

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de olaratumab.

Cada vial de 19 ml contiene 190 mg de olaratumab.

Cada vial de 50 ml contiene 500 mg de olaratumab.

Olaratumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humano producido en células murinas (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 19 ml contiene aproximadamente 22 mg (1 mmol) de sodio.

Cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 57 mg (2,5 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución de aspecto transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo sin partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lartruvo está indicado en combinación con doxorubicina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado que no son susceptibles de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con olaratumab se debe iniciar y ser supervisado por médicos con experiencia en oncología. Los pacientes deben ser controlados durante la perfusión con el fin de detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión (*infusion related reactions*, IRR, por sus siglas en inglés) en un entorno en el que haya disponible un equipo de reanimación (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada de olaratumab es 15 mg/kg administrados por perfusión intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Lartruvo se administra en combinación con doxorubicina hasta 8 ciclos de tratamiento, manteniendo el tratamiento con Lartruvo en monoterapia en aquellos pacientes en los que la enfermedad no haya progresado.

Doxorubicina se administra el día 1 de cada ciclo tras la perfusión de Lartruvo.

Medicación previa

30-60 minutos antes de la administración de olaratumab, todos los pacientes deben recibir como medicación previa un antagonista H1 (p.ej. difenhidramina) y dexametasona (o un medicamento equivalente) de forma intravenosa los días 1 y 8 del primer ciclo. Para el resto de ciclos, deben recibir como medicación previa, un antagonista H1 (p.ej. difenhidramina) de forma intravenosa de 30-60 minutos antes de cada dosis de olaratumab.

Para aquellos pacientes que presenten IRR de Grado 1 o 2, se debe interrumpir la perfusión y administrar paracetamol, antagonista H1 y dexametasona (o medicamentos equivalentes) según sea necesario. Para todas las siguientes perfusiones se deben utilizar como medicación previa los siguientes medicamentos o equivalentes: difenhidramina hidrocloreto (intravenosamente), paracetamol y dexametasona.

En aquellos casos en los que la administración intravenosa de un antagonista H1 no sea posible, se debe utilizar como medicación previa una alternativa equivalente (p.ej. difenhidramina hidrocloreto oral al menos 90 minutos antes de la perfusión).

Ajuste de dosis para olaratumab

Para recomendaciones sobre ajustes de dosis relacionados con doxorubicina, consultar la ficha técnica vigente de doxorubicina.

Reacciones relacionadas con la perfusión (IRR)

En la tabla 1 se muestran recomendaciones para el manejo de las IRR de olaratumab.

Tabla 1 – Recomendaciones para el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR)

Grado de toxicidad^a	Recomendaciones de actuación (cualquier caso)
Grado 1-2	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la perfusión.• Se debe administrar paracetamol, antagonista H1 y dexametasona según sea necesario (ver sección sobre medicación previa).• Una vez que la reacción se haya resuelto, reanudar la perfusión al 50% de la velocidad de perfusión^b.• Seguimiento del paciente por un posible empeoramiento de la situación.• Para posteriores perfusiones, por favor consultar la sección de medicación previa.
Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir inmediatamente y de forma permanente el tratamiento con olaratumab (ver sección 4.4).

^a Grado según los criterios de terminología frecuente para reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE, por sus siglas en inglés])

^b Cuando la velocidad de perfusión se haya reducido debido a reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2, se recomienda que esta velocidad de perfusión reducida sea la utilizada en todas las perfusiones posteriores. La duración de la perfusión no debe exceder las 2 horas.

Otras toxicidades no hematológicas

En caso de toxicidad no hematológica grave de Grado ≥ 3 que se considere relacionada a olaratumab, la dosis de olaratumab debe suspenderse hasta que la toxicidad sea \leq Grado 1 o se haya vuelto al estado basal previo al tratamiento. Para perfusiones posteriores, la dosis se debe reducir a 12 mg/kg en caso de toxicidades graves Grado 3 y a 10 mg/kg para toxicidades Grado 4. Si la toxicidad Grado 3

recurre a pesar de la reducción de dosis, la dosis se debe reducir hasta 10 mg/kg. En caso de recurrencia de una toxicidad de Grado 4, el tratamiento con olaratumab debe interrumpirse de forma permanente.

Neutropenia

Si la infección o fiebre neutropénica o la neutropenia de Grado 4 dura más de una semana, la administración de olaratumab debe interrumpirse temporalmente hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea 1.000 / μ l o mayor y después el tratamiento con olaratumab se debe reanudar a la dosis reducida de 12 mg/kg. Si pese a la reducción de la dosis reaparece la infección o fiebre neutropénica o la neutropenia de Grado 4 y dura más de una semana, la dosis debe reducirse hasta 10 mg/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Los datos sobre pacientes de edad muy avanzada (> 75 años) son muy limitados (ver secciones 4.8 y 5.1).

No es necesaria una disminución de dosis más allá de la recomendada para la población general de pacientes.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos con olaratumab en pacientes con insuficiencia renal. Los datos basados en un modelo farmacocinético poblacional (*population pharmacokinetic*, PopPK, por sus siglas en inglés), sugieren que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos sobre la administración de olaratumab en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina calculado < 30 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos con olaratumab en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos PopPK sugieren que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Hay datos muy limitados sobre la administración de olaratumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de olaratumab en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tras dilución en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), olaratumab se administra como perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. Para adaptarse a los volúmenes de perfusión mayores que pueden necesitar los pacientes que requieren dosis más altas, la duración de perfusión se debe aumentar sin exceder 25 mg/minuto que es la velocidad de perfusión máxima.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos con olaratumab se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (IRR), incluyendo reacciones anafilácticas. La mayoría de estas reacciones ocurrieron durante o después de la primera perfusión de olaratumab. Los síntomas de IRR incluyeron rubor, dificultad para

respirar, broncoespasmo o fiebre/escalofríos, y en algunos casos se manifestó como hipotensión grave, choque anafiláctico o parada cardíaca mortal. Las IRR graves tales como las reacciones anafilácticas pueden ocurrir a pesar de haber empleado medicación previa. Se debe controlar a los pacientes durante la perfusión para detectar signos y síntomas de IRR en un entorno donde haya disponible un equipo de reanimación. Para el manejo y el ajuste de dosis en pacientes que hayan manifestado IRR de Grado 1 o 2 durante la perfusión, ver sección 4.2. En pacientes que hayan presentado previamente IRR de Grado 1 o 2, se recomienda medicación previa con difenhidramina hidrocloreto (de forma intravenosa), paracetamol y dexametasona. Olaratumab se debe interrumpir de forma inmediata y permanente en pacientes que presenten IRR de Grado 3 o 4 (ver secciones 4.2 y 4.8).

Neutropenia

Los pacientes en tratamiento con olaratumab y doxorubicina tienen riesgo de neutropenia (ver sección 4.8). Se debe revisar el recuento de neutrófilos antes de la administración de la dosis de olaratumab el Día 1 y Día 8 de cada ciclo. Durante el tratamiento con olaratumab y doxorubicina se debe supervisar el recuento de neutrófilos y se deben administrar tratamientos de apoyo tales como antibióticos o G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF por sus siglas en inglés) de acuerdo a las guías locales. Para ajustes de dosis relacionados con neutropenia, ver sección 4.2.

Episodios hemorrágicos

Los pacientes en tratamiento con olaratumab y doxorubicina tienen riesgo de episodios hemorrágicos (ver sección 4.8). Los recuentos de plaquetas se deben revisar antes de la administración de la dosis de olaratumab el Día 1 y Día 8 de cada ciclo. Los parámetros de coagulación se deben controlar en pacientes con predisposición al sangrado, tales como el uso de anticoagulantes. En un estudio de olaratumab en combinación con doxorubicina liposomal, hubo un caso de hemorragia intracraneal mortal en un paciente que experimentó una caída mientras estaba en tratamiento.

Pacientes tratados previamente con antraciclinas

El riesgo de toxicidad cardíaca se eleva con el aumento de dosis acumuladas de antraciclinas, incluyendo doxorubicina. No hay datos sobre la combinación de olaratumab y doxorubicina en pacientes previamente tratados con antraciclina, incluyendo tratamiento previo con doxorubicina (ver sección 4.1).

Dieta restrictiva en sodio

Este medicamento contiene 22 mg de sodio por cada vial de 19 ml y 57 mg de sodio por cada vial de 50 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Toxicidad cardíaca

Doxorubicina puede causar cardiotoxicidad. El riesgo de toxicidad aumenta con el incremento de dosis acumuladas y es mayor en individuos con antecedentes de miocardiopatía, irradiación mediastínica o enfermedad cardíaca preexistente. En todos los pacientes se debe considerar y planear el empleo de medidas cardioprotectoras adecuadas (medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, LVEF, tales como ecocardiograma ECHO o escáner MUGA, control con electrocardiograma, ECG y/o uso de agentes cardioprotectores) para reducir la cardiotoxicidad relacionada con doxorubicina antes del comienzo y durante todo el tratamiento.

Para recomendaciones sobre control de la función cardíaca por favor consulte la ficha técnica de doxorubicina.

En el estudio fase 2, los pacientes de ambos grupos de tratamiento que recibieron 5 o más ciclos de doxorubicina recibieron dexrazoxano antes de cada dosis de doxorubicina desde el ciclo 5 y en adelante para reducir el riesgo de cardiotoxicidad relacionada con doxorubicina (ver secciones 4.8 y 5.1).

Insuficiencia hepática

Debido a que doxorubicina se metaboliza rápidamente y se elimina de forma predominante por vía biliar, la toxicidad de doxorubicina es mayor en pacientes con insuficiencia hepática. Consultar la

ficha técnica de doxorubicina para un seguimiento adecuado de la función hepática y ajustes de dosis de doxorubicina en pacientes con la función hepática alterada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Olaratumab es un anticuerpo monoclonal humano. En un estudio dedicado a interacciones fármaco-fármaco (*drug-drug interactions*, DDI por sus siglas en inglés), no se observaron interacciones farmacocinéticas en los pacientes entre olaratumab y doxorubicina.

No se han realizado otros estudios específicos DDI con olaratumab y medicamentos usados frecuentemente en pacientes con cáncer, incluyendo aquellos con sarcoma de tejidos blandos (*soft tissue sarcoma*, STS por sus siglas en inglés) (p.ej. antieméticos, analgésicos, medicamentos antidiarreicos, anticonceptivos orales, etc.).

Debido a que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan a través de las enzimas del citocromo P450 (CYP) o de otras enzimas metabolizadoras de fármacos, no se espera que la inhibición o inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecten a la farmacocinética de olaratumab. A la inversa, no se espera que olaratumab afecte a la farmacocinética de medicamentos administrados de forma conjunta.

En pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas puede producir infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna viva debe evitarse en pacientes que reciben olaratumab en combinación con doxorubicina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras están en tratamiento con olaratumab y se les debe informar del riesgo potencial para el embarazo y el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la última dosis de olaratumab.

Embarazo

No se dispone de datos o estos son limitados del uso de olaratumab en mujeres embarazadas. Un estudio de toxicidad para la reproducción y del desarrollo con un anticuerpo murino anti-PDGFR α en ratones, mostró malformaciones fetales y alteraciones esqueléticas (ver sección 5.3). Según su mecanismo de acción (ver sección 5.1), olaratumab podría causar daño fetal. Olaratumab no se debe administrar ni durante el embarazo ni en mujeres que en edad fértil no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a no ser que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si olaratumab se excreta en la leche materna. Las IgG humanas se excretan en la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con olaratumab y durante al menos 3 meses tras la última dosis.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de olaratumab en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Olaratumab puede tener una influencia leve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la aparición frecuente de fatiga, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o manejen maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pacientes tratados con olaratumab en el ensayo Fase 2

En el brazo de olaratumab más doxorubicina, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más graves (Grado ≥ 3) observadas fueron neutropenia (54,7 %) y dolor musculoesquelético (7,8 %).

Las RAM que aparecieron más frecuentemente fueron náuseas, dolor musculoesquelético, neutropenia y mucositis.

Las RAM más frecuentes asociadas con la interrupción permanente del tratamiento se produjeron en 3 (4,7%) pacientes de las cuales, las más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (3,1%) y mucositis (1,6%).

Toxicidades conocidas notificadas para doxorubicina, observadas en la combinación de olaratumab y doxorubicina incluyen fatiga, anemia, trombocitopenia y alopecia. Por favor, consultar la ficha técnica de doxorubicina para descripciones completas de todos los acontecimientos adversos asociados con el tratamiento con doxorubicina.

Tabla de reacciones adversas

Las RAM que se notificaron en pacientes con sarcoma de tejidos blandos tratados con olaratumab en combinación con doxorubicina en el ensayo Fase 2 se incluyen a continuación en la Tabla 2 según el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA según su frecuencia y grado de gravedad. La siguiente convención es la utilizada para clasificar su frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes que recibieron olaratumab más doxorubicina para el sarcoma de tejidos blandos durante la Fase 2 de un estudio Fase 1b/2

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa ^a	Frecuencia global	Frecuencia Grado 3/4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Linfopenia	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Ninguno notificado
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Mucositis	Muy frecuente	Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
	Vómitos	Muy frecuente	Ninguno notificado
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el	Reacciones relacionadas con la	Muy frecuente	Frecuente

lugar de administración	perfusión		
--------------------------------	-----------	--	--

^a Según los Criterios NCI CTCAE (Versión 4.03) para cada Grado de toxicidad

^b El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en flanco, dolor inguinal, dolor musculoesquelético pectoral, dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, dolor en el cuello y dolor en las extremidades.

^c Las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen reacciones anafilácticas/shock anafiláctico.

Descripción de determinadas RAM

Reacciones relacionadas con la perfusión (IRR)

Las IRR se notificaron en el 12,5% de los pacientes y se manifestaron principalmente como escalofríos, fiebre o disnea. Se notificaron IRR graves, también incluyendo un caso mortal (ver sección 4.4) en el 3,1% de los pacientes y se presentaron principalmente como dificultad para respirar, pérdida del conocimiento e hipotensión. Todas las IRR graves se produjeron durante la primera administración de olaratumab o inmediatamente después.

Neutropenia

En el ensayo fase 2, la incidencia de neutropenia fue 59,4% (todos los Grados) y 54,7% (Grado 3) en el brazo de olaratumab más doxorubicina y 38,5% (todos los Grados) y 33,8% (Grado 3) en el brazo de doxorubicina. La frecuencia de neutropenia febril fue 12,5% en el brazo de olaratumab más doxorubicina y 13,8% en el brazo de doxorubicina. Para ajustes de dosis ver sección 4.2.

Dolor musculoesquelético

En el ensayo fase 2 la incidencia de dolor musculoesquelético fue 64,1% (todos los Grados) y 7,8% (Grado 3) en el brazo de olaratumab más doxorubicina y 24,6% (todos los Grados) y 1,5% (Grado 3) en el brazo de doxorubicina. En la mayoría de pacientes el dolor estaba relacionado con el cáncer o metástasis subyacentes de los pacientes o enfermedades preexistentes o concomitantes. La mayoría de estos episodios se produjo en los primeros 4 ciclos. El dolor puede durar desde unos pocos días hasta 200 días. En algunos pacientes hubo una recidiva del dolor. El dolor no empeoró con el tiempo o durante la recidiva.

Toxicidad cardíaca

No se observaron diferencias clínicamente significativas en cuanto a la cardiotoxicidad relacionada a doxorubicina entre los dos brazos de tratamiento del estudio. La frecuencia de arritmias cardíacas fue similar en ambos brazos (15,6% en el brazo de investigación y 15,4% en el brazo control). La frecuencia de disfunción cardíaca aparecida durante el tratamiento fue comparable entre los dos brazos de tratamiento (7,8% en el Brazo de Investigación y 6,2% en el Brazo Control).

Episodios hemorrágicos

En el ensayo fase 2, la frecuencia considerada de episodios hemorrágicos relacionada con cualquier fármaco en estudio fue de 3,1% en cualquier brazo de tratamiento. Todos estos episodios fueron Grado 1/2 y hubo múltiples factores de confusión. Se han notificado tres episodios Grado ≥ 3 , incluyendo uno mortal, a lo largo del programa de desarrollo clínico de olaratumab (ver sección 4.4).

Toxicidad en pacientes de edad avanzada

Hubo una incidencia mayor de reacciones adversas Grado ≥ 3 , reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento y una mayor tasa de toxicidad hematológica en pacientes de edad avanzada comparado con la población general del estudio (ver sección 4.2). Las tasas de interrupción fueron comparables entre ambos brazos de tratamiento en todos los grupos de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis con Lartruvo en ensayos clínicos con humanos. En un estudio Fase I Lartruvo se administró hasta 20 mg/kg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días sin alcanzar una dosis máxima tolerada. En caso de sobredosis, usar tratamiento de soporte. No se conoce antídoto para la sobredosis con Lartruvo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC27

Mecanismo de acción

Olaratumab es un antagonista del receptor- α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α), que se expresa en células tumorales y del estroma. Olaratumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1), dirigido, recombinante, completamente humano que se une específicamente al PDGFR- α , bloqueando la unión de los ligandos PDGF AA, -BB y -CC al receptor y su consecuente activación. Como resultado, olaratumab inhibe *in vitro* la cascada de señalización del PDGFR- α en las células tumorales y del estroma. Además, *in vivo* olaratumab produce interrupción de la cascada del PDGFR- α en células tumorales e inhibe el crecimiento del tumor.

Inmunogenicidad

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad.

En general, en las muestras de los ensayos clínicos hubo una incidencia de aparición baja tanto de anticuerpos antifármacos como de anticuerpos neutralizantes.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de olaratumab se evaluó en un estudio Fase 1b/2, multicéntrico en pacientes que no habían recibido antraciclinas previamente, con sarcoma de tejidos blandos avanzado confirmado histológica y citológicamente, no susceptibles de recibir cirugía o radioterapia con intención curativa. No se incluyeron pacientes con tumor de estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumours*, GIST, por sus siglas en inglés) ni con sarcoma de Kaposi. La fase 2 del estudio fue aleatorizada, abierta, de olaratumab más doxorubicina frente a doxorubicina sola. Un total de 133 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 129 recibieron al menos una dosis del tratamiento en estudio (64 en el brazo de olaratumab más doxorubicina y 65 en el brazo de doxorubicina). Los pacientes deben tener confirmación histológica o citológica del sarcoma de tejidos blandos avanzado y un estado funcional ECOG (*performance status ECOG*) de 0-2. La aleatorización se estratificó por expresión de PDGFR- α (positivo frente a negativo), número de líneas de tratamiento previas (0 frente a 1 o más líneas), tipo de histología tumoral (leiomiocarcinoma, sarcoma sinovial y otros) y el ECOG performance status (0 o 1 frente a 2).

Los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 a olaratumab (15 mg/kg) el Día 1 y Día 8 más doxorubicina (75 mg/ m²) el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta un máximo de 8 ciclos o doxorubicina sola (75 mg/m²) el Día 1 de cada ciclo de 21 días también hasta un máximo de 8 ciclos. Olaratumab y doxorubicina se administraron por perfusión intravenosa. Para reducir la cardiotoxicidad potencial de doxorubicina se administró dexrazoxano a criterio del investigador el Día 1 de cada ciclo durante los ciclos 5 a 8 en ambos brazos (dosificado en un ratio 10:1 a la dosis administrada de doxorubicina). Todos los pacientes que recibieron más de 4 ciclos de doxorubicina, recibieron dexrazoxano. Los pacientes en el brazo de olaratumab más doxorubicina podían continuar con olaratumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o cualquier otra razón por la que el tratamiento tuviese que finalizar.

Las características demográficas y basales fueron bastante similares entre ambos brazos de tratamiento en la fase 2 del ensayo clínico. La mediana de edad fue 58 años habiendo 42 pacientes con una edad ≥ 65 años. 86,4 % de los pacientes eran Caucásicos. En este ensayo estaban representados más de 25 subtipos de diferentes sarcomas de tejidos blandos, siendo los más frecuentes leiomioma (38,4 %), sarcoma pleomórfico no diferenciado (18,1 %) y liposarcoma (17,3 %). Otros subtipos tuvieron escasa representación. Los pacientes habían recibido de 0-4 líneas de tratamiento previas para el estadio avanzado de la enfermedad, pero no habían recibido tratamiento previo con antraciclinas. El número de pacientes que recibió tratamiento sistémico tras el estudio fue similar en ambos brazos. Diez pacientes en el brazo de olaratumab más doxorubicina y 5 pacientes en el brazo de doxorubicina recibieron solo radioterapia tras el estudio. 3 pacientes en el brazo de olaratumab más doxorubicina y 1 paciente en el brazo de doxorubicina solo fueron intervenidos quirúrgicamente tras el estudio. 2 pacientes en el brazo de olaratumab más doxorubicina y ninguno en el brazo de doxorubicina recibieron ambos radioterapia y fueron intervenidos quirúrgicamente tras el estudio.

La mediana de dosis acumulada de doxorubicina fue 487,6 mg/m² en el brazo de olaratumab más doxorubicina y 299,6 mg/m² en el brazo de doxorubicina solo. El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (*progression free survival*, PFS, por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador. Como objetivos secundarios de eficacia claves, se midió la supervivencia global (*Overall Survival*, OS, por sus siglas en inglés) y la tasa de respuesta objetiva (*objective response rate*, ORR, por sus siglas en inglés) (ver Tabla 3). El estudio alcanzó su objetivo primario (PFS). El PFS de acuerdo a una evaluación independiente, ciega, *post hoc* fue de 8,2 meses vs 4,4 meses; HR = 0,670; p = 0,1208. Se vio un aumento estadísticamente significativo en OS en el brazo de olaratumab más doxorubicina en comparación con doxorubicina en la población global. El análisis principal se llevó a cabo en los dos subgrupos siguientes: leiomioma (LMS) y no LMS (otros). El análisis de OS en los subgrupos se muestra en la figura 2. La diferencia en la tasa de respuesta objetiva (respuesta completa (*complete response*, CR) + respuesta parcial (*partial response*, PR)) de acuerdo a la evaluación del investigador no fue estadísticamente significativa (18,2% vs 11,9% en pacientes aleatorizados a recibir olaratumab más doxorubicina comparado con pacientes aleatorizados a recibir doxorubicina respectivamente.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 3. Resumen de los datos de supervivencia - población ITT

	Lartruvo más doxorubicina (n = 66)	Doxorubicina sola (n = 67)
Supervivencia libre de progresión, meses*		
Mediana (IC 95 %)	6,6 (4,1, 8,3)	4,1 (2,8, 5,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,672 (0,442, 1,021)	
valor de p	0,0615**	
Supervivencia global, meses		
Mediana (IC 95 %)	26,5 (20,9, 31,7)	14,7 (9,2, 17,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,463 (0,301, 0,710)	
valor de p	0,0003	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza

* Según evaluación del investigador

**Alcanza el nivel de significancia de 0,19 definido en el protocolo para la fase 2

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global de Lartruvo más doxorubicina frente a doxorubicina sola.

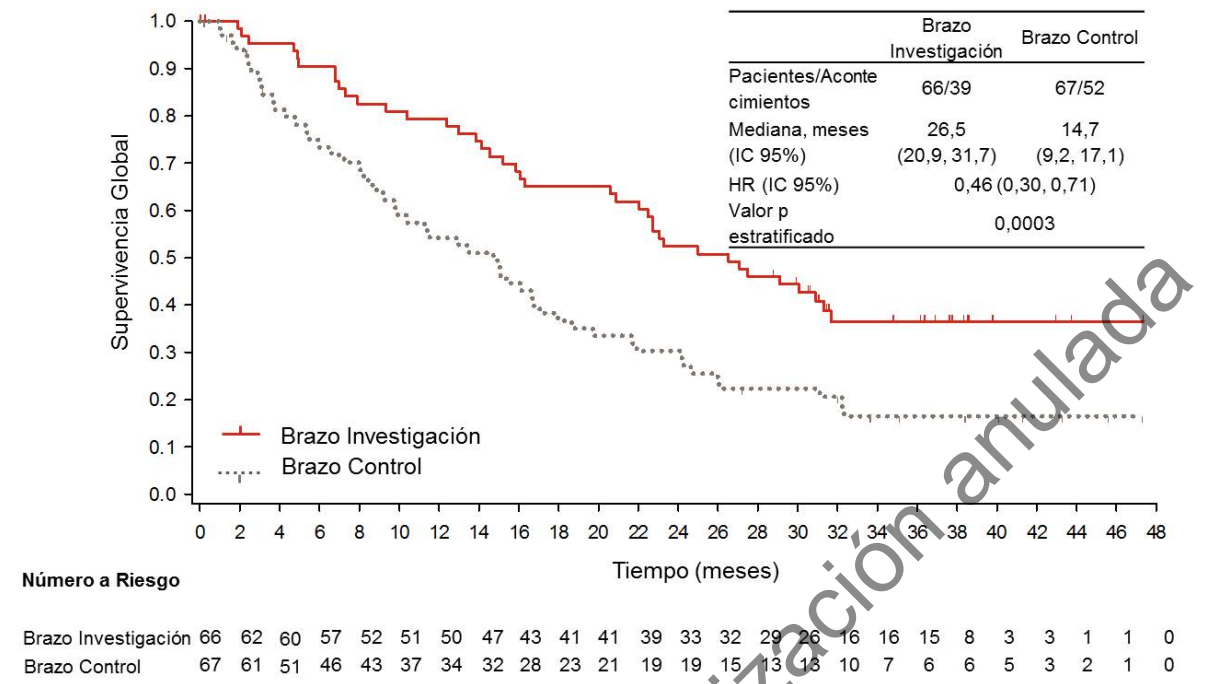
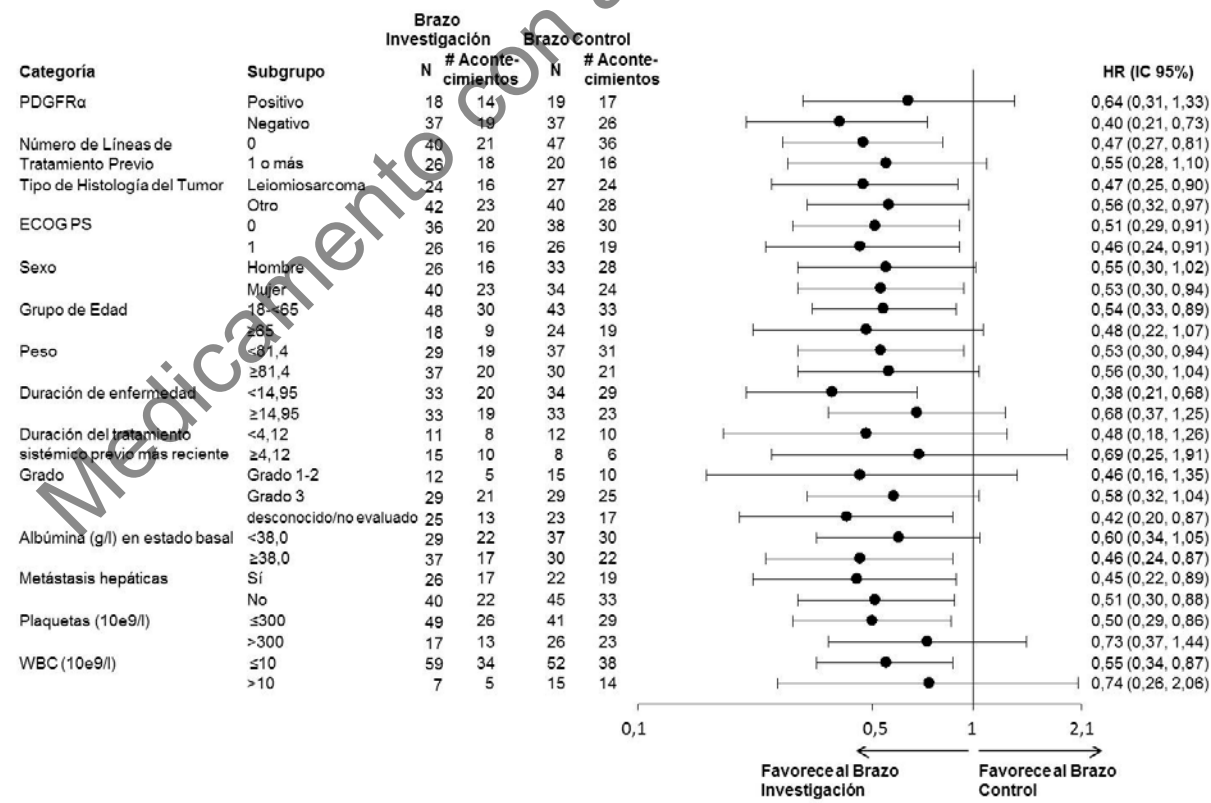


Figura 2. Forest plot para el análisis de subgrupos de supervivencia global (población ITT)



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con olaratumab en uno o más grupos de la población pediátrica en sarcoma de tejido blando (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Olaratumab se administra únicamente en perfusión intravenosa.

Distribución

Basado en un modelo farmacocinético poblacional (PopPK), el volumen de distribución medio de olaratumab (CV%) en el estado estacionario (*volume of distribution at steady state*, V_{ss}) fue 7,7 l (16%).

Eliminación

Basado en un modelo PopPK, el aclaramiento medio de olaratumab (CV%) fue 0,56 l/día (33%). Esto se corresponde con una media de vida media terminal de aproximadamente 11 días.

Poblaciones especiales

Basado en un análisis PopPK, ni la edad, el sexo ni la raza tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la PK de olaratumab. El aclaramiento y el volumen de distribución tuvieron una correlación positiva con el peso corporal.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la PK de olaratumab. Según un análisis PopPK, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento de olaratumab en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina calculado [CLCr] 60-89 ml/min, n = 43), o moderada (CLCr 30-59 ml/min, n = 15) comparado con pacientes con una función renal normal (CLCr ≥90 ml/min, n = 85). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr 15-29 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática sobre la PK de olaratumab. Según un análisis PopPK, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento de olaratumab en pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles de bilirrubina total por debajo del límite alto de normalidad [ULN] y AST > ULN, o niveles de bilirrubina total > 1,0 a 1,5 veces el valor ULN y cualquier nivel de AST, n=16) o moderada (niveles de bilirrubina total > 1,5-3,0 veces el valor ULN, n=1) comparado con pacientes con una función hepática normal (niveles de bilirrubina total y AST ≤ a ULN, n=126). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática grave (niveles de bilirrubina total > 3,0 veces el valor ULN y cualquier nivel de AST).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos de toxicidad a dosis repetidas en monos, no se vio un especial riesgo para humanos.

No se han llevado a cabo estudios en animales para probar el potencial de carcinogenicidad, genotoxicidad o trastorno en la fertilidad provocados por olaratumab. La administración de un anticuerpo subrogado frente a PDGFR- α murino en ratones gestantes en periodos de organogénesis a 50 y 150 mg/kg resultó en un incremento de malformaciones (desarrollo anormal del párpado) y alteraciones esqueléticas (sitios adicionales de osificación frontal/parietal). Los efectos sobre el feto en ratones a los que se les administró el anticuerpo subrogado ocurrieron a exposiciones menores que la exposición AUC de la dosis máxima recomendada en humanos de 15 mg/kg de olaratumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)
Glicina (E640)
Cloruro de sodio
Monohidrocloreuro de L-histidina monohidrato
L-Histidina
Polisorbato 20 (E432)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe administrarse ni mezclarse con soluciones que contengan dextrosa.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Tras dilución

Este medicamento no contiene conservantes. Desde un punto de vista microbiológico la solución preparada con la dosis debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, la solución con la dosis debe almacenarse bajo condiciones refrigeradas hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C y hasta 8 horas más a temperatura ambiente (hasta 25 °C) asumiendo que la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. El tiempo de almacenamiento incluye la duración de la perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

19 ml de solución en un vial (vidrio Tipo I) con tapa de goma de clorobutilo, un sello de aluminio y un tapón de polipropileno.

50 ml de solución en un vial (vidrio Tipo I) con tapa de goma de clorobutilo, un sello de aluminio y un tapón de polipropileno.

Envase de 1 vial de 19 ml.

Envase de 2 viales de 19 ml.

Envase de 1 vial de 50 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución para perfusión se debe preparar usando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la disolución preparada.

Cada vial es para un solo uso. No agitar el vial. Antes de la administración se debe inspeccionar el contenido de los viales para detectar la posible existencia de partículas y cambios de color (el concentrado para solución para perfusión debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo sin partículas visibles). Si se identifican partículas o alteraciones del color, el vial se debe descartar. Se debe calcular la dosis y el volumen de olaratumab necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen 190 mg o 500 mg como una solución de olaratumab de 10 mg/ml. Utilizar únicamente como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

En caso de uso de un envase precargado para perfusión intravenosa

Según el volumen de olaratumab calculado, el volumen correspondiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) se debe retirar del envase precargado de 250 ml para perfusión intravenosa. El volumen de olaratumab calculado se debe pasar de forma aséptica al envase para perfusión intravenosa. El volumen total final del envase debe ser 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión.

En caso de uso de un envase vacío para perfusión intravenosa

El volumen de olaratumab calculado se debe pasar de forma aséptica a un envase para perfusión intravenosa vacío. Se debe añadir una cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al envase para alcanzar un volumen total de 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión.

Administrar a través de una bomba de perfusión. Se debe utilizar una vía de perfusión separada y la vía se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al finalizar la perfusión.

Se debe desechar cualquier porción de olaratumab no utilizada remanente en un vial dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos.

La eliminación del medicamento o material no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1143/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9/noviembre/2016

Fecha de la última revalidación: 21/septiembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
ESTADOS UNIDOS

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

No aplica

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de olaratumab en el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado, el TAC debe presentar el informe del estudio clínico en fase III JGDJ comparando doxorubicina más olaratumab frente a doxorubicina en pacientes con STS avanzado o metastásico (incluyendo datos exploratorios de biomarcadores).	31 de enero de 2020

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE – vial de 50 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión
olaratumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un ml de concentrado contiene 10 mg de olaratumab.
Un vial de 50 ml contiene 500 mg de olaratumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloruro de sodio, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-histidina, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

500 mg/ 50 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1143/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE – vial de 19 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión
olaratumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un ml de concentrado contiene 10 mg de olaratumab.
Un vial de 19 ml contiene 190 mg de olaratumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloruro de sodio, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-histidina, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

190 mg/ 19 ml

1 vial

2 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1143/002 – 1 vial de 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 viales de 19 ml.

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL – vial de 50 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado estéril
olaratumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un ml de concentrado contiene 10 mg de olaratumab.
Un vial de 50 ml contiene 500 mg de olaratumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloruro de sodio, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-histidina, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

500 mg/ 50 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía IV tras dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1143/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL – vial de 19 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lartruvo 10 mg/ml concentrado estéril
olaratumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un ml de concentrado contiene 10 mg de olaratumab.
Un vial de 19 ml contiene 190 mg de olaratumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, glicina, cloruro de sodio, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-histidina, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

190 mg/ 19 ml
1 vial
2 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía IV tras dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1143/002 – 1 vial de 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 viales de 19 ml.

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Justificación para no incluir la información en Braille.

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Lartruvo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión olaratumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lartruvo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lartruvo
3. Cómo usar Lartruvo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lartruvo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lartruvo y para qué se utiliza

Lartruvo contiene el principio activo olaratumab, el cual pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales.

Olaratumab reconoce y se une específicamente a una proteína conocida como receptor- α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α). PDGFR- α se encuentra en grandes cantidades en algunas células cancerígenas donde estimula las células para que crezcan y se dividan. Cuando olaratumab se une al PDGFR- α puede prevenir el crecimiento y la supervivencia de la célula cancerígena.

Lartruvo se usa en combinación con otro medicamento anticanceroso llamado doxorubicina para el tratamiento de adultos con sarcoma de tejidos blandos avanzado que no han sido previamente tratados con doxorubicina. El sarcoma de tejidos blandos es un cáncer que se origina en los tejidos blandos, tales como músculos, grasa, cartílagos y vasos sanguíneos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lartruvo

No use Lartruvo

- si es alérgico a olaratumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico sobre lo siguiente:

- si está recibiendo cualquier tratamiento para enfermedad del corazón o del hígado

Consulte con su médico o enfermero **inmediatamente** si alguna de las siguientes situaciones le afectan (o no está seguro):

- **Reacciones relacionadas con la perfusión**

Durante el tratamiento con Lartruvo, pueden darse reacciones relacionadas con la perfusión. Tales reacciones pueden ser alérgicas. Los síntomas pueden incluir dolor de espalda, dolor en el pecho y/u opresión, escalofríos, fiebre, enrojecimiento, dificultad para respirar y sonidos al respirar. En casos graves, puede sufrir presión sanguínea muy baja, mareos y notar dificultad al respirar provocado por un estrechamiento de las vías respiratorias, lo cual podría poner en peligro su vida. Su médico le dará otros medicamentos antes de que usted reciba Lartruvo para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. Su médico o enfermero comprobará los efectos adversos durante y después de su perfusión. Si ya ha tenido una reacción grave relacionada con la perfusión, su médico puede recomendar reducir la dosis de Lartruvo o parar su tratamiento con Lartruvo. Ver sección 4 para más detalles sobre las reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ocurrir durante o tras la perfusión.

- **Sangrado**

Lartruvo y doxorubicina pueden disminuir su número de plaquetas. Las plaquetas ayudan a su sangre a taponar por lo que un número bajo de plaquetas puede aumentar el riesgo de sangrado. Si está sufriendo una hemorragia importante, los síntomas pueden ser cansancio extremo, debilidad, mareos o cambios en el color de sus heces. Su médico comprobará su número de plaquetas antes del tratamiento con Lartruvo.

- **Reducción en el número de células blancas de la sangre**

Lartruvo y doxorubicina pueden disminuir el número de células blancas de la sangre (incluyendo neutrófilos).

Las células blancas son importantes porque luchan contra las infecciones. Un bajo número de células blancas puede aumentar el riesgo de infección. Su médico comprobará su número de células blancas antes de empezar el tratamiento con Lartruvo.

Niños y adolescentes

Lartruvo no se debe administrar a pacientes menores de 18 años debido a que no hay información sobre cómo funciona en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Lartruvo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Evite quedarse embarazada mientras recibe este medicamento y durante al menos 3 meses tras recibir la última dosis de Lartruvo ya que este medicamento puede dañar al feto. Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

No se conoce si olaratumab pasa a la leche materna y si el lactante está en riesgo de sufrir daño.

Pregunte a su médico si puede dar el pecho durante o después del tratamiento con Lartruvo.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Lartruvo afectará a su habilidad para conducir. Si usted presenta cualquier síntoma que afecte a su habilidad para concentrarse y reaccionar, como cansancio, no conduzca ni use máquinas hasta que el efecto desaparezca.

Lartruvo contiene sodio

Este medicamento contiene 22 mg de sodio en cada vial de 19 ml y 57 mg de sodio en cada vial de 50 ml, lo que debe ser tenido en cuenta si usted tiene una dieta baja en sodio.

3. Cómo usar Lartruvo

Un médico con experiencia en el uso de medicamentos anticancerosos supervisará su tratamiento con Lartruvo.

Medicación previa

Antes de recibir Lartruvo, se le administrarán medicamentos para reducir el riesgo de una reacción relacionada con la perfusión.

Dosis y administración

La dosis recomendada de Lartruvo es de 15 mg por kilogramo de su peso corporal los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas. Lartruvo se administra en combinación con el medicamento doxorubicina hasta un máximo de 8 ciclos y después se administra solo. El número de perfusiones que usted reciba dependerá de cómo de bien y durante cuánto tiempo el tratamiento con Lartruvo funcione y de cómo se encuentre. Su médico lo comentará con usted.

Este medicamento se administra como una perfusión en una vena a través de un gotero. El goteo durará unos 60 minutos.

Las instrucciones detalladas para su médico o enfermero sobre cómo preparar la perfusión de Lartruvo se incluyen al final de este prospecto (ver “Instrucciones de uso”).

Ajustes de dosis

Durante cada perfusión, su médico o enfermero comprobará si aparecen efectos adversos. Su médico puede también administrarle una dosis más pequeña o retrasar su dosis de Lartruvo si tiene efectos adversos graves incluyendo una disminución de la cantidad de células blancas de la sangre. Si tiene una reacción relacionada con la perfusión durante el tratamiento, su médico o enfermero pueden reducir o parar su perfusión de Lartruvo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico comentará esto con usted y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

Se han notificado los siguientes efectos adversos:

Reacciones a la perfusión

Lartruvo se ha asociado con reacciones a la perfusión (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”).

Comente a su médico o enfermero inmediatamente si no se encuentra bien durante la perfusión.

A continuación, una lista de algunos síntomas típicos asociados con las reacciones a la perfusión:

- Sensación de desmayo
- Fiebre
- Escalofríos
- Enrojecimiento
- Dificultad para respirar

También pueden ocurrir otros síntomas (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”). Su médico puede considerar un enlentecimiento de la perfusión de Lartruvo o interrumpirlo para tratar estos síntomas.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- dolor en sus músculos, articulaciones o huesos (dolor musculoesquelético)
- bajo número de células blancas de la sangre (incluyendo neutrófilos y linfocitos lo cual puede aumentar el riesgo de infección)

- dolor o llagas en la boca o garganta (mucositis)
- vómitos
- diarrea
- dolor de cabeza
- reacciones relacionadas con la perfusión

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lartruvo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartonaje y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C).

No congelar ni agitar el vial.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Solución para perfusión: Tras la dilución y preparación, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento en uso y las condiciones antes de usarlo son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C y hasta un máximo de 8 horas más a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C). No congelar ni agitar la solución para perfusión. No administrar la solución si nota cualquier partícula o cambio de color.

Este medicamento es para un solo uso.

No conservar la porción no utilizada de la solución para perfusión para volver a utilizarla. La eliminación del medicamento o material no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lartruvo

- El principio activo es olaratumab. Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de olaratumab.
Cada vial de 19 ml contiene 190 mg de olaratumab.
Cada vial de 50 ml contiene 500 mg de olaratumab.
- Los demás componentes son manitol, glicina, monohidrócloruro de L-histidina monohidrato, L-histidina, cloruro de sodio (*ver sección 2 “Lartruvo contiene sodio”*), polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Lartruvo concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es un líquido de aspecto transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo que se presenta en un vial de vidrio con un tapón de goma.

Está disponible en envases de:

- 1 vial de 19 ml
- 2 viales de 19 ml

- 1 vial de 50 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Países Bajos.

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tel/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

România

Eli Lilly România S.R.L.

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: < {mes AAAA} >

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Instrucciones de uso
Lartruvo 10 mg/ml
concentrado para solución para perfusión
olaratumab

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario.

Preparar la solución para perfusión usando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la disolución preparada.

Cada vial es para un solo uso. Comprobar el contenido de los viales para detectar la posible existencia de partículas o cambios de color. El concentrado para solución para perfusión debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo antes de la dilución. Si se identifican partículas o alteraciones del color, el vial se debe desechar.

Los viales contienen 190 mg o 500 mg como una solución de olaratumab 10 mg/ml; calcular la dosis y el volumen de olaratumab necesarios para preparar la solución para perfusión. Utilizar únicamente una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) como diluyente.

En caso de administración empleando un envase precargado para perfusión intravenosa

Según el volumen de olaratumab calculado, retirar de forma aséptica el volumen correspondiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) del envase precargado de 250 ml para perfusión intravenosa y pasar el volumen de olaratumab calculado al envase intravenoso. El volumen total final del envase debe ser 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o perfundir de forma conjunta con otros electrolitos o medicamentos.

En caso de administración empleando un envase vacío para perfusión intravenosa

El paso de volumen de olaratumab calculado al envase para perfusión intravenosa vacío se debe realizar asépticamente. Añadir una cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al envase para alcanzar un volumen total de 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o perfundir de forma conjunta con otros electrolitos o medicamentos.

Administrar a través de una bomba de perfusión. Se debe utilizar una vía de perfusión separada y la vía se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al finalizar la perfusión.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas antes de la administración. Si se identifican, desechar la solución para perfusión.

Desechar cualquier porción de olaratumab remanente en el vial dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos.

La eliminación del medicamento o material no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para olatumab, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

De acuerdo a los casos de reacciones anafilácticas y shock anafiláctico notificados en el periodo de poscomercialización, deben mencionarse específicamente estas reacciones adversas en la categoría de reacciones relacionadas con la perfusión en la sección 4.8 de la Ficha Técnica. La frecuencia de las reacciones anafilácticas/shock anafiláctico está ya calculada como parte de las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3-4 en la tabla de reacciones adversas (RAMs) en la misma sección de la Ficha Técnica. La redacción actual del prospecto se considera suficiente para informar de este riesgo.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para olatumab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) olatumab no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

Medicamento con autorización anulada