

Lartruvo[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução para diluição injetável

190mg (10mg/mL)

500mg (10mg/mL)



APRESENTAÇÕES

LARTRUVO é apresentado na forma de solução para diluição injetável. Cada embalagem contém 1 frasco de dose única com 190 mg de olaratumabe em 19 mL (10 mg/mL), ou 500 mg de olaratumabe em 50 mL (10 mg/mL).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução contém: 10 mg de olaratumabe.

Excipientes: glicina, histidina, cloridrato de histidina monohidratado, manitol, polissorbato 20, cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

LARTRUVO, em combinação com a doxorrubicina, é indicado para o tratamento de pacientes com sarcoma de partes moles avançado, não passível de tratamento curativo com radioterapia ou cirurgia e que não foram previamente tratados com antraciclínicos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de olaratumabe foi demonstrada no Estudo Clínico JGDG, um estudo aberto, randomizado, controlado por ativo. Os pacientes elegíveis deveriam apresentar sarcoma de partes moles não suscetível ao tratamento curativo com radioterapia ou cirurgia, um tipo histológico de sarcoma para o qual um regime contendo antraciclina fosse apropriado, mas não havia sido administrado, PS ECOG de 0-2 e amostra tumoral disponível para a avaliação da expressão de PDGFR- α por um ensaio de uso investigativo. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber olaratumabe em combinação com doxorrubicina ou doxorrubicina como agente único. A expressão de PDGFR- α (positiva *versus* negativa), o número de linhas de tratamento anteriores (0 *versus* 1 ou mais), o tipo histológico de tumor (leiomiossarcoma *versus* sarcoma sinovial *versus* todos os outros) e o PS ECOG (0 ou 1 *versus* 2) foram utilizados para alocar os pacientes na randomização. Olaratumabe foi administrado a 15 mg/Kg como infusão intravenosa nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Todos os pacientes receberam doxorrubicina 75 mg/m² como infusão intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias por, no máximo, oito ciclos, e puderam receber dexrazoxano antes de doxorrubicina nos ciclos 5 a 8. Aos pacientes randomizados para receber doxorrubicina como agente único foi oferecido olaratumabe no momento da progressão da doença. As medidas de resultado de eficácia foram a sobrevida global (OS), a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR), avaliadas pelo investigador e pela revisão independente de acordo com RECIST versão 1.1.

No total, 133 pacientes foram randomizados, 66 pacientes para o grupo de olaratumabe em combinação com doxorrubicina e 67 pacientes para o grupo de doxorrubicina. As características demográficas e da doença na visita basal foram: idade mediana de 58 anos (faixa de 22 a 86), 44% homens; 86% brancos, 8% negros, 3% asiáticos, 2% outros; 56% com PS ECOG 0 e 39% com PS ECOG 1; 65% sem quimioterapia prévia (exceto por terapia adjuvante e neoadjuvante); 38% com leiomiossarcoma, 1,5% com sarcoma sinovial e 61% outras histologias [17% lipossarcoma (8% indiferenciado, 4% mixóide, 3% bem diferenciado, 1,5% pleomórfico, 1% lipossarcoma não especificado de outro modo (NOS)), 11% sarcoma pleomórfico não diferenciado, 5% angiossarcoma, 5% sarcoma não diferenciado NOS, 3% condrossarcoma

mixóide extraesquelético, 2% tumor maligno da bainha do nervo periférico, 2% mixofibrossarcoma, 2% tumor fibroso solitário maligno, 2% sarcoma do estroma endometrial, 1,5% condrossarcoma, 1,5% sarcoma epitelióide, 1,5% fibrossarcoma, 1,5% sarcoma fibromixóide de baixo grau e 5% outras histologias, com um paciente cada]. Todos os pacientes apresentavam doença metastática e foram incluídos em centros norte-americanos. Entre os pacientes randomizados para doxorrubicina, 30 desses pacientes (45%) receberam olaratumabe como agente único no momento da progressão da doença.

O Estudo Clínico JGDG demonstrou melhora significativa na sobrevida global. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1: Resultados de Eficácia no Estudo Clínico JGDG

	olaratumabe + doxorrubicina n=66	doxorrubicina n=67
Sobrevida Global		
Número de mortes (%)	39 (59%)	52 (78%)
Mediana, meses (IC de 95%)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Proporção de Risco (IC de 95%) ^a	0,52 (0,34; 0,79)	
Valor p	p < 0,05	
Sobrevida livre de Progressão^b		
Número de eventos (%)	37 (56%)	34 (51%)
Mediana, meses (IC de 95%)	8,2 (5,5; 9,8)	4,4 (3,1; 7,4)
Proporção de Risco (IC de 95%) ^a	0,74 (0,46; 1,19)	
Taxa de Resposta Objetiva (CR + PR)^b		
(IC de 95%)	18,2% (9,8; 29,6)	7,5% (2,5; 16,6)
CR, n (%)	3 (4,5%)	1 (1,5%)
PR, n (%)	9 (13,6%)	4 (6%)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; PR = resposta parcial.

^a Modelo de Cox não estratificado.

^b Com base na revisão independente.

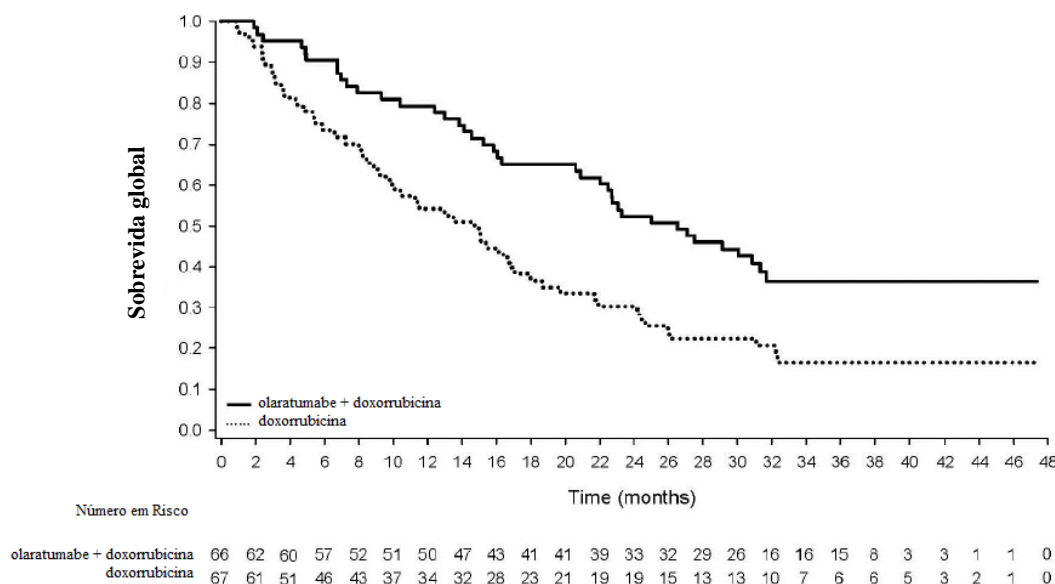


Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global

Referência Bibliográfica

Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, *et al*: Olaratumab and doxorubicin *versus* doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: An open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 388:488-497, 2016.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: olaratumabe possui um peso molecular aproximado de 154 kDa. Olaratumabe é produzido em células NS0 de mamíferos geneticamente projetadas.

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: o receptor de PDGF- α é expresso em células tumorais e do estroma, e a sua via de sinalização é importante na proliferação de células de câncer, metástase e o microambiente do tumor. Olaratumabe é um antagonista de PDGFR- α . Olaratumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G recombinante subclasse 1 (IgG1) que se liga especificamente a PDGFR- α , bloqueando a ligação PDGF AA, -BB e -CC e a ativação do receptor. Como resultado, olaratumabe *in vitro* inibe a sinalização da via de PDGFR- α em células tumorais e do estroma. Além disso, olaratumabe *in vivo* mostrou interromper a via PDGFR- α nas células de tumor e inibir o crescimento do tumor.

As relações de exposição/resposta de olaratumabe e o ciclo de tempo da resposta farmacodinâmica são desconhecidos.

Imunogenicidade: uma baixa incidência de ambos os anticorpos anti-droga, emergentes do tratamento, e anticorpos neutralizantes, foram detectados em amostras de ensaios clínicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: olaratumabe é somente para administração intravenosa.

Distribuição: o volume de distribuição (% CV) de olaratumabe baseado no modelo médio da farmacocinética da população (PopPK), no estado estacionário (Vss) foi de 7,7 L (16%).

Eliminação: o *clearance* de olaratumabe, baseado no modelo médio PopPK (% CV), foi de 0,56 L/dia (33%). Isto corresponde a uma meia-vida terminal média de aproximadamente 11 dias.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, sexo e raça não tiveram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de olaratumabe com base na análise PopPK. O *clearance* e o volume de distribuição tiveram uma correlação positiva com o peso corporal.

Insuficiência renal: não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito da insuficiência renal sobre a farmacocinética de olaratumabe. Com base numa análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas no *clearance* de olaratumabe em pacientes com insuficiência renal leve [*clearance* de creatinina calculada (CLcr) 60-89 mL/min, n=43], ou moderada (CLcr 30-59 mL/min, n=15), em comparação com pacientes com função renal normal (CLcr \geq 90 mL/min, n=85). Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr 15-29 mL/min).

Insuficiência hepática: não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de olaratumabe. Com base numa análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas no *clearance* de olaratumabe em pacientes com insuficiência hepática leve [bilirrubina total dentro do limite superior do normal (ULN) e AST > ULN ou bilirrubina total > 1,0-1,5 vezes ULN e qualquer nível AST, n=16] ou moderada (bilirrubina total > 1,5-3,0 vezes ULN, n=1), em comparação com pacientes com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq ULN, n=126). Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (bilirrubina total > 3,0 vezes ULN e qualquer nível de AST).

CONTRAINDICAÇÕES

LARTRUVO é contraindicado para pacientes que tenham histórico de reação de hipersensibilidade grave ao olaratumabe ou a qualquer outro ingrediente usado na formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão: reações relacionadas à infusão (RRI), incluindo reações anafiláticas, foram relatadas em ensaios clínicos com olaratumabe. As RRI ocorreram em 70 de 485 (14%) pacientes que receberam ao menos uma dose de olaratumabe em estudos clínicos. Para

68 desses 70 (97%) pacientes, a primeira ocorrência de RRI foi no primeiro ou segundo ciclo. RRI de Grau ≥ 3 ocorreram em 11 dos 485 (2,3%) pacientes, com uma (0,2%) fatalidade. Os sintomas de RRI incluíram rubor, falta de ar, broncoespasmo ou febre/calafrios, e em casos graves manifestados como hipotensão grave, choque anafilático ou parada cardíaca. RRI exigiram descontinuação permanente em 2,3% dos pacientes e interrupção da infusão em 10% dos pacientes. Todos os 59 pacientes com RRI Grau 1 ou 2 retomaram a administração de olaratumabe; 12 (20%) desses pacientes apresentaram RRI Grau 1 ou 2 com a reintrodução. A incidência de RRI na base de dados de segurança global (n=485) foi semelhante (18% versus 12%) entre os pacientes que receberam (56%) e aqueles que não receberam (44%) medicação prévia. Reações graves relacionadas à infusão, como reações anafiláticas, podem ocorrer apesar do uso da pré-medicação. O risco de reação anafilática está associado com níveis elevados de anticorpo IgE contra galactose- α -1-3-galactose. Monitorar os pacientes durante a infusão quanto a sinais e sintomas de RRI, em um ambiente com equipamento de reanimação disponível. Interromper imediatamente e permanentemente LARTRUVO em casos de RRI de Grau 3 ou 4 (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **REAÇÕES ADVERSAS**).

Imunogenicidade: da mesma forma que com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. Nos estudos clínicos, 13/370 (3,5%) dos pacientes avaliáveis tratados com olaratumabe apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-olaratumabe, decorrentes do tratamento, em um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Anticorpos neutralizantes foram detectados em todos os pacientes que apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-olaratumabe decorrentes do tratamento. Os efeitos dos anticorpos anti-olaratumabe na eficácia, segurança e exposição não puderam ser avaliados devido ao número limitado de pacientes com anticorpos anti-olaratumabe decorrentes do tratamento. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade a anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, o manuseio da amostra, o momento da coleta da amostra, as medicações concomitantes e a doença de base. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos a olaratumabe com as incidências de anticorpos a outros produtos pode ser enganosa.

Toxicologia não-clínica: estudos com animais não foram realizados para testar o potencial de carcinogenicidade, genotoxicidade ou diminuição da fertilidade de olaratumabe.

Uso durante gravidez, lactação e em pessoas com potencial reprodutivo

Uso em indivíduos com potencial reprodutivo: informar as mulheres em idade fértil, ou as mulheres que engravidarem durante o tratamento, dos riscos potenciais de LARTRUVO para o feto e para a manutenção da gravidez. Aconselhar as mulheres para evitar a gravidez (utilizar contracepção eficaz) durante o tratamento com LARTRUVO e por pelo menos 3 meses após a última dose.

Uso durante a gravidez (categoria C): evitar o uso de LARTRUVO em mulheres grávidas e só utilizar se o benefício potencial para a mãe superar o risco potencial para o feto. Com base no seu mecanismo de ação (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades farmacodinâmicas**), LARTRUVO tem potencial de causar dano fetal. LARTRUVO interrompe a sinalização da PDGFR- α e pode resultar em efeitos adversos durante fases críticas do desenvolvimento embrionário. Estudos em animais não foram realizados especificamente para avaliar o efeito de olaratumabe na reprodução feminina e no desenvolvimento fetal. Modelos em animais *knockout* relacionam a interrupção da sinalização do PDGFR- α a efeitos adversos no desenvolvimento embrionário. A administração de um anticorpo PDGFR- α murino a fêmeas de camundongo prenhes durante a organogênese causou malformações e variações esqueléticas. Não existem dados disponíveis sobre o uso de LARTRUVO em mulheres grávidas para informar os riscos associados com a droga. Aconselhar as mulheres grávidas do risco potencial para o feto.

Uso durante a lactação: não se sabe se olaratumabe é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto de LARTRUVO na produção de leite ou a sua presença no leite materno. O IgG humano é excretado no leite humano, mas os dados publicados sugerem que os anticorpos do leite materno não entram na circulação neonatal e infantil em quantidades substanciais. Devido ao risco potencial de reações adversas graves nos lactentes, é aconselhável que a amamentação não seja recomendada durante o tratamento com LARTRUVO e por pelo

menos 3 meses após a última dose.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de LARTRUVO em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: os estudos clínicos de olaratumabe não incluíram números suficientes de pacientes de 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de modo diferente dos pacientes mais jovens.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas: não há efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas associados com o uso de LARTRUVO.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre olaratumabe e doxorrubicina.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre LARTRUVO e plantas medicinais, álcool, nicotina e exames laboratoriais e não laboratoriais.

Não foram realizados estudos com o objetivo primário de avaliar interações medicamentosas entre olaratumabe e medicamentos comumente usados em pacientes com câncer, incluindo aqueles com sarcoma de partes moles (por exemplo, antieméticos, analgésicos, antidiarreicos, contraceptivos orais, etc).

Como anticorpos monoclonais não são metabolizados por enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos, não é esperado que a inibição ou a indução dessas enzimas por medicamentos co-administrados afetem a farmacocinética de olaratumabe. Da mesma forma, não é esperado que olaratumabe afete a farmacocinética de medicamentos co-administrados.

A administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo a doxorrubicina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A administração de vacinas vivas deve ser evitada em pacientes que recebem olaratumabe em associação com doxorrubicina.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos devem ser armazenados no refrigerador de 2 a 8°C até o momento de utilização. Manter o frasco na embalagem secundária de modo a proteger da luz. **NÃO CONGELE OU AGITE** o frasco. O prazo de validade é de 24 meses quando os frascos são armazenados de 2 a 8°C.

Armazene a solução para infusão sob refrigeração por até 24 horas de 2 a 8°C e por até 6 horas adicionais à temperatura ambiente (até 30°C). O tempo de armazenamento inclui a duração da infusão. Se refrigerada, permitir que a solução diluída chegue à temperatura ambiente antes da administração. **NÃO CONGELE OU AGITE** a solução para infusão.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter de 2 a 8°C por até 24 horas.

LARTRUVO está disponível como uma solução estéril, sem conservantes, clara a levemente opalescente, e incolor a levemente amarela, sem partículas visíveis. Depois da diluição em cloreto de sódio 0,9%, olaratumabe é administrado como uma infusão intravenosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Não administrar LARTRUVO por injeção intravenosa em *push* ou *bolus*. Não administrar ou misturar LARTRUVO com soluções contendo dextrose. Não administrar LARTRUVO em infusão concomitante de eletrólitos ou outras medicações no mesmo cateter intravenoso.

A dose recomendada de LARTRUVO é de 15 mg/Kg administrada por infusão intravenosa durante 60 minutos nos dias 1 e 8 de cada ciclo de três semanas, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Para os primeiros 8 ciclos, LARTRUVO é coadministrado com

doxorubicina, que é administrada no dia 1 de cada ciclo após a infusão de LARTRUVO.

Pré-medicação

Pré-medicação todos os pacientes com um antagonista de H1 (por exemplo, difenidramina) e dexametasona (ou medicamentos equivalentes) por via intravenosa, 30-60 minutos antes das doses de LARTRUVO, nos dias 1 e 8 do ciclo 1.

Para os ciclos subsequentes, pré-medicação todos os pacientes com um antagonista de H1 (por exemplo, difenidramina), por via intravenosa, 30-60 minutos antes de cada dose de LARTRUVO. Em pacientes que tenham sofrido reações relacionadas à infusão (RRI) de Grau 1 ou 2, interromper a infusão e administrar paracetamol, e repetir o antagonista de H1 e dexametasona (ou medicamentos equivalentes), conforme necessário. Para todas as infusões subsequentes, pré-medicação com o seguinte (ou medicamentos equivalentes): cloridrato de difenidramina (por via intravenosa), paracetamol e dexametasona (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR, Ajustes de dose**).

Ajustes de dose

Reações relacionadas à infusão (RRI): após a recuperação da RRI de Grau 1 e 2, reduzir a taxa de infusão de LARTRUVO em 50% e manter a taxa reduzida para todas as infusões seguintes [de acordo com os critérios do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE)] (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR, Pré-medicação**). Interromper imediatamente e permanentemente LARTRUVO para RRI de Grau 3 ou 4 (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Outras toxicidades não hematológicas: para toxicidade não hematológica grave de Grau 3, considerada relacionada a LARTRUVO, reduzir a dose de LARTRUVO a 12 mg/Kg para todas as infusões subsequentes.

Neutropenia: se ocorrer febre/infecção neutropênica ou neutropenia de Grau 4 com duração superior a uma semana, interromper temporariamente a administração de LARTRUVO até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de $1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$ ou superior e, em seguida, reduza a dose para 12 mg/Kg.

Para toxicidades relacionadas à doxorubicina, refira-se à bula atual.

Modo de usar

Instruções para administração

Inspeccionar o conteúdo do frasco quanto a materiais particulados e descoloração antes da diluição. Descarte o frasco caso sejam identificados materiais particulados ou descolorações.

1. Calcular a dose e o volume necessário de LARTRUVO para preparar a solução para infusão.
2. Retirar o volume necessário de LARTRUVO e depois diluir apenas com solução estéril de cloreto de sódio 0,9%, num recipiente de infusão intravenosa para um volume final de 250 mL. Inverter suavemente o recipiente para misturar adequadamente.
3. Descartar o frasco com a porção de LARTRUVO não utilizada.
4. Inspeccionar visualmente a solução para infusão para detecção de material particulado e descoloração antes da administração. Se partículas ou descolorações forem identificadas, descartar a solução.
5. Administrar a solução para infusão de LARTRUVO por via intravenosa durante 60 minutos através de uma linha de infusão independente. Lavar o sistema com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% ao final da infusão.

REAÇÕES ADVERSAS

Olaratumabe em associação com doxorubicina para sarcoma de partes moles:

A tabela a seguir apresenta a frequência e a gravidade das reações adversas medicamentosas (RAMs) observadas em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com olaratumabe na parte de Fase II de um estudo de Fase Ib/II de olaratumabe em associação com doxorubicina para sarcoma de partes moles.

Reduções na dose de olaratumabe em razão de reações adversas ocorreram em 25% (16/64) dos pacientes; a reação adversa mais comum que levou à redução da dose foi neutropenia Grau 3 ou 4 (20%). Atrasos na dose de olaratumabe em razão de reações adversas ocorreram em 52% (33/64) dos pacientes; as reações adversas mais comuns que resultaram em atrasos na dose foram neutropenia (33%), trombocitopenia (8%) e anemia (5%).

Tabela 2: Reações adversas ocorridas com taxa de incidência $\geq 5\%$ em pacientes recebendo olaratumabe e doxorrubicina para sarcoma de partes moles durante a parte de Fase II de um estudo de Fase Ib/II

Classe de sistema de órgão	Frequência ^a	Evento ^b	olaratumabe mais doxorrubicina (n=64)		doxorrubicina (n=65)	
			Todos os graus de toxicidade (%)	Grau de toxicidade ≥ 3 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Grau de toxicidade ≥ 3 (%)
Alterações no Sangue e Sistema Linfático	Muito Comum	Neutropenia	59,4	54,7	38,5	33,8
	Muito Comum	Trombocitopenia	25,0	10,9	21,5	7,7
	Muito Comum	Anemia	40,6	12,5	36,9	9,2
Problemas Gastrointestinais	Muito Comum	Diarreia	34,4	3,1	23,1	0
	Muito Comum	Mucosite	53,1	3,1	35,4	4,6
	Muito Comum	Náusea	73,4	1,6	52,3	3,1
	Muito Comum	Vômito	45,3	0	18,5	0
	Muito Comum	Dor abdominal	23,4	3,1	13,8	0
Alterações gerais e no local de administração	Muito Comum	Fadiga	68,8	9,4	69,2	3,1
	Muito Comum	Reações relacionadas à infusão ^c	12,5	3,1	3,1	0
Alterações no tecido musculoesquelético e conjuntivo	Muito Comum	Dor musculoesquelética ^d	64,1	7,8	24,6	1,5
Alterações metabólicas e nutricionais	Muito Comum	Diminuição de apetite	31,3	1,6	20,0	0
Alterações no Sistema Nervoso	Muito Comum	Neuropatia	21,9	0	10,8	0
	Muito Comum	Dor de cabeça	20,3	0	9,2	0
Alteração psiquiátrica	Muito Comum	Ansiedade	10,9	0	3,1	0
Alteração na visão	Muito Comum	Olhos secos	10,9	0	3,1	0

^a Muito comum: $\geq 10\%$.

^b Referir-se ao Critério NCI CTCAE (Versão 4.03) para cada grau de toxicidade.

^c Reações relacionadas à infusão é um termo composto com base numa avaliação de 57 termos.

^d Dor musculoesquelética inclui artralgia, dor nas costas, dor óssea, dor no flanco, dor na virilha, dor musculoesquelética no peito, dor musculoesquelética, mialgia, espasmos musculares, dor no pescoço e dor nas extremidades.

Os pacientes em ambos os grupos de tratamento que receberam 5 ou mais ciclos de doxorrubicina foram autorizados e receberam dexrazoxano antes de cada dose de doxorrubicina para minimizar o risco de cardiotoxicidade da doxorrubicina. Em geral, a taxa de disfunção cardíaca emergente do tratamento foi de 7%.

As toxicidades conhecidas reportadas para doxorrubicina, observadas na combinação de olaratumabe e doxorrubicina, incluem fadiga, anemia, trombocitopenia e alopecia. Consultar a

bula de doxorrubicina para a descrição completa de todos os eventos adversos associados ao tratamento com doxorrubicina.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Em caso de superdose, usar a terapia de suporte. Não há antídoto conhecido para superdose de olaratumabe.

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

REGISTRO MS – 1.1260.0197

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

ELI LILLY AND COMPANY – Indianápolis – EUA

Importado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Indústria Brasileira

Uso restrito a hospitais - Venda sob prescrição médica.



Histórico de alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/01/2018	0009230/18-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2017	0279416/17-8	Registro de Produto Biológico Novo	26/12/2017	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	Embalagem contendo 1 frasco de dose única com 500mg de olaratumabe em 50 mL (10mg/mL)
30/01/2018	007451818-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2017	0279416/17-8	Registro de Produto Biológico Novo	26/12/2017	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	Embalagem contendo 1 frasco de dose única com 500mg de olaratumabe em 50 mL (10mg/mL)
03/12/2018	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula	12/04/2018	0286837/18-7	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	06/08/2018	Apresentações	VPS	Embalagem contendo 1 frasco de dose única com 190 mg de olaratumabe em 19 mL (10 mg/mL)e embalagem contendo 1 frasco de dose única com 500 mg de olaratumabe em 50 mL (10 mg/mL).