

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lartruvo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 10 mg olaratumab.

Fiecare flacon de 19 ml conține 190 mg olaratumab.

Fiecare flacon de 50 ml conține 500 mg olaratumab.

Olaratumab este un anticorp monoclonal IgG1 uman produs în celule murine (NS0) prin tehnologia ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 19 ml conține aproximativ 22 mg (1 mmol) sodiu.

Fiecare flacon de 50 ml conține aproximativ 57 mg (2,5 mmol) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la ușor gălbuie, care nu conține particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lartruvo este indicat în combinație cu doxorubicină pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi în stadii avansate care nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie și care nu au fost tratați anterior cu doxorubicină (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu olaratumab trebuie inițiat și supravegheat de oncologi cu experiență. Pacienții trebuie supravegheați pe durata administrării perfuziei pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru reacții asociate administrării în perfuzie (RAP), în unități în care există echipament de resuscitare (vezi pct. 4.4) .

Doze

Doza recomandată de olaratumab este de 15 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția

toxicității intolerabile. Lartruvo este administrat în combinație cu doxorubicină pentru maxim 8 cicluri de tratament, urmate de administrarea Lartruvo în monoterapie la pacienții care nu prezintă progresia bolii. Doxorubicina se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament, după perfuzia cu Lartruvo.

Premedicație

Tuturor pacienților li se va administra intravenos premedicație cu un antagonist H1 (de exemplu difenhidramină) și dexametazonă (sau medicamente echivalente) cu 30–60 de minute înainte de administrarea olaratumab în zilele 1 și 8 ale ciclului 1 de tratament. Cu ocazia ciclurilor ulterioare de tratament, premedicația cu un antagonist H1 (de exemplu difenhidramină) trebuie să se administreze intravenos cu 30–60 de minute înainte de fiecare doză de olaratumab.

În cazul pacienților care prezintă (RAP de Grad 1 sau 2, se va întrerupe perfuzia și se va administra, după caz, paracetamol, antagonist H1 și dexametazonă (sau medicamente echivalente). Cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare, se va administra premedicație cu următoarele (sau medicamente echivalente) clorhidrat de difenhidramină (intravenos), paracetamol și dexametazonă.

În cazul în care nu este posibilă administrarea intravenoasă a unui antagonist H1, se va administra premedicație alternativă echivalentă (de exemplu clorhidrat de difenhidramină administrat oral cu minim 90 de minute înainte de administrarea perfuziei).

Ajustarea dozei de olaratumab

Pentru recomandări de ajustare a dozelor de doxorubicină, citiți instrucțiunile de prescriere a doxorubicinei.

Reacții asociate administrării în perfuzie (RAP):

Recomandările pentru conduita în cazul apariției RAP ca urmare a administrării olaratumab sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1 – Conduita în cazul apariției reacțiilor asociate administrării în perfuzie (RAP)

Gradul toxicității^a	Recomandări privind conduita (indiferent de momentul în care survine evenimentul)
Grad 1-2	• Se întrerupe perfuzia • Se administrează după caz paracetamol, antagonist H1 și dexametazonă (vezi paragraful privind premedicația) • După dispariția reacției, se reia perfuzia cu o viteză scăzută la jumătate (50%).^b • Se monitorizează pacientul pentru a depista agravarea evenimentului. • Pentru conduita în cazul perfuziilor ulterioare, vezi paragraful privind premedicația.
Grad 3-4	• Se oprește imediat și permanent tratamentul cu olaratumab (vezi pct. 4.4).

^a Grad conform criteriilor NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer), Versiunea 4.03

^b În cazul în care se scade viteza de administrare a perfuziei din cauza apariției unei reacții asociate administrării în perfuzie de grad 1 sau 2, se recomandă ca această viteză să fie utilizată pentru administrarea tuturor perfuziilor ulterioare. Durata administrării perfuziei nu trebuie să depășească 2 ore.

Alte tipuri de toxicitate, diferite de cea hematologică

În cazul toxicităților severe de Grad ≥ 3 diferite de cea hematologică despre care se consideră că sunt asociate olaratumab, doza de olaratumab trebuie întreruptă până se atinge o toxicitate $\leq$ Grad 1 sau revine la nivelul atins în timpul pretratamentului. Pentru administrările perfuziilor ulterioare, doza

trebuie scăzută la 12 mg/kg dacă toxicitatea atinge niveluri severe de Grad 3 și la 10mg/kg în cazul toxicității Grad 4. Dacă totuși apare toxicitate Grad 3 și după scăderea dozei, atunci doza va fi scăzută la 10 mg/kg. În cazul recurenței toxicității de Grad 4, se va întrerupe permanent tratamentul cu olaratumab.

Neutropenie

În cazul în care survin neutropenie febrilă/infecții sau neutropenie de grad 4 care durează mai mult de 1 săptămână, administrarea de olaratumab trebuie întreruptă temporar până la atingerea unui număr absolut de neutrofile de $\geq 1000/\mu\text{l}$, urmând ca doza de olaratumab să fie reluată la un nivel scăzut la 12 mg/kg. În cazul în care neutropenia febrilă/infecțiile sau neutropenia de Grad 4 care durează mai mult de 1 săptămână reapar cu toate că doza a fost scăzută, se va scădea doza la 10mg/kg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (> 65 de ani)

Datele privind pacienții foarte înaintați în vârstă (> 75 ani) sunt foarte limitate (vezi pct. 4.8 și 5.1).

În afara recomandărilor generale, nu sunt necesare alte scăderi ale dozei.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii cu olaratumab dedicate pacienților cu insuficiență renală. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele privind tratamentul cu olaratumab la pacienții cu insuficiență renală severă (valori calculate ale clearance-ului creatininei $< 30 \text{ ml/min}$) (vezi pct. 5.2) sunt inexistente. Nu există recomandări privind scăderea dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii cu olaratumab dedicate pacienților cu insuficiență hepatică. PopPK sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele privind tratamentul cu olaratumab la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt foarte limitate. Datele privind tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2) sunt inexistente.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea olaratumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

După diluarea cu soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), olaratumab se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de aproximativ 60 de minute. Pentru a permite administrarea unor volume crescute care ar putea fi necesare la pacienții care trebuie să utilizeze doze mai mari, durata perfuziei trebuie crescută, pentru a nu se depăși viteza maximă de 25 mg/minut.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții asociate administrării în perfuzie

În studiile clinice efectuate cu olaratumab au fost raportate reacții asociate administrării în perfuzie (RAP), inclusiv reacții anafilactice. Majoritatea acestora au survenit în timpul administrării sau după prima perfuzie cu olaratumab. Simptomele RAP au inclus eritem facial, dispnee, bronhospasm sau

febră/frisoane, iar în unele cazuri hipotensiune arterială severă, șoc anafilactic sau stop cardiac letal. RAP severe cum ar fi cele anafilactice pot surveni în pofida utilizării premedicației. Pacienții trebuie supravegheați pe durata administrării perfuziei pentru depistarea semnelor și simptomelor RAP în unități în care există dispozitive de resuscitare. Pentru intervențiile necesare și ajustarea dozelor la pacienții care prezintă RAP de grad 1 sau 2 în timpul perfuziei, vezi pct. 4.2. La pacienții care au prezentat în trecut RAP de Grad 1 sau 2, se recomandă utilizarea premedicației cu clorhidrat de difenhidramină (administrată intravenos), paracetamol și dexametazonă. Tratamentul cu olaratumab trebuie întrerupt imediat și permanent la pacienții care prezintă RAP de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Neutropenie

Pacienții cărora li se administrează olaratumab și doxorubicină prezintă risc de neutropenia (vezi pct. 4.8). Numărul neutrofilelor trebuie verificat înaintea administrării olaratumab în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu. Numărul neutrofilelor trebuie monitorizat pe durata tratamentului cu olaratumab și doxorubicină și trebuie oferit tratament suportiv, cum ar fi antibiotice sau G-CSF, conform ghidurilor locale. Pentru ajustarea dozelor datorita neutropeniei consultați secțiunea 4.2.

Hemoragii

Pacienții cărora li se administrează olaratumab și doxorubicină prezintă risc de hemoragie (vezi pct. 4.8). Numărul trombocitelor trebuie verificat înaintea administrării olaratumab în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu. Parametrii coagulării ar trebui monitorizați la pacienții cu predispoziție la sângerare, precum cei care folosesc anticoagulante. Într-un studiu cu olaratumab în combinație cu doxorubicină lipozomală, s-a raportat un caz de hemoragie craniană letală la un pacient care suferit o cădere accidentală în timpul tratamentului.

Pacienți tratați anterior cu antracicline

Riscul toxicității cardiace crește cu creșterea acumulării dozelor de antracicline, inclusiv doxorubicina. Nu există date cu privire la utilizarea combinației olaratumab și doxorubicină la pacienții tratați anterior cu antracicline, inclusiv cei tratați anterior cu doxorubicină (vezi pct. 4.1).

Dietă cu restricție de sodiu

Fiecare flacon de 19 ml conține 22 mg sodiu și fiecare flacon de 50 ml din acest medicament conține 57 mg sodiu. Acest aspect trebuie avut în vedere la pacienții cu dietă cu restricție de sodiu.

Toxicitate cardiacă

Doxorubicina poate provoca toxicitate cardiacă. Riscul de toxicitate crește cu creșterea dozelor cumulative și este mai mare la persoanele cu antecedente de cardiomiopatie, iradiere mediastinală sau boala cardiacă preexistentă. Pentru a reduce la minim potențialul de apariție a toxicității cardiace asociate doxorubicinei, trebuie luată în considerare și planificată, la toți pacienții înaintea începerii și pe parcursul tratamentului, utilizarea măsurilor adecvate cardio-protective (determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng [FEVS], atât prin metoda ecografică cât și MUGA (multi gate acquisition), monitorizare ECG și/sau utilizarea medicației cardioprotectoare).

Pentru recomandări cu privire la monitorizarea cardiacă în timpul tratamentului cu doxorubicină, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

În studiul de fază 2, pacienții din ambele brațe de tratament cărora li s-a administrat anterior 5 sau mai multe cicluri de doxorubicina, li s-a administrat dexrazoxan înaintea fiecărei doze de doxorubicină, începând cu ciclul 5, în vederea reducerii la minim a potențialului de apariție a toxicității cardiace asociate doxorubicinei (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Insuficiență hepatică

Deoarece doxorubicina este metabolizată rapid și eliminată predominant prin sistemul biliar, toxicitatea doxorubicinei crește în rândul pacienților cu afectare hepatică. Pentru informații cu privire la monitorizarea funcției hepatice și modul de ajustare a dozelor la pacienții cu afectarea funcției hepatice aflați sub tratament cu doxorubicină, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Olaratumab este un anticorp monoclonal uman. Într-un studiu dedicat interacțiunilor medicamentoase (DDI- drug-drug interactions), nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între olaratumab și doxorubicină, la pacienți.

Nu s-au efectuat alte studii DDI privind interacțiunile dintre olaratumab și alte medicamente utilizate în mod frecvent la pacienții cu neoplazii, inclusiv cei cu sarcom de țesuturi moi (de exemplu antiemetice, analgezice, antidiareice, contraceptive orale, etc).

Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de către alte enzime ce metabolizează alte medicamente, inhibarea sau inducția acestor enzime prin administrarea concomitentă de alte medicamente nu ar trebui să influențeze farmacocinetica olaratumab. De asemenea, nu se anticipează că olaratumab ar influența farmacocinetica altor medicamente administrate concomitent.

Administrarea de vaccinuri vii sau vii-atenuate la pacienții imunocompromiși în urma medicamentelor chimioterapice, inclusiv doxorubicină poate determina infecții grave sau letale. Ar trebui evitată administrarea vaccinurilor vii la pacienții aflați sub tratament cu olaratumab în combinație cu doxorubicină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la pacientele de sex feminin

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu olaratumab și trebuie informate cu privire la riscul potențial pentru sarcină și făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să folosească metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de olaratumab.

Sarcină

Datele provenite din utilizarea olaratumab la gravide sunt inexistente sau limitate. Un studiu ce a evaluat toxicitatea asupra funcției reproductive și asupra dezvoltării fetale, efectuat cu un anticorp PDGFR α anti-murin la șoareci, a avut ca rezultat apariția malformațiilor și a alterărilor scheletale (vezi pct. 5.3). Având în vedere mecanismul de acțiune (vezi pct. 5.1), olaratumab are potențialul de a provoca efecte dăunătoare fetale. Olaratumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția situațiilor în care beneficiul potențial justifică riscul potențial asupra fătului.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă olaratumab se excretă în laptele uman. IgG se excretă în laptele uman, prin urmare alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu olaratumab și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.

Fertilitate

Datele privind efectul olaratumab asupra fertilității la om sunt inexistente.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Olaratumab ar putea avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Datorită oboselii care apare frecvent, pacienții sunt sfătuiți să conducă vehicule sau să folosească utilaje cu precauție.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pacienți tratați cu olaratumab în studiu de Fază 2

În brațul tratat cu olaratumab plus doxorubicină cele mai severe reacții adverse (de Grad ≥ 3) observate au fost neutropenia (54,7%) și durerea musculo-scheletală (7,8%).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, durerea musculo-scheletală, neutropenia și mucozita.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate întreruperii permanente a tratamentului au survenit la 3 (4,7%) pacienți, dintre care, cele mai frecvente () fiind reacțiile asociate administrării în perfuzie (3,1%) și mucozita (1,6%).

Toxicități cunoscute raportate pentru doxorubicină, observate în timpul administrării combinației de olaratumab și doxorubicină includ oboseală, anemie, trombocitopenie și alopecie. Vă rugăm consultați RCP doxorubicină pentru descrierea completă a efectelor adverse asociate tratamentului cu doxorubicină.

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

RA asociate tratamentului raportate la pacienții cu sarcom de țesuturi moi tratați cu olaratumab în combinație cu doxorubicină în studiul de Fază 2 sunt enumerate mai jos în Tabelul 2, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvență și de gradul de severitate. Pentru categoriile de frecvență a fost utilizată următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

În fiecare categorie de frecvență, RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 2: Reacții adverse apărute la pacienții tratați cu olaratumab și doxorubicină pentru sarcom de țesuturi moi în timpul etapei de fază 2 a studiului de fază 1b/2

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă ^a	Frecvență	Frecvență toxicitate Grad 3/4
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Limfopenie	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	Nu au fost raportate
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	Frecvente
	Mucozită	Foarte frecvente	Frecvente
	Greață	Foarte frecvente	Frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente	Nu au fost raportate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletală ^b	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții asociate administrării în perfuzie ^c	Foarte frecvente	Frecvente

^a Vezi criteriile NCI CTCAE (Versiunea 4.03) pentru fiecare grad de toxicitate

^b Durerea musculo-scheletală include artralgie, dorsalgie, durere osoasă, durere în flancuri, durere inghinală, durere toracică de natură musculo-scheletală, durere musculo-scheletală, mialgie, spasm muscular, durere cervicală și durere la nivelul membrelor

^c Reacții asociate administrării în perfuzie, inclusiv reacții adverse anafilactice/șoc anafilactic.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții asociate administrării în perfuzie (RAP)

RAP au fost raportate la 12,5% dintre pacienți și s-au manifestat în principal ca frisoane, febră sau dispnee. RAP severe, inclusiv un caz letal (vezi pct. 4.4) au fost raportate la 3,1% dintre pacienți și s-au manifestat în principal ca dispnee, pierderea cunoștinței și hipotensiune arterială. Toate RAP severe au survenit în timpul sau imediat după prima perfuzie cu olaratumab.

Neutropenie

În studiul de Fază 2, incidența neutropeniei a fost de 59,4% (de toate Gradele) și de 54,7% (Grad 3) în brațul olaratumab plus doxorubicină și de 38,5% (de toate Gradele) și de 33,8% (Grad 3) în brațul la care s-a administrat doar doxorubicină. Frecvența neutropeniei febrile a fost 12,5% în brațul olaratumab plus doxorubicină și 13,8% în brațul tratat cu doxorubicină în monoterapie. Pentru recomandări privind ajustarea dozelor, consultați pct. 4.2.

Durere musculo-scheletală

În studiul de Fază 2 incidența durerii musculo-scheletice a fost de 64,1 % (de toate Gradele) și de 7,8 % (Grad 3) în brațul olaratumab plus doxorubicină și de 24,6 % (de toate Gradele) și de 1,5 % (Grad 3) în brațul în care s-a administrat doar doxorubicină. La majoritatea pacienților durerea a fost datorată metastazelor sau neoplaziei sau condițiilor patologice preexistente sau concomitente. Majoritatea acestor evenimente au avut loc pe parcursul primelor 4 cicluri de tratament. Durerea poate persista de la câteva zile și până la 200 de zile. La unii pacienți durerea a fost recurentă. Durerea nu s-a înrăutățit în timp sau odată cu recurența.

Toxicitate cardiacă

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește toxicitatea cardiacă asociată doxorubicinei între cele două brațe de tratament ale studiului. Rata de aritmii cardiace a fost similară în ambele brațe de tratament (15,6% în brațul de tratament investigațional și

15,4% în cel de tratament control). Rata de disfuncție cardiacă survenită sub tratament a fost comparabilă între cele două brațe de tratament (7,8% în brațul de tratament investigational și 6,2% în cel de tratament control).

Evenimente hemoragice

În studiul de fază 2, frecvența evenimentelor hemoragice considerate a fi datorate oricărui medicament administrat în studiu a fost 3,1% în ambele brațe. Toate aceste evenimente au fost de Grad 1/2 și au fost afectate de factori multipli. Trei evenimente de Grad ≥ 3 , inclusive unul letal, au fost raportate pe durata programului de studiu clinic al olaratumab. (vezi pct 4.4) .

Toxicitatea la pacienții vârstnici

A existat o incidență mai mare a evenimentelor adverse de Grad ≥ 3 care au dus la întreruperea tratamentului și la o frecvență mai mare a toxicităților hematologice în rândul pacienților vârstnici comparativ cu populația generală studiată (vezi pct. 4.2). Ratele de întrerupere a tratamentului au fost comparabile între brațele de tratament indiferent de categoria de vârstă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu Lartruvo provenită din studiile clinice efectuate la om este inexistentă. Lartruvo a fost administrat într-un studiu de fază 1 în doze de până la 20 mg/kg în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile fără a se atinge doza maximă tolerată. În cazul supradozajului, se va utiliza terapia suportivă. Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu Lartruvo.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC27

Mecanism de acțiune

Olaratumab este un antagonist al receptorului α pentru factorul de creștere derivat din trombocite (PDGFR- α), exprimat pe celule tumorale și stromale. Olaratumab este un anticorp monoclonal recombinant, complet uman, de tip imunoglobulină G subclasa 1 (IgG1), cu acțiune țintită care se leagă în mod specific de PDGFR- α , blocând legarea PDGF AA, -BB și -CC și activarea receptorilor. În consecință, *in vitro*, olaratumab inhibă semnalizarea pe calea PDGFR- α la nivelul celulelor tumorale și stromale. În plus, s-a demonstrat că, *in vivo*, olaratumab perturbă calea receptorului PDGFR- α în celulele tumorale și inhibă creșterea tumorală.

Imunogenitate

Asemenea tuturor proteinelor cu rol terapeutic, există potențialul de apariție a imunogenității.

Per ansamblu, în probele prelevate în cadrul studiilor clinice, s-a depistat o incidență scăzută a anticorpilor anti-medicament apăruiți sub tratament și a anticorpilor neutralizanți.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța olaratumab au fost evaluate într-un studiu de fază 1b/2, multicentric, efectuat la pacienți netratați anterior cu antracicline cu sarcom de țesuturi moi în stadii avansate confirmat histologic sau citologic care nu putea fi tratat prin intervenție chirurgicală sau radioterapie cu intenție curativă. Nu au fost înrolați pacienți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) sau sarcom Kaposi. Etapa de fază 2 a studiului a fost un studiu deschis, randomizat, efectuat cu olaratumab și doxorubicină comparativ cu doxorubicină în monoterapie. A fost randomizat un număr total de 133 de pacienți, dintre care la 129 li s-a administrat cel puțin o doză din tratamentul de studiu (64 în brațul de tratament cu olaratumab și doxorubicină și 65 în cel de tratament cu doxorubicină). A fost necesar ca pacienții să prezinte sarcom de țesuturi moi în stadii avansate confirmat histologic sau citologic și scor de performanță ECOG între 0 și 2. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PDGFR- α (prezentă sau absentă), numărul de linii anterioare de tratament (0 și ≥ 1), tipul histologic (leiomiiosarcom, sarcom sinovial și alte tipuri) și scorul de performanță ECOG (0 sau 1 și 2).

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a utiliza olaratumab (15 mg/kg) în ziua 1 și ziua 8 în combinație cu doxorubicină (75 mg/m²) în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu durată de 21 de zile pentru un număr de până la 8 cicluri de tratament sau doxorubicină (75 mg/m²) în monoterapie în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu durată de 21 de zile, tot pentru un număr de până la 8 cicluri de tratament. Olaratumab și doxorubicina au fost administrate în perfuzie intravenoasă. Pentru a reduce riscul de toxicitate cardiacă asociată doxorubicinei, cu ocazia ciclurilor 5 - 8 de tratament, în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament, s-a putut administra, în ambele brațe de tratament, la decizia investigatorului, dexrazoxan (doza fiind calculată pe baza unui raport de 10:1 raportat la doza administrată de doxorubicină). Toți pacienții cărora li s-a administrat anterior mai mult de 4 cicluri de doxorubicină li s-a administrat dexrazoxan. Pacienții din brațul de tratament cu olaratumab și doxorubicină au putut continua tratamentul cu olaratumab în monoterapie până când a survenit progresia bolii, toxicitatea intolerabilă sau orice altă cauză de întrerupere a tratamentului.

În etapa de fază 2 a studiului clinic, datele demografice și caracteristicile inițiale au fost aproape similare între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 58 de ani, 42 de pacienți având vârsta ≥ 65 ani. O proporție de 86,4% dintre pacienți aparțineau rasei albe. În acest studiu au existat mai mult de 25 de subtipuri diferite de sarcom de țesuturi moi, cele mai frecvente fiind leiomiiosarcomul (38,4%), sarcomul pleiomorf nediferențiat (18,1%) și liposarcomul (17,3%). Pacienților li s-a administrat 0-4 linii anterioare de terapie pentru tratamentul bolii în stadiu avansat, însă nu și cel cu antracicline. Numărul de pacienți cărora li s-a administrat anterior tratament sistemic după încheierea studiului a fost similar între brațele de tratament. Zece pacienți în brațul de terapie olaratumab plus doxorubicină și la 5 pacienți în brațul tratat cu doxorubicină li s-a administrat numai radioterapie post-studiu. La 2 pacienți din brațul olaratumab plus doxorubicină și niciunui din brațul tratat cu doxorubicină li s-a administrat radioterapie, respectiv au fost operați post-studiu.

Doza cumulativă mediană de doxorubicină a fost de 487,6 mg/m² în brațul de tratament cu olaratumab și doxorubicină și de 299,6 mg/m² în cel de tratament cu doxorubicină în monoterapie. Principalul criteriu final de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluat de investigator. Principalele criterii finale secundare de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea generală (SG) și rata de răspuns obiectiv (RRO) (vezi tabelul 2). Studiul și-a atins criteriul final principal (SFP). SFP, conform unei analize post-hoc în care nu a fost cunoscută alocarea la tratament, a fost 8,2 luni față de 4,4 luni; RR (risc relativ) 0,670; $p=0,1208$. Creșterea semnificativă statistic a SG a fost observată în brațul de tratament cu olaratumab și doxorubicină comparativ cu cel în care s-a utilizat doxorubicină în monoterapie în populația generală. Analiza principală a fost efectuată în următoarele două subgrupuri: LMS și non-LMS (alte subtipuri). Analiza pe subgrupuri a SG este expusă în figura 2. Diferența în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv [răspuns complet (RC) + răspuns parțial (RP)], conform evaluării investigatorilor nu a fost statistic semnificativă (18,2% vs 11,9%, la pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu olaratumab și doxorubicină, respectiv pacienții randomizați pentru a utiliza doxorubicină în monoterapie)

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 3 și figurile 1 și 2.

Tabelul 3. Rezumatul datelor privind supraviețuirea – populația cu intenție de tratament (populația ITT)

	Lartruvo și doxorubicină (n = 66)	Doxorubicină în monoterapie (n = 67)
Supraviețuirea fără progresia bolii, luni*		
Mediana (ÎÎ 95%)	6,6 (4,1, 8,3)	4,1 (2,8, 5,4)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,672 (0,442, 1,021)	
Valoarea p	0,0615**	
Supraviețuirea generală, luni		
Mediana (ÎÎ 95%)	26,5 (20,9, 31,7)	14,7 (9,2, 17,1)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,463 (0,301, 0,710)	
Valoarea p	0.0003	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere

* În funcție de evaluarea investigatorului

**A fost semnificativ statistic definit în protocolul etapei de fază 2 de 0,19

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală corespunzătoare brațului de tratament cu Lartruvo și doxorubicină comparativ cu cel cu doxorubicină în monoterapie

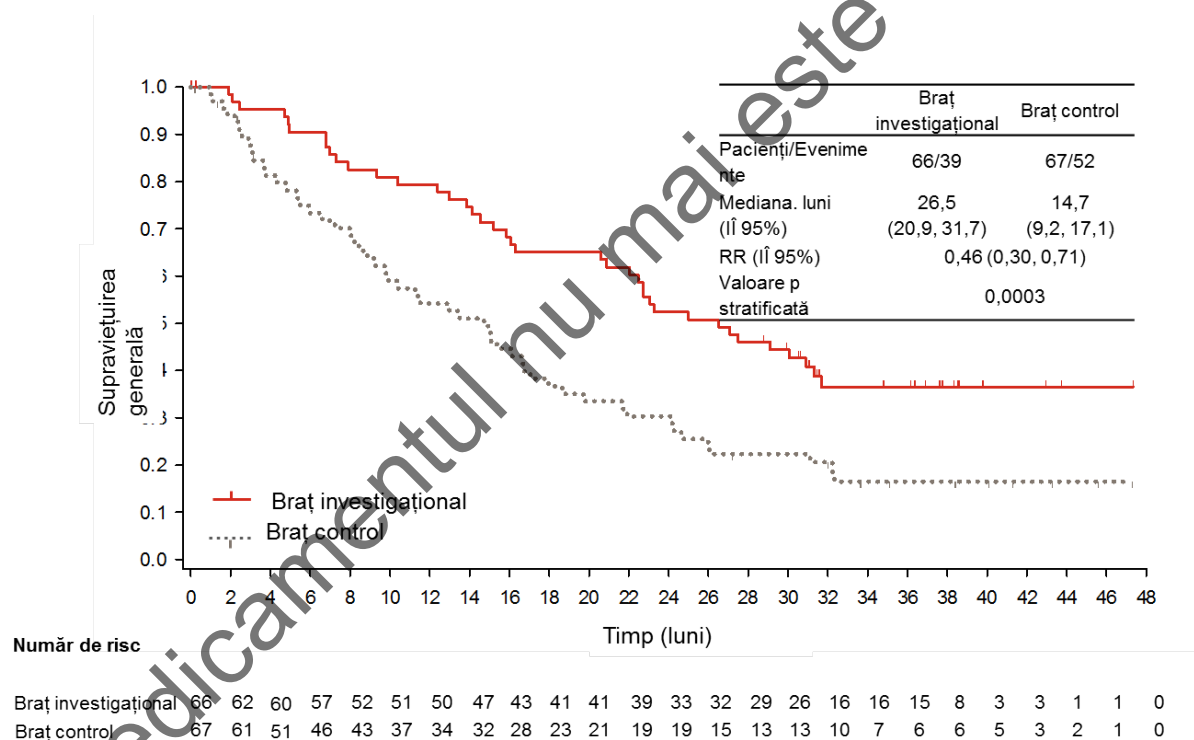
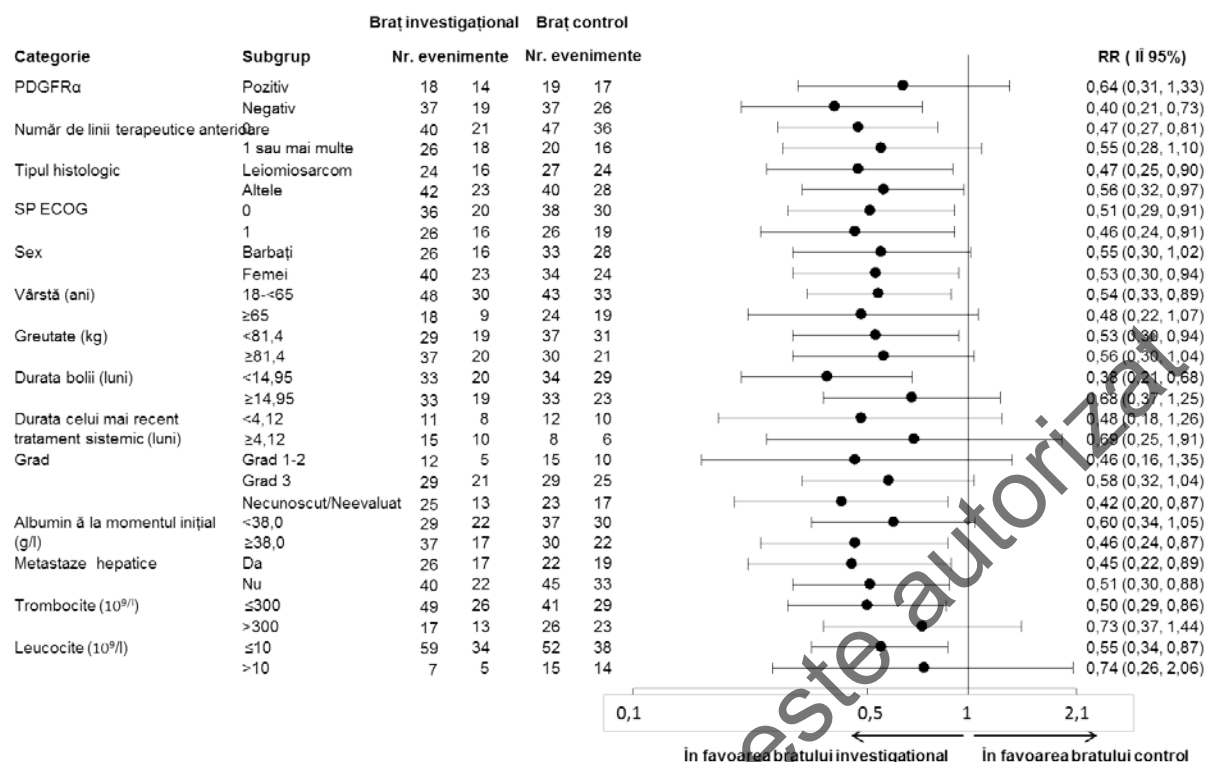


Figura 2. Reprezentare grafică pentru analiza de subgrup a supraviețuirii generale (populația cu intenție de tratament)



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu olaratumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în sarcomul de țesuturi moi (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Olaratumab se administrează numai în perfuzie intravenoasă.

Distributie

Valoarea medie (CV%) a volumului de distribuție a olaratumab la starea de echilibru (Vss) pe baza modelului de farmacocinetică populațională (FCpop) a fost de 7,7 litri (16%).

Eliminare

Valoarea medie (CV%) a clearance-ului olaratumab a fost de 0,56 l/zi (33%) pe baza modelului FCPop. Aceasta corespunde unui timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 11 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sexul și rasa nu au avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra profilului farmacocinetic al olaratumab conform analizei FCpop. A existat o corelație pozitivă între greutatea corporală și clearance și volumul de distribuție.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate pentru a evalua efectul insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al olaratumab. Pe baza analizei FCpop, nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește clearance-ul olaratumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară (valoare calculată a clearance-ului creatininei [CLcr] 60-89 ml/min, n = 43) sau moderată (CLcr 30-59 ml/min, n = 15) comparativ cu cei cu funcție renală normală (CLcr $\geq$ 90 ml/min, n = 85). Nu au existat date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr 15-29 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii dedicate pentru a evalua efectul insuficienței hepatice asupra profilului farmacocinetic al olaratumab. Pe baza analizei FCpop, nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește clearance-ul olaratumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valori ale bilirubinei totale care nu depășește limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valori ale AST $>$ LSVN sau bilirubină totală $>$ 1,0-1,5 x LSVN și orice valori ale AST, n = 16) sau moderată (valori ale bilirubinei totale $>$ 1,5-3,0 x LSVN, n = 1) comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (valori ale bilirubinei totale și AST $\leq$ LSVN, n = 126). Nu au existat date provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valori ale bilirubinei totale $>$ 3,0 x LSVN și orice valori ale AST).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate efectuate la maimuțe.

Nu s-au efectuat studii la animale pentru a investiga tratamentul cu olaratumab din punct de vedere al potențialului de carcinogenitate, genotoxicitate sau de afectare a fertilității. Administrarea de anticorp surogat anti-murin PDGFR- α la femele de șoarece gestante în doze de 50 și 150 mg/kg în timpul organogenezei a determinat creșterea incidenței malformațiilor (dezvoltare palpebrală anormală) și modificări la nivelul scheletului (sediul suplimentar de osificare frontală/parietală). Efectele asupra fetoșilor la șoarecii cărora li s-a administrat anterior anticorpul surogat au survenit la expuneri mai mici decât expunerea corespunzătoare ASC obținută prin doza maximă recomandată la om de 15 mg/kg olaratumab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Glicină (E640)
Clorură de sodiu
L-histidină monohidrat de monohidroclorid
L-histidină
Polisorbat 20 (E432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie administrat sau amestecat cu soluții care conțin dextroză.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

2 ani.

După diluare

Acest medicament nu conține conservanți. Având în vedere condițiile microbiologice impuse soluția pregătită pentru administrare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, soluția pentru administrare ar trebui păstrată la frigider până la 24 de ore la temperaturi între 2°C și 8°C și pentru un interval suplimentar de maxim 8 ore la temperatura camerei (maxim 25°C), în condițiile în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate. Timpii de păstrare includ durata administrării perfuziei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2° C - 8° C).

A nu se congela.

A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție de 19 ml în flacon (sticlă de tip I) cu un dop elastomeric din clorobutil, capsă de aluminiu și capac din polipropilenă.

Soluție de 50 ml în flacon (sticlă de tip I) cu un dop elastomeric din clorobutil, capsă de aluminiu și capac din polipropilenă.

Cutie cu 1 flacon de 19ml.

Cutie cu 2 flacoane de 19ml.

Cutie cu 1 flacon de 50ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția pentru administrarea în perfuzie ar trebui pregătită folosind tehnica aseptică pentru a asigura că este sterilă.

Fiecare flacon este destinat pentru o singură utilizare. A nu se agita flaconul. Înainte de administrare, conținutul flacoanelor trebuie inspectat vizual pentru a depista prezența particulelor și modificările de culoare (concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie să fie o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la ușor gălbuie, care nu conține particule vizibile). Dacă se identifică prezența particulelor sau modificări de culoare, flaconul trebuie aruncat. Doza și volumul de olaratumab necesar pentru pregătirea soluției perfuzabile ar trebui calculate. Flacoanele conțin 190mg sau 500 mg sub formă de soluție de 10 mg/ml de olaratumab. Ca solvent se va utiliza numai soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

În cazul în care se utilizează recipiente preumplute pentru perfuzie intravenoasă

Pe baza volumului calculat de olaratumab, volumul corespunzător de soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) ar trebui extras din recipientul preumplut pentru administrare intravenoasă de 250 ml. Volumul calculat de olaratumab ar trebui transferat aseptically în recipientul pentru perfuzie intravenoasă. Volumul final total din recipient trebuie să fie de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea. A NU SE CONGELA SAU AGITA soluția perfuzabilă.

În cazul în care se utilizează recipiente goale pentru perfuzie intravenoasă

Volumul calculat de olaratumab ar trebui transferat aseptically într-un recipient gol pentru perfuzie intravenoasă. O cantitate suficientă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile

ar trebui adăugată pentru a ajunge la volumul total de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea. A NU SE CONGELA SAU AGITA soluția perfuzabilă.

Administrarea cu ajutorul unei pompe de infuzie. Se va utiliza o linie distinctă de perfuzie intravenoasă, iar linia trebuie spălată cu soluție sterilă de clorură de sodiu 9mg/ml (0,9%) după încheierea perfuziei.

Orice cantitate neutilizată de olaratumab rămasă în flacon ar trebui aruncată, deoarece nu conține conservați cu rol antimicrobian.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/16/1143/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Noiembrie 2016
Data ultimei reînnoiri: 21 Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
STATELE UNITE ALE AMERICII

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minim a riscului).

• **Măsuri suplimentare de reducere la minim a riscului**

Nu este cazul.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma în continuare eficacitatea și siguranța olaratumab în tratamentul pacienților cu sarcom de țesuturi moi în stadii avansate, DAPP va depune raportul studiului clinic de fază II JGDJ care compară doxorubicina plus olaratumab cu doxorubicina în tratamentul pacienților cu STM(inclusiv datele biomarkerilor de explorare)	31 Ianuarie 2020

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – flacon 50ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lartruvo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
olaratumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține 10 mg olaratumab.
Un flacon de 50 ml conține 500 mg olaratumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, glicină, clorură de sodiu, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

500 mg/50 mL
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1143/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – flacon 19ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lartruvo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
olaratumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține 10 mg olaratumab.
Un flacon de 19 ml conține 190 mg olaratumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, glicină, clorură de sodiu, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

190 mg/19 mL

1 flacon

2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1143/002 – 1 flacon de 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 flacoane de 19 ml.

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI – flacon 50ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lartruvo 10 mg/ml concentrate steril
olaratumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține 10 mg de olaratumab.
Un flacon de 50 mL conține 500 mg olaratumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, glicină, clorură de sodiu, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

500 mg/50 mL
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/16/1143/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI – flacon 19ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lartruvo 10 mg/ml concentrate steril
olaratumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține 10 mg de olaratumab.
Un flacon de 19 mL conține 190 mg olaratumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, glicină, clorură de sodiu, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

190 mg/19 mL
1 flacon
2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZARE SAU MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/16/1143/002 – 1 flacon de 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 flacoane de 19 ml.

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Lartruvo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă olaratumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lartruvo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Lartruvo
3. Cum vi se administrează Lartruvo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lartruvo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lartruvo și pentru ce se utilizează

Lartruvo conține substanța activă olaratumab, care aparține unui grup de medicamente denumite anticorpi monoclonali.

Olaratumab recunoaște și se leagă în manieră specifică de o proteină cunoscută ca receptor- α pentru factorul de creștere derivat din trombocite (prescurtat PDGFR- α). PDGFR- α se găsește în cantitate mare în anumite celule canceroase pe care le stimulează să crească și să se înmulțească. Atunci când olaratumab se atașează de PDGFR- α poate inhiba creșterea și înmulțirea celulară și astfel poate inhiba creșterea și supraviețuirea celulelor canceroase.

Lartruvo este utilizat în combinație cu un alt medicament destinat pentru tratamentul cancerului denumit doxorubicină pentru a trata pacienții adulți cu sarcom de țesuturi moi în stadii avansate, care nu au fost tratați anterior cu doxorubicină. Sarcomul de țesuturi moi este o tumoră malignă care apare la nivelul țesuturilor moi, cum ar fi mușchi, țesutul gras, cartilaje și vase de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Lartruvo

Nu trebuie să vi se administreze Lartruvo

- dacă sunteți alergic la olaratumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Ar trebui să anunțați medicul dacă:

- Utilizați orice tratament pentru o boală de inimă sau de ficat

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă oricare dintre următoarele vi se aplică (sau dacă nu sunteți sigur):

– **Reacție asociată administrării în perfuzie**

În timpul tratamentului cu Lartruvo, pot apărea reacții asociate administrării în perfuzie. Astfel de reacții ar putea fi de natură alergică. Simptomele pot include: dureri de spate, dureri în piept și/sau constricție toracică, frisoane, febră, înroșirea feței, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare. În cazuri severe, poate apărea o scădere importantă a tensiunii arteriale, senzație de leșin, senzația de lipsă de aer cauzată de îngustarea căilor aeriene, ce ar putea pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră vă va administra alte medicamente înainte de tratamentul cu Lartruvo pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor asociate administrării în perfuzie. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica dacă au apărut reacții adverse pe durata administrării perfuziei și după încheierea acesteia. Dacă manifestați o reacție severă asociată administrării în perfuzie, medicul dumneavoastră ar putea recomanda scăderea dozei de Lartruvo sau oprirea permanentă a tratamentului cu Lartruvo. Vezi punctul 4 pentru detalii suplimentare cu privire la reacțiile adverse asociate administrării în perfuzie care ar putea apărea pe durata administrării perfuziei și după încheierea acesteia.

– **Sângerare**

Lartruvo și doxorubicina pot scădea numărul de plachete sanguine. Plachetele sanguine ajută la coagularea sângelui și un număr mic de plachete sanguine poate crește riscul de sângerare. Dacă prezentați sângerări importante, simptomele pot include de asemenea oboseală extremă, slăbiciune, amețeli sau schimbarea aspectului scaunelor. Medicul dumneavoastră va verifica numărul plachete sanguine înainte de tratamentul cu Lartruvo.

– **Scăderea numărului de globule albe**

Lartruvo și doxorubicina pot scădea numărul de globule albe (inclusiv neutrofile). Globulele albe sunt importante în lupta împotriva infecțiilor. Un număr mic de globule albe pot crește riscul unei infecții. Medicul dumneavoastră va verifica numărul globulelor albe înainte de administrarea Lartruvo.

Copii și adolescenți

Lartruvo nu trebuie administrat pacienților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există informații cu privire la modul în care acționează la această categorie de vârstă.

Lartruvo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Înainte de începerea tratamentului trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Evitați să rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Lartruvo, deoarece acest medicament ar putea provoca efecte dăunătoare copilului nenăscut. Discutați cu medicul dumneavoastră care este cea mai bună metodă de contracepție pentru dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă olaratumab trece în laptele matern sau dacă există vreun risc pentru sugarul alăptat. **Întrebați-l pe medicul dumneavoastră** dacă puteți alăpta în timpul sau după tratamentul cu Lartruvo.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Lartruvo vă va afecta capacitatea de a conduce. Dacă manifestați orice simptome care vă afectează capacitatea de a vă concentra și de reacție, cum ar fi oboseală, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până când efectul nu dispare complet.

Lartruvo conține sodiu

Acest medicament conține 22 mg de sodiu în fiecare flacon de 19 ml și 57 mg sodiu în fiecare flacon de 50ml. Acest aspect trebuie avut în vedere dacă urmați o dietă cu un conținut scăzut de sodiu.

3. Cum vi se administrează Lartruvo

Tratamentul dumneavoastră cu Lartruvo va fi supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor pentru tratamentul cancerului.

Medicație anterioară

Veți utiliza medicamente care au scopul de a reduce riscul de apariție a reacțiilor asociate administrării în perfuzie înainte de a vi se administra Lartruvo.

Doză și administrare

Doza recomandată de Lartruvo este de 15 mg pe kilogram de greutate corporală în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de tratament cu durată de 3 săptămâni. În primele 8 cicluri de tratament, medicamentul Lartruvo este administrat în asociere cu medicamentul doxorubicină, apoi este administrat singur. Numărul de perfuzii care vi se vor administra va depinde de cât de bine și pentru cât timp tratamentul cu Lartruvo are efect și de cât de bine vă simțiți. Veți discuta cu medicul dumneavoastră despre acest aspect.

Acest medicament se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase (perfuzie în venă). Perfuzia vă va fi administrată timp de aproximativ 60 de minute.

La finalul acestui prospect sunt incluse instrucțiuni amănunțite privind pregătirea perfuziei cu Lartruvo adresate medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (vezi „Instrucțiuni de manevrare”).

Modificări ale dozei

Pe durata fiecărei perfuzii, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica dacă manifestați reacții adverse. Medicul dumneavoastră ar putea de asemenea să vă administreze o doză mai mică sau să mai amâne administrarea dozei de Lartruvo dacă manifestați reacții adverse grave, inclusiv scăderea numărului de globule albe din sânge. Dacă manifestați pe durata tratamentului o reacție asociată administrării în perfuzie, medicul dumneavoastră sau asistenta poate scădea viteza perfuziei sau poate opri administrarea Lartruvo.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră vă va vorbi despre acestea și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacții datorate perfuziei

Lartruvo a fost asociat cu reacții datorate perfuziei (a se vedea punctul 2 „Atenționări și precauții”)

Anunțați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta dacă nu vă simțiți bine în timpul perfuziei. Mai jos este o listă de simptome tipice asociate reacțiilor datorate perfuziei:

- Stare de leșin
- Febră
- Frisoane
- Eritem facial
- Dificultăți de respirație

Pot apărea și alte simptome (vezi punctul 2 Atenționări și precauții). Medicul dumneavoastră poate lua în considerare încetinirea perfuziei de Lartruvo sau întreruperea acesteia pentru a gestiona simptomele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- greutate
- durere la nivelul mușchilor, articulațiilor sau oaselor (durere musculo-scheletală)

- scăderea valorilor de globule albe din sânge (inclusive neutrofile și limfocite, ceea ce poate duce la creșterea riscului de infecții)
- durere sau ulcerări la nivelul gurii sau în gâtului (mucozită)
- vărsături
- diaree
- dureri de cap
- reacții asociate administrării în perfuzie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lartruvo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela sau agita flaconul.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Soluția pregătită pentru perfuzie: După diluare și pregătire, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2 și 8 °C și alte 8 ore la temperatura camerei (sub 25 °C). A nu se congela sau agita soluția pentru administrarea în perfuzie. Soluția nu trebuie administrată dacă se observă particule sau modificări de culoare.

Acest medicament este pentru o singură utilizare.

A nu se păstra cantitatea neutilizată de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lartruvo

- Substanța activă este olaratumab. Fiecare mililitru de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 10 mg de olaratumab.
Fiecare flacon de 19 ml conține 190 mg de olaratumab.
Fiecare flacon de 50 ml conține 500 mg de olaratumab.
- Celelalte componente sunt manitol, glicină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, clorură de sodiu (vezi punctul 2 „Lartruvo conține sodiu”), polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Lartruvo și conținutul ambalajului

Lartruvo concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la ușor gălbuie, ambalată într-un flacon de sticlă cu dop de cauciuc.

Este disponibil în cutii cu:

- 1 flacon de 19 ml

- 2 flacoane de 19 ml
- 1 flacon de 50 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

România

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

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

Acest prospect a fost revizuit în <{luna AAAA}>.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de manevrare
Lartuvo 10 mg/ml
concentrat pentru soluție perfuzabilă
olaratumab

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Soluția pentru administrarea în perfuzie se pregătește folosind o tehnică aseptică pentru a asigura că aceasta este sterilă.

Fiecare flacon este destinat pentru o singură utilizare. Conținutul flacoanelor trebuie inspectat vizual pentru a depista prezența particulelor și modificările de culoare. Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie să fie o soluție limpede până la ușor opalescentă și încoloră până la ușor gălbui înainte de diluare. Dacă se identifică prezența particulelor sau modificări de culoare, flaconul trebuie aruncat.

Flacoanele conțin 190 mg sau 500 mg sub formă de soluție de olaratumab 10 mg/ml; se calculează doza și volumul de olaratumab necesar pentru pregătirea soluției perfuzabile. Ca solvent se va utiliza numai soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

În cazul în care se utilizează recipiente preumplute pentru perfuzie intravenoasă

Pe baza volumului calculat de olaratumab, se extrage volumul corespunzător de soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) din recipientul preumplut pentru administrare intravenoasă de 250 ml și se transferă respectând tehnica aseptică volumul calculat de olaratumab în recipient până la atingerea unui volum final echivalent cu cel inițial, de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea. A NU SE CONGELA SAU AGITA soluția perfuzabilă. A NU se dilua cu alți solvenți sau administra concomitent cu alți electroliți sau alte medicamente.

În cazul în care se utilizează recipiente goale pentru perfuzie intravenoasă

Se transferă respectând tehnica aseptică volumul calculat de olaratumab într-un recipient gol pentru perfuzie intravenoasă. Se adaugă o cantitate suficientă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile pentru a ajunge la volumul total de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea. A NU SE CONGELA SAU AGITA soluția perfuzabilă. A NU se dilua cu alți solvenți sau administra concomitent cu alți electroliți sau alte medicamente.

Se administrează în pompă de perfuzie. Se va utiliza o linie perfuzabilă distinctă, iar linia trebuie spălată cu soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) la finalul perfuziei.

Medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor înainte de administrare. Dacă se identifică prezența particulelor, soluția perfuzabilă trebuie aruncată.

Se aruncă orice cantitate neutilizată de olaratumab rămasă în flacon, deoarece medicamentul nu conține conservați cu rol antimicrobian.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru olaratumab, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având la bază raportările din experiența de după punerea pe piață de reacții de hipersensibilitate tip anafilactic și șoc anafilactic, aceste reacții trebuie adăugate la categoria reacții asociate administrării în perfuzie în secțiunea 4.8 a Rezumatului Caracteristicilor Produsului. Frecvența reacțiilor de hipersensibilitate tip anafilactic/șoc anafilactic a fost deja stabilită la frecvență toxicitate grad $\frac{3}{4}$ a reacțiilor asociate administrării în perfuzie prezentate în tabelul Reacții adverse din aceeași secțiune a Rezumatului Caracteristicilor Produsului. Avertizarea curentă existentă în legătura cu hipersensibilitatea din cadrul Prospectului pentru Pacient este suficientă pentru a comunica acest risc.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru olaratumab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin olaratumab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.