

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lartruvo 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg оларатумаб (olaratumab).

Всеки флакон от 19 ml съдържа 190 mg оларатумаб.

Всеки флакон от 50 ml съдържа 500 mg оларатумаб.

Оларатумаб е човешко IgG1 моноклонално антитяло, получено в миши (NS0) клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон от 19 ml съдържа приблизително 22 mg (1 mmol) натрий.

Всеки флакон от 50 ml съдържа приблизително 57 mg (2.5 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lartruvo в комбинация с доксорубицин е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал сарком на меките тъкани, които не подлежат на радикално лечение чрез операция или лъчение и преди това не са лекувани с доксорубицин (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с оларатумаб трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в онкологията. Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на инфузията за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията (РСИ), при съответните условия с налично оборудване за реанимация (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза оларатумаб е 15 mg/kg, приложена като интравенозна инфузия на ден 1 и ден 8 на всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива

токсичност. Lartruvo се прилага в комбинация с доксорубин до 8 цикъла на лечение, последвано от монотерапия с Lartruvo при пациенти, чието заболяване не прогресира. Доксорубин се прилага на ден 1 на всеки цикъл, последван от инфузия на Lartruvo.

Премедикация

При всички пациенти трябва да се прилага премедикация с H1-антагонист (например, дифенхидрамин) и дексаметазон (или еквивалентни лекарствени продукти) интравенозно 30-60 минути преди дозите оларатумаб на ден 1 и ден 8 на цикъл 1. При следващите цикли, премедикация с H1-антагонист (например, дифенхидрамин) трябва да се прилага интравенозно 30-60 минути преди всяка доза оларатумаб.

При пациенти, които получат РСИ степен 1 или 2, инфузията трябва да се прекрати и да се приложи парацетамол, H1 антагонист и дексаметазон (или еквивалентни лекарствени продукти) според необходимостта. При всички следващи инфузии трябва да се прилага премедикация със следните (или еквивалентни) лекарствени продукти: дифенхидрамин хидрохлорид (интравенозно), парацетамол и дексаметазон.

В случай че интравенозното приложение на H1 антагонист не е възможно, трябва да се приложи еквивалентна алтернативна премедикация (например, дифенхидрамин хидрохлорид, перорално най-малко 90 минути преди инфузията).

Адаптиране на дозата за оларатумаб

За препоръките за коригиране на дозата, свързани с доксорубин, направете справка с актуалната кратка характеристика на продукта за доксорубин.

Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

Препоръки за лечение на РСИ на оларатумаб са дадени в Таблица 1.

Таблица 1 – Препоръки за лечение на реакции, свързани с инфузията

Степен на токсичност ^a	Препоръки за лечение (всяко събитие)
Степен 1-2	• Спрете инфузията. • Парацетамол, H1 антагонист и дексаметазон трябва да се приложат според необходимостта (вж. точка Премедикация). • Щом като реакцията се овладее, възобновете инфузията със скорост, намалена на 50 %.^b • Наблюдавайте пациента за влошаване на състоянието. • За следващите инфузии, моля вижте точка Премедикация.
Степен 3-4	• Незабавно и окончателно прекратете лечението с оларатумаб (вж. точка 4.4).

^a Степен според общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), версия 4.03

^b След като скоростта на инфузията веднъж е намалена поради реакция, свързана с инфузията, степен 1 или 2, се препоръчва за всички последващи инфузии да се използва по-бавната скорост на инфузия. Продължителността на инфузията не трябва да превишава 2 часа.

Друга нехематологична токсичност

За сериозна нехематологична токсичност степен > 3, която се счита за свързана с оларатумаб, приложението на оларатумаб трябва да се спре докато токсичността стане ≤ степен 1 или се върне до изходното ниво преди лечението. За следващите инфузии, дозата трябва да се намали до 12 mg/kg за сериозна токсичност степен 3 и до 10 mg/kg за токсичност степен 4. Ако токсичност степен 3 се повтори въпреки намалението на дозата, последната трябва да се намали

допълнително до 10 mg/kg. В случай на повторна поява на токсичност степен 4, лечението с оларатумаб трябва се прекрати окончателно.

Неутропения

Ако се наблюдава неутропенична треска/инфекция или неутропения степен 4 с продължителност повече от 1 седмица, приложението на оларатумаб трябва временно да се спре докато абсолютният брой на неутрофилите стане 1,000 / μ l или повече, след което приложението на оларатумаб трябва да се възобнови с намалена доза от 12 mg/kg. Ако неутропенична треска/инфекция или неутропения степен 4, които се задържат повече от 1 седмица, се повторят въпреки намалението на дозата, последната трябва да се намали допълнително до 10 mg/kg.

Специални популации

Старческа възраст (> 65 години)

Данните за пациенти в напреднала възраст (> 75 години) са много ограничени (вж. точка 4.8 и точка 5.1).

Не е необходимо намаление на дозата, различно от препоръчителното за пациентите от общата популация.

Бъбречно увреждане

Няма официални проучвания с оларатумаб при пациенти с бъбречно увреждане.

Популационните фармакокинетични (PopPK) данни предполагат, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Липсват данни относно приложението на оларатумаб при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/минута) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма официални проучвания с оларатумаб при пациенти с чернодробно увреждане.

Популационните фармакокинетични (PopPK) данни предполагат, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Има много ограничени данни относно приложението на оларатумаб при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на оларатумаб при деца на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

След разреждане в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, оларатумаб се прилага като интравенозна инфузия в продължение на приблизително 60 минути. За да се доставят по-големи инфузионни обеми, които може да са необходими за пациенти, нуждаещи се от по-високи дози, продължителността на инфузията трябва да се увеличи така, че да не се превишава максималната скорост на инфузия 25 mg/минута.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции, свързани с инфузията

В клинични проучвания с оларатумаб са съобщени реакции, свързани с инфузията (РСИ), включително анафилактични реакции. По-голямата част от тези реакции са наблюдавани по време на първата инфузия на оларатумаб или след нея. Симптомите на РСИ са зачервяване, задух, бронхоспазм или треска/втрисане, а при някои случаи се проявяват като тежка хипотония, анафилактичен шок или сърдечен арест с летален изход. Тежки РСИ, например анафилактични реакции, могат да настъпят въпреки прилагането на премедикация. Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на инфузията за признаци и симптоми на РСИ, при съответните условия с налично оборудване за реанимация. За лечение и коригиране на дозата при пациенти, получаващи по време на инфузията РСИ степен 1 или 2, вижте точка 4.2. При пациенти, които са получавали преди това РСИ степен 1 или 2, се препоръчва премедикация с дифенхидрамин хидрохлорид (интравенозно), парацетамол и дексаметазон. При пациенти, които получат РСИ степен 3 или 4, оларатумаб трябва незабавно и окончателно да бъде спрял (вж. точки 4.2 и 4.8).

Неутропения

Пациенти, получаващи оларатумаб и доксорубицин, са изложени на риск от развитие на неутропения (вж. точка 4.8). Броят на неутрофилите трябва да бъде проверен преди прилагането на дозата оларатумаб на ден 1 и ден 8 на всеки цикъл. Броят на неутрофилите трябва да се проследява по време на лечението с оларатумаб и доксорубицин, и трябва да бъдат прилагани поддържащи грижи, като антибиотици или G-CSF (гранулоцит-колониостимулиращ фактор), според местните препоръки. За коригиране на дозата, свързано с неутропения, направете справка в точка 4.2.

Хеморагични събития

Пациенти, получаващи оларатумаб и доксорубицин, са изложени на риск от развитие на хеморагични събития (вж. точка 4.8). Броят на тромбоцитите трябва да се проверява преди прилагането на дозата оларатумаб на ден 1 и ден 8 на всеки цикъл. Коагулационните параметри трябва да се проследяват при пациенти със състояния, предразполагащи към кървене, като употреба на антикоагуланти. В проучване на оларатумаб в комбинация с липозомен доксорубицин, е имало един случай на интракраниален кръвоизлив с летален изход при пациент, паднал по време на лечението.

Пациенти, лекувани преди това с антрациклин

Рискът от сърдечна токсичност нараства с увеличаване на кумулативните дози на антрациклини, включително доксорубицин. Липсват данни за комбинацията на оларатумаб и доксорубицин при пациенти, лекувани преди това с антрациклин, включително лекувани преди това с доксорубицин (вж. точка 4.1).

Диета с ограничен прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 22 mg натрий на всеки флакон от 19 ml и 57 mg натрий на всеки флакон от 50 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Сърдечна токсичност

Доксорубицин може да причини кардиотоксичност. Рискът за токсичност нараства с увеличаване на кумулативните дози и е по-висок при лица с анамнеза за кардиомиопатия, облъчване на медиастинума или предшестващо сърдечно заболяване. За да се сведе до минимум кардиотоксичността, свързана с доксорубицин, трябва да се има предвид прилагането на подходящи кардиопротективни мерки (измерване на фракцията на изтласкване на лява камера [ФИ на ЛК], като Ехо или MUGA (радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум) сканиране, мониториране на ЕКГ и/или използване на кардиопротективни средства) и да се планират при всички пациенти преди започването и по време на лечението.

Моля, направете справка с КХП на доксорубицин за препоръки относно сърдечния мониторинг.

В проучване фаза 2 пациентите в двете групи на лечение, които са получили 5 или повече цикъла на доксорубицин, са приемали дексразоксан преди всяка доза доксорубицин от цикъл 5 нататък, за да се сведе до минимум рискът за кардиотоксичност, свързана с доксорубицин (вж. точка 4.8 и точка 5.1).

Чернодробно увреждане

Тъй като доксорубицин се метаболизира бързо и се елиминира предимно чрез жлъчката, неговата токсичност се засилва при пациенти с чернодробно увреждане. Направете справка с КХП на доксорубицин относно подходящия мониторинг на чернодробната функция и коригирането на дозата на доксорубицин при пациенти с нарушена чернодробна функция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Оларатумаб е човешко моноклонално антитяло. В специално проучване за лекарствените взаимодействия (DDI) не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия при пациенти между оларатумаб и доксорубицин.

Не са провеждани други официални проучвания за лекарствените взаимодействия с оларатумаб и лекарствени продукти, които обикновено се използват при пациенти с рак, включително при пациенти със сарком на меките тъкани (например, антиеметични средства, аналгетици, антидиарийни средства, перорални контрацептиви и т.н.).

Тъй като моноклоналните антитела не се метаболизират чрез цитохром Р450 (CYP) ензимите или други ензими, които метаболизират лекарства, инхибирането или индуцирането на тези ензими от едновременно прилагани лекарствени продукти не се очаква да повлияе върху фармакокинетичните свойства на оларатумаб. Както и обратното, не се очаква оларатумаб да повлияе върху фармакокинетичните свойства на едновременно прилагани лекарствени продукти.

Прилагането на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, които са имунокомпрометирани от химиотерапевтични средства, включително доксорубицин, може да доведе до сериозни или летални инфекции. Ваксинирането с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи оларатумаб в комбинация с доксорубицин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечението с оларатумаб и трябва да бъдат информирани за възможния риск за бременността и фетуса. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с оларатумаб и до 3 месеца след последната доза оларатумаб.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на оларатумаб при бременни жени. Проучване за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, проведено с антимише PDGFR- α антитяло при мишки, показва фетални малформации и изменения в скелета (вж. точка 5.3). Въз основа на неговия механизъм на действие (вж. точка 5.1), оларатумаб притежава потенциал да увреди фетуса. Оларатумаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако възможната полза не оправдава възможния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали оларатумаб се екскретира в кърмата. Човешкият IgG се екскретира в кърмата, затова не се препоръчва кърмене по време на лечението с оларатумаб и до 3 месеца след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на оларатумаб върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Оларатумаб може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради честата поява на умора, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Пациенти, лекувани с оларатумаб от проучване фаза 2

Най-сериозните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (степен ≥ 3), наблюдавани в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин, са неутропения (54,7 %) и мускулно-скелетна болка (7,8 %).

Най-често срещаните НЛР са гадене, мускулно-скелетна болка, неутропения и мукозит.

Най-честите НЛР, свързани с окончателно прекъсване на лечението, са наблюдавани при 3 (4,7 %) пациенти, от които най-чести са реакциите, свързани с инфузията (3,1 %), и мукозитът (1,6 %).

Известна токсичност, съобщена за доксорубицин, наблюдавана в комбинацията оларатумаб и доксорубицин, включва умора, анемия, тромбоцитопения и алоpecia. Моля, направете справка с КХП на доксорубицин за пълните описания на всички нежелани реакции, свързани с лечението с доксорубицин.

Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

НЛР, които са съобщени при пациенти със сарком на меките тъкани, лекувани с оларатумаб в комбинация с доксорубицин в проучването фаза 2, са изброени по-долу в Таблица 2 по системо-органен клас, честота и степен на тежест по MedDRA. Използвана е следната конвенция за класифициране на честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата, НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, приемащи оларатумаб плюс доксорубицин за сарком на меките тъкани по време на фаза 2 частта на проучване фаза 16/2

Системо-органен клас	Нежелана реакция ^a	Обща честота	Честота на степен 3/4
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести	Много чести
	Лимфопения	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести	Не е съобщено
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести	Чести
	Мукозит	Много чести	Чести
	Гадене	Много чести	Чести
	Повръщане	Много чести	Не е съобщено
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^b	Много чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции, свързани с инфузията ^b	Много чести	Чести

^a Направете справка с Общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) (версия 4.03) за всяка степен на токсичност

^b Мускулно-скелетна болка включва артралгия, болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, болка в слабините, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, мускулно-скелетна болка, миялгия, мускулни спазми, болка във врата и болка в крайниците.

^b Реакциите, свързани с инфузията, включват анафилактични реакции/анафилактичен шок.

Описание на избрани НЛР

Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

РСИ са съобщени при 12,5 % от пациентите и се проявяват главно като втрисане, треска или диспнея. Тежки РСИ, включващи също събития с летален изход (вж. точка 4.4), са съобщени при 3,1 % от пациентите и се проявяват главно със задух, загуба на съзнание и хипотония. Всички тежки РСИ се развиват по време на първото приложение на оларатумаб или непосредствено след него.

Неутропения

В проучване фаза 2 честотата на неутропения е 59,4 % (всички степени) и 54,7 % (степен 3) в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин, и 38,5 % (всички степени) и 33,8 % (степен 3) в рамото на доксорубицин самостоятелно. Честотата на фебрилна неутропения е 12,5 % в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин и 13,8 % в рамото на доксорубицин самостоятелно. За коригиране на дозата, направете справка в точка 4.2.

Мускулно-скелетна болка

В проучване фаза 2 честотата на мускулно-скелетна болка е 64,1 % (всички степени) и 7,8 % (степен 3) в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин, и 24,6 % (всички степени) и 1,5 % (степен 3) в рамото на доксорубицин самостоятелно. При по-голямата част от пациентите болката е свързана с основния рак или метастазите на пациентите, или със съществуващи преди това или съпътстващи състояния. Повечето от тези събития са наблюдавани в първите 4 цикъла. Болката може да се задържи от няколко дни до 200 дни. При някои пациенти има рецидив на болка. Болката не се влошава във времето или по време на рецидив.

Сърдечна токсичност

Не е наблюдавана клинично значима разлика в кардиотоксичността, свързана с доксорубицин, между двете рамена на лечение в проучването. Честотата на сърдечни аритмии е подобна в

двете рамена (15,6 % в изследваното рамо и 15,4 % в контролното рамо). Честотата на сърдечна дисфункция, свързана с лечението, е сравнима между двете рамена на лечение (7,8 % в изследваното рамо и 6,2 % в контролното рамо).

Хеморагични събития

В проучване фаза 2 честотата на хеморагични събития, които са считани за свързани с което и да е от изпитваните лекарства, е 3,1 % във всяко рамо на лечение. Всички тези събития са степен 1/2 и са имали множество смущаващи фактори. Три събития степен ≥ 3 , включително едно слетален изход, са съобщени в програмата за клинично развитие на оларатумаб (вж. точка 4.4).

Токсичност при пациенти в старческа възраст

В популацията пациенти в старческа възраст има по-висока честота на нежеланите реакции степен ≥ 3 , нежеланите реакции, водещи до прекъсване на лечението, както и по-висока честота на хематологична токсичност, в сравнение с общата популация на проучването (вж. точка 4.2). Честотата на прекъсване на лечението е сравнима между рамената на лечение във всички възрастови групи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва опит с предозиране на Lartruvo в клинични проучвания при хора. Lartruvo е прилаган в проучване фаза 1 до 20 mg/kg на ден 1 и 8 на 21-дневен цикъл без да се достига максималната поносима доза. В случай на предозиране, използвайте поддържаща терапия. Няма известен антидот при предозиране на Lartruvo.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC27

Механизъм на действие

Оларатумаб е антагонист на рецептор- α на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR- α), експресиран върху туморни и стромални клетки. Оларатумаб е таргетно, рекомбинантно, напълно човешко имуноглобулин G подклас 1 (IgG1) моноклонално антитяло, което специфично се свързва с PDGFR- α , блокирайки свързването с PDGF AA, -BB и -CC и активирането на рецептора. В резултат, *in vitro* оларатумаб инхибира PDGFR- α сигналния път в туморните и стромалните клетки. В допълнение, *in vivo* оларатумаб показва, че разрушава PDGFR- α път в туморните клетки и инхибира нарастването на тумора.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува възможност за имуногенност.

Като цяло в проби от клинични проучвания е установена ниска честота както на възникващи в хода на лечението антилекарствени антитела, така и на неутрализиращи антитела.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на оларатумаб са оценени в многоцентрово проучване фаза 1b/2 при пациенти с хистологично или цитологично потвърден авансирал сарком на меките тъкани, нелекувани с антрациклин, които не подлежат на радикално лечение чрез операция или лъчелечение. Пациенти с гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) или сарком на Карпоси не са включени. Фаза 2 частта на проучването е рандомизирано, отворено проучване на оларатумаб плюс доксорубицин спрямо доксорубицин самостоятелно. Общо са рандомизирани 133 пациенти, от които 129 са получили най-малко една доза от изследваното лечение (64 в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин и 65 в рамото на доксорубицин). Пациентите трябва да имат хистологично или цитологично потвърден авансирал сарком на меките тъкани и функционален статус 0-2 по ECOG. Рандомизацията е стратифицирана според експресията на PDGFR- α (позитивна спрямо негативна), броя на предходните линии на лечение (0 спрямо 1 или повече линии), хистологичния вид на тумора (лейомиосарком, синовиален сарком и други) и функционалния статус по ECOG (0 или 1 спрямо 2).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или оларатумаб (15 mg/kg) на ден 1 и ден 8 плюс доксорубицин (75 mg/m^2) на ден 1 на всеки 21-дневен цикъл до 8 цикъла или доксорубицин (75 mg/m^2) самостоятелно на ден 1 на всеки 21-дневен цикъл, също до 8 цикъла. Оларатумаб и доксорубицин се прилагат чрез интравенозна инфузия. По време на цикъл 5 до цикъл 8 в двете рамена, по преценка на изследователя може да бъде прилаган дексразоксан (дозиран в съотношение 10:1 към прилаганата доза доксорубицин) на ден 1 на всеки цикъл, за да се намали възможната кардиотоксичност, свързана с доксорубицин. Всички пациенти, които получават повече от 4 цикъла на доксорубицин, получават дексразоксан. Пациентите в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин могат да продължат да получават монотерапия с оларатумаб до настъпване на прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или някаква друга причина за прекратяване на лечението.

Демографските и изходните характеристики са доста сходни между рамената на лечение във фаза 2 частта на клиничното проучване. Средната възраст е 58 години, като 42 пациенти са на възраст ≥ 65 години. От европейската раса са 86,4 % от пациентите. Повече от 25 различни подвида на сарком на меките тъкани са представени в това проучване, като най-често срещаните са лейомиосарком (38,4 %), недиференциран плеоморфен сарком (18,1 %) и липосарком (17,3 %). Други подвидове се представени рядко. Пациентите са получавали преди това 0-4 линии на терапия за лечение на авансирало заболяване, но не са получавали лечение с антрациклини. Броят на пациентите, получаващи системна терапия след проучването, е подобен между рамената. Десет пациенти в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин и 5 пациенти в рамото на доксорубицин получават след проучването само лъчетерапия. 3 пациенти в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин и 1 пациент в рамото на доксорубицин след проучването претърпяват само операция. 2 пациенти в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин след проучването получават лъчелечение и претърпяват операция; в рамото на доксорубицин няма такива.

Медианата на кумулативната доза доксорубицин е $487,6 \text{ mg/m}^2$ в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин и $299,6 \text{ mg/m}^2$ в рамото на доксорубицин самостоятелно. Критерият за първичния резултат за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS - progression free survival) според оценката на изследователя. Основните критерии за вторичните резултати за ефикасност са обща преживяемост (OS - Overall Survival) и степен на обективно повлияване (ORR - objective response rate) (вж. Таблица 3). Проучването постига своята първична крайна точка (PFS). PFS според *post hoc*, слъпа, независима оценка е 8,2 месеца спрямо 4,4 месеца; HR = 0,670; $p = 0,1208$. Наблюдавано е статистически значимо подобрене в OS в рамото на оларатумаб плюс доксорубицин в сравнение с лечението с доксорубицин самостоятелно в общата популация. Основният анализ се извършва в следните две подгрупи: лейомиосарком (ЛМС) и неЛМС (друго). Подгруповият анализ на OS е представен на Фигура 2. Разликата в степента на обективно повлияване [пълно повлияване (CR) + частично повлияване (PR)] според оценката на изследователя не е статистически значима (съответно, 18,2 % спрямо 11,9 % при

пациенти, рандомизирани да получават олартумаб плюс доксорубин, в сравнение с пациенти, рандомизирани да получават доксорубин).

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 3, Фигура 1 и Фигура 2.

Таблица 3. Резюме на данните за преживяемост – ITT популация

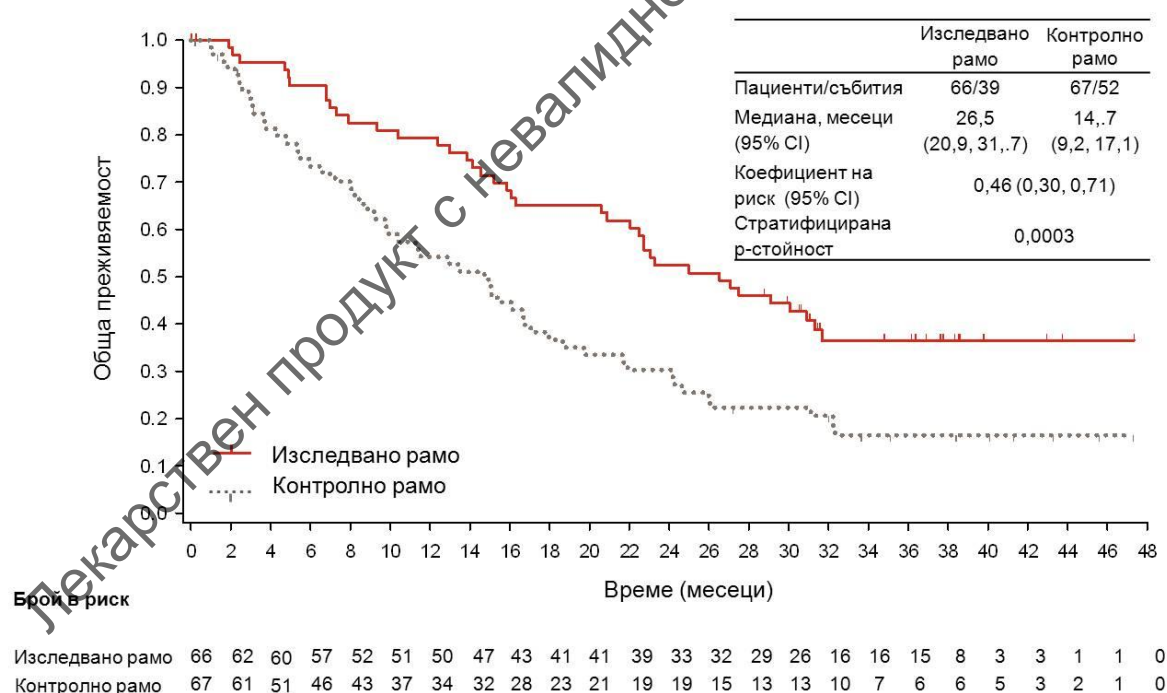
	Lartruvo плюс доксорубин (n = 66)	Доксорубин самостоятелно (n = 67)
Преживяемост без прогресия, месеци*		
Медиана (95 % CI)	6,6 (4,1, 8,3)	4,1 (2,8, 5,4)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,672 (0,442, 1,021)	
р-стойност	0,0615**	
Обща преживяемост, месеци		
Медиана (95 % CI)	26,5 (20,9, 31,7)	14,7 (9,2, 17,1)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,463 (0,301, 0,710)	
р-стойност	0.0003	

Съкращения: CI = доверителен интервал

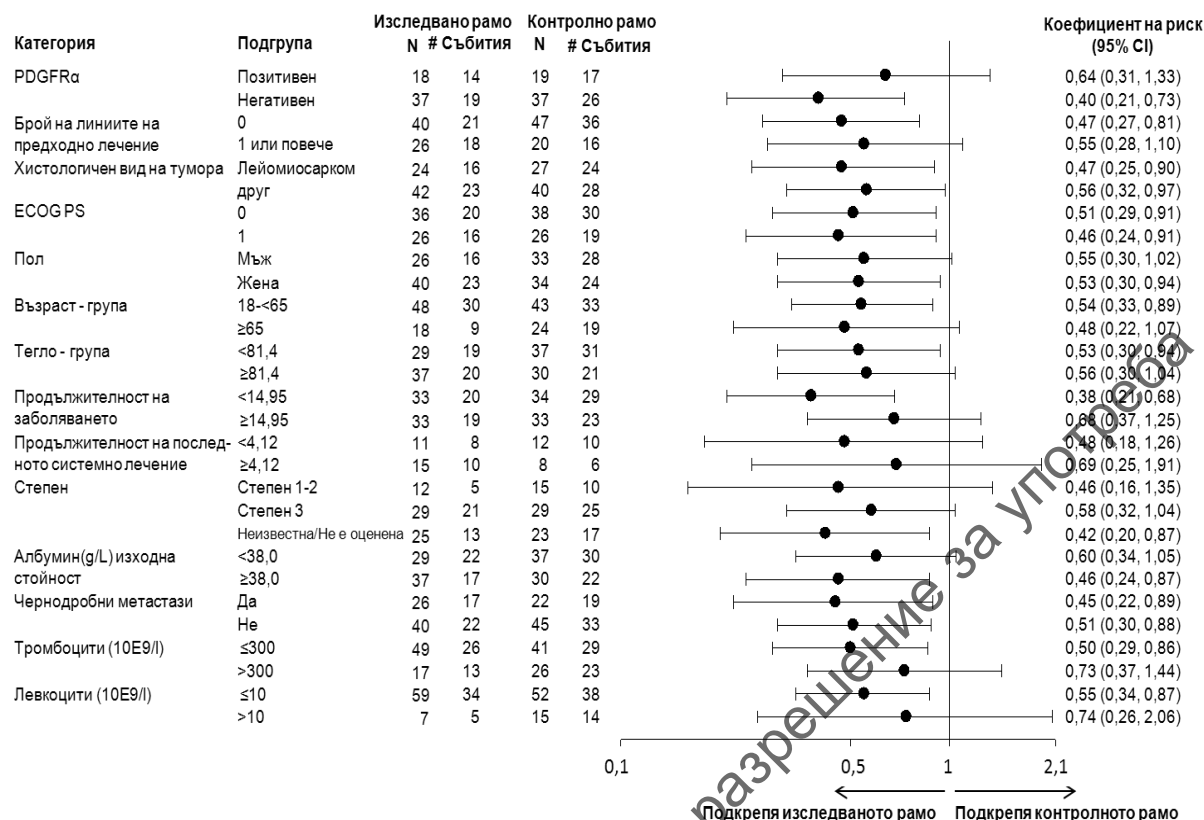
* по преценка на изследователя

**постига определеното в протокола на фаза 2 ниво на значимост 0,19

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за Lartruvo плюс доксорубин спрямо доксорубин самостоятелно



Фигура 2. Forest plot за подгрупов анализ на общата преживяемост (ITT - популация)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с олартумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при сарком на меките тъкани (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази Кратка характеристика на продукта съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оларатумаб се прилага само като интравенозна инфузия.

Разпределение

На базата на популационен фармакокинетичен модел (PopPK), средният (CV %) обем на разпределение на олартумаб в стационарирано състояние (V_{ss}) е 7,7 l (16 %).

Елиминиране

На базата на PopPK модел средният (CV %) клирънс на олартумаб е 0,56 l/ден (33 %). Това съответства на среден терминален полуживот приблизително 11 дни.

Специални популации

На базата на PopPK анализ, възрастта, полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на оларатумаб. Клирънсът и обемът на разпределение имат положителна корелация с телесното тегло.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за оценка на ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на оларатумаб. На базата на PopPK анализ, не са наблюдавани клинично значими разлики в клирънса на оларатумаб при пациенти с леко (изчислен креатининовия клирънс [CL_{Cr}] 60-89 ml/минута, n = 43) или умерено (CL_{Cr} 30-59 ml/минута, n = 15) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (CL_{Cr} ≥90 ml/минута, n = 85). Липсват данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} 15-29 ml/минута).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за оценка на ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на оларатумаб. На базата на PopPK анализ, не са наблюдавани клинично значими разлики в клирънса на оларатумаб при пациенти с леко (общ билирубин в рамките на горната граница на нормата и АСАТ > горната граница на нормата, или общ билирубин > 1,0-1,5 пъти горната граница на нормата и всякакво ниво на АСАТ, n = 16), или умерено (общ билирубин > 1,5-3,0 пъти горната граница на нормата, n = 1) чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (общ билирубин и АСАТ ≤ горната граница на нормата, n = 126). Липсват данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3,0 пъти горната граница на нормата и всякакво ниво на АСАТ).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане при маймуни.

Не са провеждани проучвания при животни за изследване на оларатумаб за карциногенен потенциал, генотоксичност или увреждане на фертилитета. Приложението на антимише PDGFR- α сурогатно антитяло на бременни мишки по време на органогенезата с доза 50 и 150 mg/kg води до увеличаване на малформациите (патологично развитие на клепачите) и изменения в скелета (допълнително място на осификация във фронталната кост/париеталните кости). Ефектите при фетуса при мишки, на които е прилагано сурогатно антитяло, са наблюдавани при експозиции, по-малки от AUC експозицията при максималната препоръчителна доза 15 mg/kg оларатумаб при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Глицин (E640)
Натриев хлорид
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
L-хистидин
Полисорбат 20 (E432)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се прилага или смесва с разтвори, съдържащи декстроза.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

След разреждане

Този продукт не съдържа консерванти. От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор за прилагане трябва да се употреби веднага. Ако не бъде употребен веднага, разтворът за прилагане трябва да се съхранява в хладилник до 24 часа при температура от 2°C до 8°C и за допълнителни 8 часа при стайна температура (до 25 °C), при условие, че разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Периодът на съхранение включва времетраенето на инфузията.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

19 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) с хлоробутилова еластомерна запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова капачка.

50 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) с хлоробутилова еластомерна запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова капачка.

Опаковка по 1 флакон от 19 ml.

Опаковка по 2 флакона от 19 ml.

Опаковка по 1 флакон от 50 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инфузионният разтвор трябва да се приготви като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвения разтвор.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба. Не разклащайте флакона. Преди приложение съдържанието на флаконите трябва да се огледа за видими частици и промяна в цвета (концентратът за инфузионен разтвор трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт без видими частици). Ако се установи наличие на видими частици или промяна в цвета, флаконът трябва да се изхвърли. Дозата и обемът на олартумаб, които са необходими, трябва да се изчислят, за да се приготви инфузионният разтвор. Флаконите съдържат 190 mg или 500 mg като 10 mg/ml разтвор на олартумаб. Като разредител да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

В случай на използване на предварително напълнен сак за интравенозна инфузия

Въз основа на изчисления обем на олартумаб, съответният обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор трябва да се отстрани от предварително напълнения инфузионен сак от 250 ml. В асептични условия изчисленият обем на олартумаб трябва да се прехвърли в инфузионния сак. Крайният общ обем в сака трябва да бъде 250 ml. Сакът трябва внимателно да се преобърне, за да се гарантира адекватно смесване. Инфузионният разтвор ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА ИЛИ РАЗКЛАЩА.

В случай на използване на празен сак за интравенозна инфузия

В асептични условия изчисленият обем на оларатумаб трябва да се прехвърли в празния сак за интравенозна инфузия. В сака трябва да се добави достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се достигне общ обем 250 ml. Сакът трябва внимателно да се преобърне, за да се гарантира адекватно смесване. Инфузионният разтвор **ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА ИЛИ РАЗКЛАЩА**.

Прилагайте с инфузионна помпа. Трябва да се използва отделна инфузионна система и в края на инфузията системата трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Неизползваната част от оларатумаб, която е останала във флакона, трябва да се изхвърли, тъй като продуктът не съдържа антимикуробни консерванти.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1143/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 ноември 2016 г.
Дата на последно подновяване: 21 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Неприложимо

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14, ал. 7 от Регламент (ЕО)
№ 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди допълнително ефикасността и безопасността на оларатумаб при лечение на пациенти с авансирал сарком на меките тъкани, ПРУ трябва да подаде доклада от клинично проучване за проучването фаза III JGDJ, сравняващо доксорубицин плюс оларатумаб спрямо доксорубицин при пациенти с авансирал или метастатичен сарком на меките тъкани (STS) (включително експлораторни биомаркерни данни).	31 януари 2020 г.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ - флакон от 50 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lartruvo 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
оларатумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от концентрата съдържа 10 mg оларатумаб.
Един флакон от 50 ml съдържа 500 mg оларатумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, глицин, натриев хлорид, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-хистидин, полисорбат 20 и вода за инъекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

500 mg/50 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V.

Rapendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1143/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ - флакон от 19 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lartuvo 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
оларатумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от концентрата съдържа 10 mg оларатумаб.
Един флакон от 19 ml съдържа 190 mg оларатумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, глицин, натриев хлорид, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-хистидин, полисорбат 20 и вода за инъекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

190 mg/19 ml
1 флакон
2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V.
Rapendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1143/002 – 1 флакон от 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 флакона от 19 ml.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА - флакон от 50 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lartuvo 10 mg/ml стерилен концентрат
оларатумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от концентрата съдържа 10 mg оларатумаб.
Един флакон от 50 ml съдържа 500 mg оларатумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, глицин, натриев хлорид, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-хистидин, полисорбат 20 и вода за инъекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

500 mg/50 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За i.v. приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.

Rapendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1143/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА - флакон от 19 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lartruvo 10 mg/ml стерилен концентрат
оларатумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от концентрата съдържа 10 mg оларатумаб.
Един флакон от 19 ml съдържа 190 mg оларатумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, глицин, натриев хлорид, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-хистидин, полисорбат 20 и вода за инъекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

190 mg/19 ml
1 флакон
2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За i.v. приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1143/002 – 1 флакон от 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 флакона от 19 ml.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Lartruvo 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор оларатумаб (olaratumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lartruvo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lartruvo
3. Как да приемате Lartruvo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lartruvo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lartruvo и за какво се използва

Lartruvo съдържа активното вещество оларатумаб, което принадлежи към група лекарства, наречени моноклонални антитела.

Оларатумаб разпознава и се прикрепя специфично към белтък, известен като рецептор- α на тромбоцитния растежен фактор (РТРФ- α). РТРФ- α се намира в големи количества в някои ракови клетки, където стимулира клетките да растат и да се делят. Когато оларатумаб се прикрепя към РТРФ- α , може да пречи на раковата клетка да расте и оцелява.

Lartruvo се използва в комбинация с друго противотуморно лекарство, наречено доксорубицин, за лечение на възрастни със сарком на меките тъкани в напреднал стадий, които преди това не са лекувани с доксорубицин. Саркомът на меките тъкани е рак, който се появява внезапно в меките тъкани, като мускули, мастна тъкан, хрущяли и кръвоносни съдове.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lartruvo

Не трябва да приемате Lartruvo

- ако сте алергични към оларатумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да информирате Вашия лекар за всяко от следните:

- ако получавате някакво лечение за сърдечно или чернодробно заболяване

Говорете **веднага** с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някое от следните се отнася до Вас (или не сте сигурни):

– Реакция, свързана с инфузията

По време на лечението с Lartruvo може да се появят реакции, свързани с инфузията. Тези реакции може да бъдат алергични. Признаците може да включват болка в гърба, болка и/или стягане в гръдния кош, втрисане, треска, зачервяване, затруднено дишане и хрипове. В тежки случаи може да имате много ниско кръвно налягане, прималяване и да получите дихателна недостатъчност, причинена от стеснение на дихателните пътища, което може да бъде животозастрашаващо. Вашият лекар ще Ви даде други лекарства преди да приемете Lartruvo, за да намали риска от реакции, свързани с инфузията. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции по време на инфузията и след нея. Ако имате тежка реакция, свързана с инфузията, Вашият лекар може да препоръча намаляване на дозата на Lartruvo или да спре Вашето лечение с Lartruvo. Вижте точка 4 за повече подробности относно реакциите, свързани с инфузията, които може да възникнат по време на лечението или след него.

– Кървене

Lartruvo и доксорубин могат да намалят броя на Вашите тромбоцити. Тромбоцитите помагат Вашата кръв да се съсирва и ниският брой на тромбоцитите може да увеличи риска от кървене. Ако получите значимо кървене, признаците може да включват прекомерна умора, слабост, замаяност или промени в цвета на изпражненията Ви. Преди лечението с Lartruvo Вашият лекар ще провери броя на Вашите тромбоцити.

– Намаляване на броя на белите кръвни клетки

Lartruvo и доксорубин могат да намалят броя на белите кръвни клетки (включително на неутрофилите). Белите кръвни клетки са важни за борба с инфекциите. Ниският брой на белите кръвни клетки може да увеличи риска от развитие на инфекции при Вас. Преди лечението с Lartruvo Вашият лекар ще провери броя на Вашите бели кръвни клетки.

Деца и юноши

Lartruvo не трябва да се прилага при пациенти на възраст под 18 години, тъй като липсва информация относно това как действа лекарството в тази възрастова група.

Други лекарства и Lartruvo

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Преди да започнете лечението трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Избягвайте забременяване, докато приемате това лекарство и най-малко 3 месеца след последната доза Lartruvo, тъй като това лекарство може да увреди плода. Разговаряйте с Вашия лекар относно най-добрата контрацепция за Вас.

Не е известно дали оларатумаб преминава в кърмата и дали кърмачето е изложено на риск от увреждане. **Попитайте Вашия лекар**, дали може да кърмите по време на лечение с Lartruvo или след него.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали Lartruvo ще повлияе върху Вашата способност за шофиране. Ако получите някакви признаци, които повлияват способността Ви да се концентрирате и реагирате, като например умора, недейте да шофирате или да работите с машини, докато ефектът отзвучи.

Lartruvo съдържа натрий

Това лекарство съдържа 22 mg натрий във всеки флакон от 19 ml и 57 mg натрий във всеки флакон от 50 ml. Това трябва да се има в предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да приемате Lartruvo

Лекар с опит в употребата на противотуморни лекарства ще контролира Вашето лечение с Lartruvo.

Премедикация

Преди да получите Lartruvo ще Ви бъдат дадени лекарства за намаляване на риска от реакция, свързана с инфузията.

Доза и приложение

Препоръчителната доза Lartruvo е 15 mg на килограм телесно тегло на ден 1 и ден 8 на всеки 3-седмичен цикъл. Lartruvo се прилага в комбинация с лекарството доксорубицин до 8 цикъла, а след това се прилага самостоятелно. Броят на инфузиите, които получавате, ще зависи от това колко добре действа Lartruvo и за какъв период има резултат от лечението, и колко добре ще се чувствате. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Това лекарство се прилага като инфузия във вена посредством система. Инфузията трае около 60 минути.

Подробни указания за Вашия лекар или Вашата медицинска сестра за това как да приготвят инфузията с Lartruvo са включени в края на тази листовка (вижте „Указания за употреба“).

Коригиране на дозата

По време на всяка инфузия Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции. Ако получите сериозни нежелани реакции, включително намаляване на броя на белите кръвни клетки, Вашият лекар може също да Ви даде по-ниска доза или да отложи прилагането на Вашата доза Lartruvo. Ако по време на лечението, имате реакция, свързана с инфузията, Вашият лекар или медицинска сестра могат да забавят скоростта или спрат инфузията с Lartruvo.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще обясни рисковете и ползите от Вашето лечение.

Съобщени са следните нежелани реакции:

Инфузионни реакции

Lartruvo се свързва с инфузионни реакции (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“). **Кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако не се чувствате добре по време на инфузията.** По-долу е даден списък с някои типични признаци, свързани с инфузионните реакции:

- Прималяване
- Повишена температура (треска)
- Втрисане
- Зачервяване
- Задух

Могат да се появят и други признаци (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“). Вашият лекар може да обмисли забавяне на скоростта на инфузията на Lartruvo или нейното спиране, за да държи под контрол тези признаци.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене
- болка в мускулите, ставите или костите (мускулно-скелетна болка)

- нисък брой на белите кръвни клетки (включително на неутрофилите и лимфоцитите, което може да повиши риска от инфекции)
- болка или язви в устата или гърлото (мукозит)
- повръщане
- диария
- главоболие
- реакции, свързани с инфузията

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lartruvo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Флаконът да не се замразява или разклаща.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Инфузионен разтвор: След разреждане и приготвяне лекарството трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8 °C, и за допълнителни 8 часа при стайна температура (под 25 °C). Инфузионният разтвор да не се замразява или разклаща. Не прилагайте разтвора, ако забележите някакви видими частици или промяна в цвета.

Това лекарство е само за еднократна употреба.

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lartruvo

- Активното вещество е оларатумаб. Всеки милилитър от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg оларатумаб.
Всеки флакон от 19 ml съдържа 190 mg оларатумаб.
Всеки флакон от 50 ml съдържа 500 mg оларатумаб.
- Другите съставки са манитол, глицин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-хистидин, натриев хлорид (*вижте точка 2 „Lartruvo съдържа натрий“*), полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда Lartruvo и какво съдържа опаковката

Lartruvo концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра до слабо опалесцентна и безцветна до бледожълта течност, доставяна в стъклен флакон с еластомерна запушалка.

Предлага се в опаковки по:

- 1 флакон от 19 ml
- 2 флакона от 19 ml
- 1 флакон от 50 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

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: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +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

Дата на последно преразглеждане на листовката < {месец ГГГГ}>.

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба
Lartruvo 10 mg/ml
концентрат за инфузионен разтвор
оларатумаб

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Пригответе инфузионния разтвор като използвате асептична техника, за да гарантирате стерилността на приготвения разтвор.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба. Огледайте съдържанието на флаконите за видими частици и промяна в цвета. Преди разреждане концентратът за инфузионен разтвор трябва да бъде бистър до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт. Ако се установи наличие на видими частици или промяна в цвета, флаконът трябва да се изхвърли.

Флаконите съдържат 190 mg или 500 mg като 10 mg/ml разтвор на оларатумаб, изчислете дозата и обема на оларатумаб, които са необходими за приготвяне на инфузионния разтвор. Като разредител използвайте само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

За приложение с помощта на предварително напълнени сакове за интравенозна инфузия

Въз основа на изчисления обем на оларатумаб, като използвате асептична техника, отстранете съответния обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от предварително напълнения инфузионен сак от 250 ml и прехвърлете лекарството оларатумаб в сака, за да се получи отново 250 ml краен обем в сака. Внимателно преобърнете сака, за да се смеси. Инфузионният разтвор **ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА ИЛИ РАЗКЛАЩА**. НЕ разреждайте с други разтвори и НЕ прилагайте инфузията заедно с други електролити или лекарства.

За приложение с помощта на празни сакове за интравенозна инфузия

В асептични условия прехвърлете изчисления обем на оларатумаб в празния инфузионен сак. Добавете в сака достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се достигне общ обем 250 ml. Внимателно преобърнете сака, за да се смеси. Инфузионният разтвор **ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА ИЛИ РАЗКЛАЩА**. НЕ разреждайте с други разтвори и НЕ прилагайте инфузията заедно с други електролити или лекарства.

Прилагайте чрез инфузионна помпа. Трябва да се използва отделна инфузионна система и в края на инфузията инфузионната система трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Преди приложение лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се огледат внимателно за видими частици. Ако се установи наличие на видими частици, изхвърлете инфузионния разтвор.

Изхвърлете неизползваната част от оларатумаб, която е останала във флакона, тъй като продуктът не съдържа антимикробни консерванти.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за оларатумаб, научните заключения на CHMP са, както следва:

Въз основа на случаи на анафилактична реакция и анафилактичен шок, съобщени в постмаркетингови условия, тези нежелани лекарствени реакции трябва да се упоменат специално като група "реакции, свързани с инфузията" в точка 4.8 на КХП. Честотата на анафилактични реакции/анафилактичен шок вече е изчислена като част от реакциите, свързани с инфузията степен 3-4, в таблицата с нежелани лекарствени реакции (НЛР) в същата точка на КХП. Настоящият текст в листовката се счита достатъчен за съобщаване на този риск.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за оларатумаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) оларатумаб, е непроменено и предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба