDGFR- α des cellules tumorales et stromales. De plus, *in vivo*, l'olaratumab perturbe la voie de signalisation du PDGFR- α des cellules tumorales et inhibe la croissance tumorale.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité.

Dans l'ensemble, une faible incidence d'anticorps anti-médicaments et d'anticorps neutralisants survenant en cours de traitement a été détectée dans les échantillons de l'étude clinique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'olaratumab ont été évaluées dans une étude de phase Ib/II multicentrique chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé confirmé histologiquement ou cytologiquement, non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et naïfs de traitement par anthracycline. Les patients présentant une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) ou

un sarcome de Kaposi ont été exclus. La phase II de l'étude était une étude ouverte randomisée comparative évaluant olaratumab associé à la doxorubicine versus doxorubicine seule. Au total, 133 patients ont été randomisés : 129 ont reçu au moins une administration du traitement de l'étude (64 dans le bras olaratumab plus doxorubicine et 65 dans le bras doxorubicine). Les patients devaient présenter un sarcome des tissus mous avancé, confirmé histologiquement ou cytologiquement, et un indice de performance ECOG compris entre 0 et 2. La randomisation a été stratifiée par expression du PDGFR- α (positive versus négative), nombre de lignes de traitement antérieures (0 versus 1 ligne ou plus), type histologique de la tumeur (léiomyosarcome, sarcome synovial et autres) et indice de performance ECOG (0 ou 1 versus 2).

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit olaratumab (15 mg/kg) aux jours 1 et 8 plus doxorubicine (75 mg/m²) au jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 8 cycles, soit doxorubicine (75 mg/m²) seule au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à 8 cycles également. L'olaratumab et la doxorubicine ont été administrés par perfusion intraveineuse. Au cours des cycles 5 à 8, dans les deux bras, du dexrazoxane (dosé selon un rapport de 10:1 par rapport à la dose de doxorubicine administrée) a pu être administré au jour 1 de chaque cycle, à la discrétion de l'investigateur, pour réduire le risque de cardiotoxicité associée à la doxorubicine. Du dexrazoxane a été administré à tous les patients recevant plus de 4 cycles de doxorubicine. Les patients du bras olaratumab plus doxorubicine ont pu continuer le traitement par olaratumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou apparition de toute autre raison d'arrêt du traitement.

Dans la phase II de l'étude clinique, les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient assez similaires dans les deux bras de traitement : l'âge médian était de 58 ans, 42 patients ayant 65 ans et plus. 86,4 % des patients étaient caucasiens. Plus de 25 sous-types histologiques différents de sarcome des tissus mous étaient représentés, les plus fréquents étant le léiomyosarcome (38,4 %), le sarcome pléomorphe non différencié (18,1 %) et le liposarcome (17,3 %). D'autres sous-types ont été peu fréquemment représentés. Les patients avaient reçu entre 0 et 4 lignes de traitement antérieures pour une maladie avancée, mais n'avaient pas été préalablement traités par anthracyclines. Le nombre de patients ayant reçu un traitement systémique après l'étude a été similaire dans les deux bras. Dix patients dans le bras olaratumab plus doxorubicine et 5 patients dans le bras doxorubicine seule ont été traités uniquement par une radiothérapie après l'étude. Trois patients dans le bras olaratumab plus doxorubicine et 1 patient dans le bras doxorubicine seule ont eu uniquement une chirurgie après l'étude. Deux patients dans le bras olaratumab plus doxorubicine et aucun patient dans le bras doxorubicine seule ont eu à la fois une radiothérapie et une chirurgie après l'étude.

La dose cumulée médiane de doxorubicine a été de 487,6 mg/m² dans le bras olaratumab plus doxorubicine et de 299,6 mg/m² dans le bras doxorubicine seule. Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur. Les critères secondaires clés pour les mesures de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO) (voir tableau 3). L'étude a atteint le critère principal d'efficacité (SSP). Selon une évaluation ultérieure indépendante en aveugle, la SSP a été de 8,2 mois versus 4,4 mois, HR = 0,670 ; p = 0,1208. Une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée dans l'ensemble de la population dans le bras olaratumab plus doxorubicine par rapport au traitement par doxorubicine seule. L'analyse principale a été conduite dans les deux sous-groupes suivants : léiomyosarcome (LMS) et non-LMS (autre). Une analyse en sous-groupes de la SG est présentée figure 2. La différence de taux de réponse objective [réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)] selon l'évaluation de l'investigateur n'a pas été statistiquement significative (18,2 % versus 11,9 % chez les patients randomisés pour recevoir olaratumab plus doxorubicine comparés aux patients randomisés pour recevoir doxorubicine respectivement.).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 3 et les figures 1 et 2.

Tableau 3. Synthèse des données de survie - Population en intention de traiter (ITT)

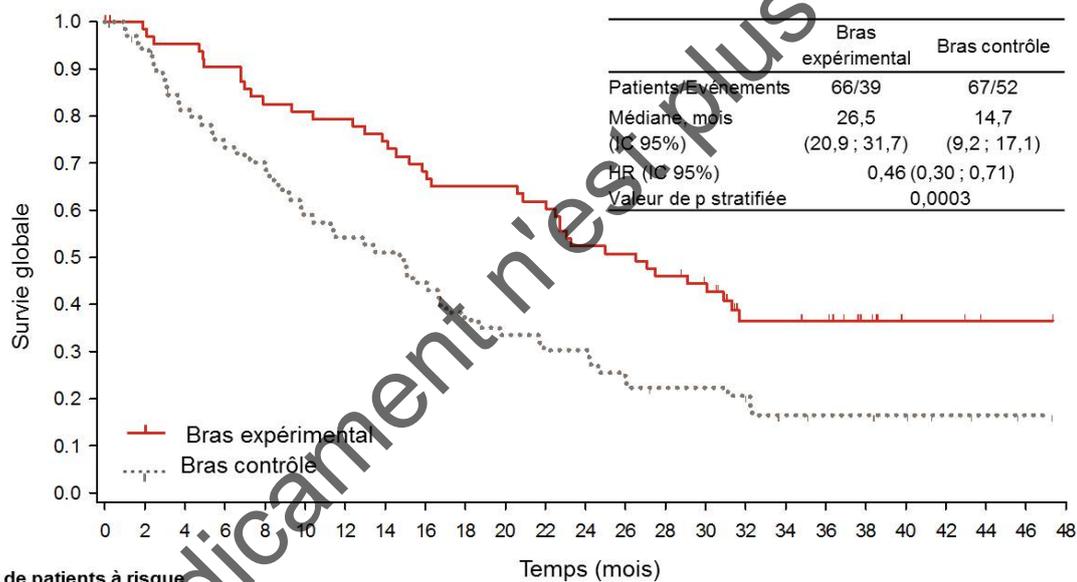
	Lartruvo plus doxorubicine (n = 66)	Doxorubicine seule (n = 67)
Survie sans progression, mois*		
Médiane (IC 95 %)	6,6 (4,1 ; 8,3)	4,1 (2,8 ; 5,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,672 (0,442 ; 1,021)	
Valeur de p	0,0615**	
Survie globale, mois		
Médiane (IC 95 %)	26,5 (20,9 ; 31,7)	14,7 (9,2 ; 17,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,463 (0,301 ; 0,710)	
Valeur de p	0,0003	

Abréviations : IC = intervalle de confiance

* Selon l'évaluation de l'investigateur

**A atteint le niveau de significativité de 0,19 défini par le protocole de phase II

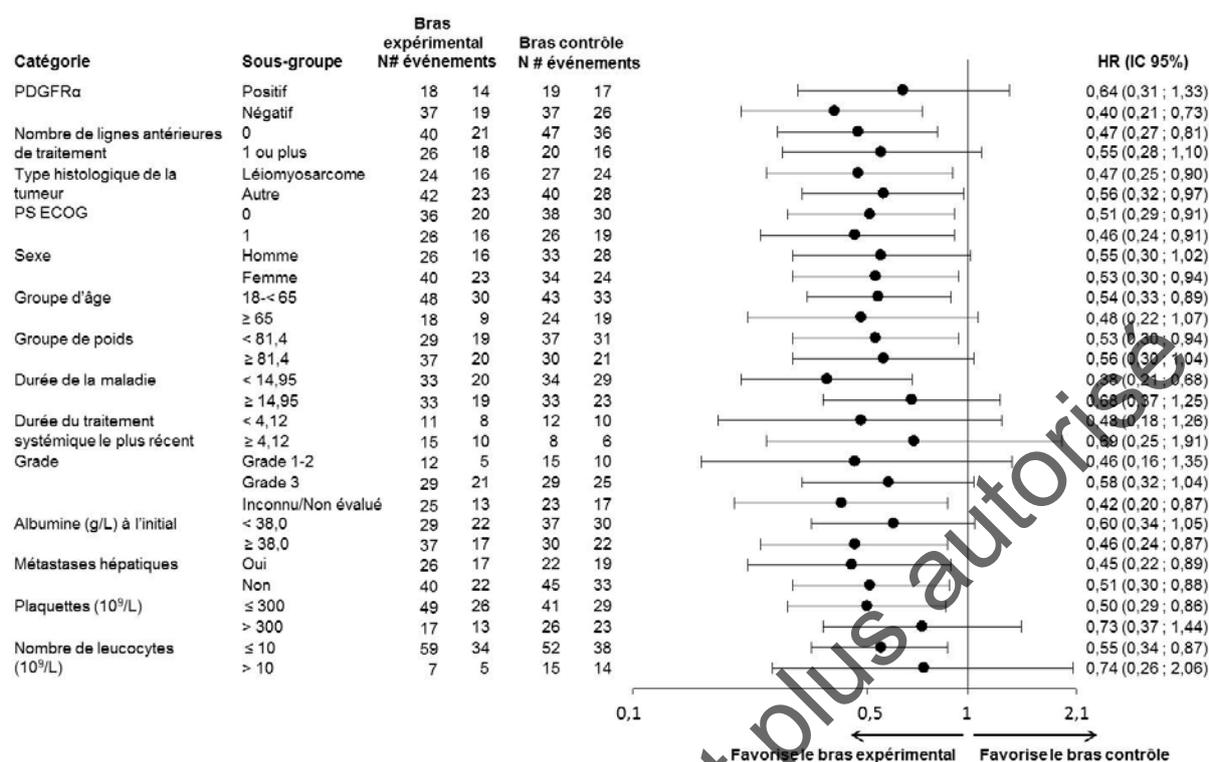
Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale comparée avec Lartruvo plus doxorubicine versus doxorubicine seule



Nombre de patients à risque

Bras expérimental	66	62	60	57	52	51	50	47	43	41	41	39	33	32	29	26	16	16	15	8	3	3	1	1	0
Bras contrôle	67	61	51	46	43	37	34	32	28	23	21	19	19	15	13	13	10	7	6	6	5	3	2	1	0

Figure 2. Graphique de l'analyse en sous-groupes de la survie globale (population ITT)



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'olaratumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de sarcome des tissus mous (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'olaratumab est administré par perfusion intraveineuse uniquement.

Distribution

Selon le modèle de pharmacocinétique de population (PopPK), le volume moyen de distribution d'olaratumab (CV %) à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 7,7 L (16 %).

Élimination

Selon le modèle PopPK, la clairance moyenne de l'olaratumab (CV %) est de 0,56 L/jour (33 %). Ceci correspond à une demi-vie terminale moyenne d'environ 11 jours.

Populations particulières

L'âge, le sexe et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la PK d'olaratumab selon une analyse PopPK. La clairance et le volume de distribution ont eu une corrélation positive avec le poids corporel.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la PK d'olaratumab. Selon une analyse PopPK, aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la clairance d'olaratumab chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée [Clcr] de 60-89 ml/min, n = 43) ou modérée (Clcr de 30-59 ml/min, n = 15) comparés à ceux ayant une fonction rénale normale (Clcr \geq 90 ml/min, n = 85). On ne dispose d'aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clcr de 15-29 ml/min).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la PK d'olaratumab. Selon une analyse PopPK, aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la clairance d'olaratumab chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale dans la limite supérieure de la normale [LSN] et AST > LSN, ou bilirubine totale > 1,0-1,5 fois la LSN et tout taux d'AST, n = 16) ou modérée (bilirubine totale > 1,5-3,0 fois la LSN, n = 1) comparés à ceux ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale et AST \leq LSN, n = 126). On ne dispose d'aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et tout taux d'AST).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques n'ont pas révélé de danger particulier pour l'homme dans les études de toxicité par administration répétée chez les singes.

Aucune étude animale n'a été effectuée pour tester le potentiel cancérogène, génotoxique, ou d'altération de la fertilité d'olaratumab. L'administration d'un anticorps de substitution anti-murine spécifique du PDGFR- α à des souris en gestation pendant l'organogénèse aux doses de 50 et 150 mg/kg a provoqué une augmentation des malformations (développement anormal des paupières) et des altérations squelettiques (site additionnel d'ossification frontale/pariétale). Les effets sur le fœtus chez les souris traitées par l'anticorps de substitution sont apparus à des expositions plus faibles que l'exposition en termes d'AUC à la dose humaine maximale recommandée de 15 mg/kg d'olaratumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Glycine (E640)
Chlorure de sodium
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-Histidine
Polysorbate 20 (E432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être administré ni mélangé avec des solutions contenant du dextrose.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans.

Après dilution

Ce produit est sans conservateur. D'un point de vue microbiologique, la solution préparée doit être immédiatement utilisée. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la solution préparée doit être conservée au réfrigérateur jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C et jusqu'à 8 heures supplémentaires à température ambiante (jusqu'à 25°C), si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. La durée de conservation inclut la durée de la perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type I) de 19 ml de solution avec bouchon en élastomère chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

Flacon (verre de type I) de 50 ml de solution avec bouchon en élastomère chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

Boîte de 1 flacon de 19 ml.

Boîte de 2 flacons de 19 ml.

Boîte de 1 flacon de 50 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution pour perfusion doit être préparée à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique. Ne pas secouer le flacon. L'absence de particules dans les flacons et de décoloration du contenu doit être vérifiée avant l'administration (la solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune sans particules visibles). Si le flacon contient des particules ou si le contenu présente une coloration anormale, le flacon doit être jeté. La dose et le volume d'olaratumab nécessaires doivent être calculés pour préparer la solution pour perfusion. Les flacons contiennent 190 mg ou 500 mg sous forme de solution de 10 mg/ml d'olaratumab. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

En fonction du volume calculé d'olaratumab, le volume correspondant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) doit être prélevé du récipient pour intraveineuse de 250 ml pré-rempli. Le volume calculé d'olaratumab doit être transféré de façon aseptique dans le récipient pour intraveineuse. Le volume total final dans le récipient doit être de 250 ml. Le récipient doit être retourné doucement pour assurer un mélange adéquat. **NE PAS CONGELER NI SECOUER** la solution pour perfusion.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Le volume calculé d'olaratumab doit être transféré de façon aseptique dans un récipient pour perfusion intraveineuse vide. Une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) doit être ajoutée dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 ml. Le récipient doit être retourné doucement pour assurer un mélange adéquat. **NE PAS CONGELER NI SECOUER** la solution pour perfusion.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée et la ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) à la fin de la perfusion.

Jeter toute portion non utilisée d'olaratumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1143/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 novembre 2016
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
ÉTATS-UNIS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I, Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Sans objet.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'olatumab dans le traitement des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, le titulaire doit soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III JGDJ comparant doxorubicine plus olatumab versus doxorubicine chez les patients ayant un sarcome des tissus mous avancé ou métastatique (incluant les données exploratoires des biomarqueurs).	31 janvier 2020

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON – flacon de 50 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lartruvo 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
olaratumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer contient 10 mg d'olaratumab.
Un flacon de 50 ml contient 500 mg d'olaratumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, glycine, chlorure de sodium, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

500 mg/50 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1143/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON – flacon de 19 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lartruvo 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
olaratumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer contient 10 mg d'olaratumab.
Un flacon de 19 ml contient 190 mg d'olaratumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, glycine, chlorure de sodium, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

190 mg/19 ml
1 flacon
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1143/002 – 1 flacon de 19 ml

EU/1/16/1143/003 – 2 flacons de 19 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON – flacon de 50 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lartruvo 10 mg/ml, solution stérile à diluer
olaratumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer contient 10 mg d'olaratumab.
Un flacon de 50 ml contient 500 mg d'olaratumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, glycine, chlorure de sodium, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

500 mg/50 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration IV après dilution.
À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1143/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON – flacon de 19 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lartruvo 10 mg/ml, solution stérile à diluer
olaratumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution à diluer contient 10 mg d'olaratumab.
Un flacon de 19 ml contient 190 mg d'olaratumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, glycine, chlorure de sodium, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

190 mg/19 ml
1 flacon
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration IV après dilution.
À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1143/002 – 1 flacon de 19 ml

EU/1/16/1143/003 – 2 flacons de 19 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Lartruvo 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion olaratumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Lartruvo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lartruvo
3. Comment utiliser Lartruvo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Lartruvo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lartruvo et dans quels cas est-il utilisé

Lartruvo contient la substance active olaratumab qui appartient à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux.

L'olaratumab reconnaît et se lie spécifiquement à une protéine connue sous le nom de récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α). Le PDGFR- α se trouve en grande quantité sur certaines cellules cancéreuses et stimule la croissance et la division des cellules. Quand l'olaratumab se lie au PDGFR- α , il peut éviter la croissance et la survie des cellules cancéreuses.

Lartruvo est utilisé en association avec un autre médicament anticancéreux appelé doxorubicine chez des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine. Le sarcome des tissus mous est un cancer qui débute dans les parties molles du corps, comme les muscles, la graisse, le cartilage et les vaisseaux sanguins.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lartruvo

N'utilisez jamais Lartruvo

- si vous êtes allergique à l'olaratumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Vous devez informer votre médecin dans les cas suivants :

- si vous êtes traité par tout médicament pour une maladie du cœur ou du foie

Contactez **immédiatement** votre médecin ou votre infirmier(ère) si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes (ou si vous avez un doute) :

– Réaction liée à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion peuvent apparaître au cours du traitement par Lartruvo. Ces réactions peuvent être de nature allergique. Les symptômes peuvent inclure douleur au dos, douleur et/ou oppression à la poitrine, frissons, fièvre, bouffées de chaleur, difficulté à respirer et respiration sifflante. Dans les cas graves, vous pouvez présenter une pression artérielle très basse, une sensation de malaise et une détresse respiratoire due à un rétrécissement des voies respiratoires, qui peuvent engager le pronostic vital. Votre médecin vous administrera d'autres médicaments avant le traitement par Lartruvo pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion. Votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effets secondaires pendant et après la perfusion. Si vous présentez une réaction sévère liée à la perfusion, votre médecin pourra recommander une réduction de la dose de Lartruvo ou l'arrêt du traitement par Lartruvo. Pour plus d'informations sur les réactions liées à la perfusion susceptibles de survenir pendant ou après la perfusion, voir rubrique 4.

– Saignement

Lartruvo et la doxorubicine peuvent diminuer votre taux de plaquettes. Les plaquettes aident votre sang à coaguler, et un faible taux de plaquettes peut augmenter le risque de saignement. Si vous présentez un saignement important, les symptômes peuvent inclure une fatigue extrême, une faiblesse, des sensations vertigineuses ou une modification de la couleur des selles. Votre médecin vérifiera votre taux de plaquettes avant le traitement par Lartruvo.

– Diminution du nombre de globules blancs

Lartruvo et la doxorubicine peuvent diminuer le nombre de globules blancs (y compris les neutrophiles). Les globules blancs sont importants pour combattre une infection. Un taux de globules blancs bas peut augmenter votre risque d'infection. Votre médecin vérifiera votre taux de globules blancs avant le traitement par Lartruvo.

Enfants et adolescents

Lartruvo ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans en raison de l'absence d'information sur son mode de fonctionnement dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Lartruvo

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Avant de commencer le traitement, vous devez dire à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse.

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant l'administration de ce médicament et pendant au moins 3 mois après la dernière administration de Lartruvo car ce médicament peut être dangereux pour votre enfant à naître. Interrogez votre médecin sur le moyen de contraception qui vous convient le mieux.

On ne sait pas si l'olaratumab passe dans le lait maternel et s'il y a un risque de nuire au nouveau-né.

Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant ou après le traitement par Lartruvo.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne sait pas si Lartruvo peut affecter votre capacité à conduire. Si vous présentez des symptômes qui affectent votre capacité de concentration et de réaction, tels qu'une fatigue, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines tant que ces effets n'ont pas disparu.

Lartruvo contient du sodium

Ce médicament contient 22 mg de sodium par flacon de 19 ml et 57 mg de sodium par flacon de 50 ml. Il convient d'en tenir compte si vous suivez un régime hyposodé strict.

3. Comment utiliser Lartruvo

Un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux supervisera votre traitement par Lartruvo.

Prémédication

Des médicaments vous seront administrés pour réduire le risque de réaction liée à la perfusion avant de vous administrer Lartruvo.

Posologie et administration

La dose recommandée de Lartruvo est de 15 mg par kilogramme de votre poids corporel aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines. Lartruvo est administré en association à la doxorubicine jusqu'à 8 cycles, puis maintien d'olaratumab seul. Le nombre de perfusions qui vous seront administrées dépendra de comment et pendant combien de temps le traitement par Lartruvo fonctionnera, et de votre état de santé. Votre médecin en discutera avec vous.

Ce médicament est administré en perfusion dans une veine par un système de goutte à goutte. La perfusion dure environ 60 minutes.

Des instructions détaillées destinées à votre médecin ou à votre infirmier(ère) sur la manière de préparer la perfusion de Lartruvo se trouvent à la fin de cette notice (voir « Instructions de manipulation »).

Adaptations de la dose

Pendant chaque perfusion, votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effets indésirables. Votre médecin pourra également vous administrer une dose plus basse ou retarder votre prochaine administration de Lartruvo si vous présentez des effets indésirables graves, notamment une baisse du nombre de globules blancs. Si vous présentez une réaction liée à la perfusion pendant le traitement, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra ralentir ou arrêter la perfusion de Lartruvo.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin discutera de ceci avec vous et vous expliquera les risques et les bénéfices de votre traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Réactions liées à la perfusion

Lartruvo est associé à un risque de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »). **Contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous vous sentez mal pendant la perfusion.** Ci-dessous une liste des symptômes typiques des réactions liées à la perfusion :

- Se sentir faible
- Fièvre
- Frissons
- Bouffées de chaleur
- Essoufflement

D'autres symptômes peuvent également apparaître (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »). Votre médecin peut envisager de ralentir ou d'interrompre la perfusion de Lartruvo pour prendre en charge ces symptômes.

Très fréquent (survenant chez plus de 1 personne sur 10) :

- nausées
- douleurs dans les muscles, les articulations ou les os (douleur musculo-squelettique)

- diminution du nombre de globules blancs (notamment les neutrophiles et les lymphocytes qui peuvent augmenter le risque d'infection)
- douleur ou lésions dans votre bouche ou votre gorge (mucite)
- vomissements
- diarrhées
- céphalées
- réactions liées à la perfusion

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lartruvo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler ni secouer le flacon.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Solution pour perfusion : après dilution et préparation, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C et jusqu'à 8 heures supplémentaires à température ambiante (inférieure à 25°C). Ne pas congeler ni secouer la solution pour perfusion. Ne pas administrer la solution si elle présente des particules ou une coloration anormale.

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Ne conservez pas de portion non utilisée de la solution pour perfusion pour la réutiliser. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lartruvo

- La substance active est l'olaratumab. Chaque millilitre de la solution à diluer pour perfusion contient 10 mg d'olaratumab.
Chaque flacon de 19 ml contient 190 mg d'olaratumab.
Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg d'olaratumab.
- Les autres composants sont le mannitol, la glycine, le monochlorhydrate de L-Histidine monohydraté, la L-Histidine, le chlorure de sodium (*voir la rubrique 2 « Lartruvo contient du sodium »*), le polysorbate 20 et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lartruvo et contenu de l'emballage extérieur

Lartruvo, solution à diluer pour perfusion (solution stérile à diluer) est un liquide limpide à légèrement opalescent et incolore à légèrement jaune, dans un flacon en verre doté d'un bouchon en élastomère.

Lartruvo est disponible en conditionnements de :

- 1 flacon de 19 ml
- 2 flacons de 19 ml
- 1 flacon de 50 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas.

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária 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

Hrvatska

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

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
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

România

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

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions de manipulation
Lartruvo 10 mg/ml
Solution à diluer pour perfusion
olaratumab

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique exclusivement. Vérifier l'absence de particules dans le flacon et de décoloration du contenu. La solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune avant la dilution. Si le flacon contient des particules ou si le contenu présente une coloration anormale, le flacon doit être jeté.

Les flacons contiennent 190 mg ou 500 mg sous forme de solution d'olaratumab de 10 mg/ml ; calculer la dose et le volume d'olaratumab nécessaires pour préparer la solution pour perfusion. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

En fonction du volume calculé d'olaratumab, prélever de façon aseptique le volume correspondant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) du récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse de 250 ml et transférer l'olaratumab dans le récipient pour obtenir un volume final de 250 ml dans le récipient. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER NI SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Transférer de façon aseptique le volume calculé d'olaratumab dans un récipient pour perfusion intraveineuse vide. Ajouter une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 ml. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER NI SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée et la ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) à la fin de la perfusion.

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution pour perfusion si elle contient des particules.

Jeter toute portion non utilisée d'olaratumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant olaratumab, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

En se basant sur des cas de réaction anaphylactique et de choc anaphylactique rapportés après commercialisation, ces effets indésirables doivent être spécifiquement mentionnés sous la catégorie « Réactions liées à la perfusion » dans la section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit. La fréquence des réactions anaphylactiques/chocs anaphylactiques est déjà calculée et est intégrée dans les grades 3-4 des réactions liés à la perfusion dans le tableau des effets indésirables dans la même section du Résumé des Caractéristiques du Produit. Le libellé actuel de la notice est considéré comme suffisant pour informer de ce risque.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à olaratumab, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant olaratumab demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Ce médicament n'est plus autorisé