

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lartuvo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje olaratumabum 10 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 19 ml obsahuje olaratumabum 190 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje olaratumabum 500 mg.

Olaratumab je lidská monoklonální protilátka IgG1 vytvořená v myších (NS0) buňkách technologií rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička o objemu 19 ml obsahuje přibližně 22 mg (1 mmol) sodíku.

Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje přibližně 57 mg (2,5 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý až lehce opalescentní, bezbarvý až nažloutlý roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lartuvo je indikován v kombinaci s doxorubicinem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání, které nelze podrobit kurativní léčbě operací nebo radioterapií a kteří nebyli dříve léčeni doxorubicinem (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba olaratumabem musí být zahájena a vedena lékaři se zkušenostmi v onkologii. Pacientům je nutno infuzi podávat v zařízení s dostupným vybavením pro resuscitaci a během podávání monitorovat výskyt známek či příznaků reakcí souvisejících s infuzí (IRR) (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka olaratumabu je 15 mg/kg podávaná intravenózní infuzí ve dnech 1 a 8 každého 3týdenního cyklu až do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity. Přípravek Lartuvo se podává v kombinaci s doxorubicinem po dobu až 8 léčebných cyklů; poté se přípravek Lartuvo podává dále v monoterapii u pacientů, u kterých nedošlo k progresi onemocnění. Doxorubicin se podává v den 1 každého cyklu po podání infuze přípravku Lartuvo.

Premedikace

Ve dnech 1 a 8 cyklu 1 se má všem pacientům 30–60 minut před dávkou olaratumabu podat intravenózně premedikace antagonistou H1 receptorů (např. difenhydraminem) a dexamethasonem (nebo ekvivalentními léčivými přípravky). V dalších cyklech se má 30–60 minut před každou dávkou olaratumabu podat intravenózně premedikace antagonistou H1 receptorů (např. difenhydraminem).

U pacientů, u kterých dojde k IRR stupně 1 nebo 2, má být infuze přerušena a podle potřeby se má podat paracetamol, antagonist H1 receptorů a dexamethason (nebo ekvivalentní léčivé přípravky). U všech dalších infuzí se má podat premedikace těmito (nebo ekvivalentními) léčivými přípravky: difenhydramin-hydrochloridem (intravenózně), paracetamolem a dexamethasonem.

V případě, že intravenózní podání antagonisty H1 receptorů není možné, má být podána alternativní premedikace (např. difenhydramin-hydrochlorid perorálně alespoň 90 minut před infuzí).

Úprava dávkování olaratumabu

Pro doporučení na úpravu dávkování ve vztahu k doxorubicinu viz aktuální souhrn údajů o přípravku doxorubicinu.

Reakce související s infuzí (IRR)

Doporučení k léčbě IRR olaratumabu jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1 – Doporučení k léčbě reakcí souvisejících s infuzí (IRR)

Stupeň toxicity ^a	Doporučení k léčbě (jakýkoli výskyt)
Stupeň 1-2	• Zastavte infuzi • Dle potřeby mají být podány paracetamol, antagonist H1 receptorů a dexamethason (viz bod týkající se premedikace) • Po odeznění reakce znovu zahajte infuzi rychlostí sníženou na 50 %^b • Monitorujte pacienta, zda nedochází ke zhoršení stavu. • Informace o dalších infuzích viz bod týkající se premedikace.
Stupeň 3-4	• Okamžitě a trvale ukončete léčbu olaratumabem (viz bod 4.4).

^a Stupeň podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky institutu National Cancer Institute (NCI CTCAE), verze 4.03

^b Po snížení rychlosti infuze kvůli reakci související s infuzí stupně 1 nebo 2 se doporučuje, aby byla použita nižší rychlost podávání infuze u všech dalších infuzí. Doba podávání infuze nemá překročit 2 hodiny.

Jiné nehematologické toxicity

U závažné nehematologické toxicity stupně ≥ 3 považované za související s olaratumabem se má dávka olaratumabu přerušit, dokud se toxicita nesníží na stupeň ≤ 1 nebo dokud se nevrátí na původní hodnotu před zahájením léčby. U dalších infuzí má být dávka snížena na 12 mg/kg u závažných toxicit stupně 3 a na 10 mg/kg u toxicit stupně 4. Pokud dojde k opakovanému výskytu toxicity stupně 3 i přes redukci dávky, dávka má být dále snížena na 10 mg/kg. V případě opakovaného výskytu toxicity stupně 4 má být léčba olaratumabem trvale ukončena.

Neutropenie

Pokud se vyskytne neutropenická horečka/infekce nebo neutropenie stupně 4 trvající déle než 1 týden, má být podávání olaratumabu dočasně přerušeno až do doby, kdy bude absolutní počet neutrofilů 1 000/ μ l nebo vyšší, a pak se má podávání olaratumabu obnovit ve snížené dávce 12 mg/kg. Pokud se

neutropenická horečka/infekce nebo neutropenie stupně 4 trvající déle než 1 týden vyskytne přes redukci dávky znovu, dávka má být dále snížena na 10 mg/kg.

Zvláštní populace

Starší osoby (>65 let)

Údaje o velmi starých pacientech (>75 let) jsou velmi omezené (viz body 4.8 a 5.1). Není nutné snížení dávky nad rámec doporučení pro obecnou skupinu pacientů.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie s olaratumabem. PopPK (populační farmakokinetické) údaje naznačují, že u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (vypočtená clearance kreatininu <30 ml/min) neexistují žádné údaje týkající se podávání olaratumabu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie s olaratumabem. PopPK údaje naznačují, že u pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Existují velmi omezené údaje týkající se podávání olaratumabu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost olaratumabu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) se olaratumab podává v intravenózní infuzi po dobu přibližně 60 minut. Aby bylo možné podat infuze o větším objemu, který může být potřebný u pacientů s potřebou vyšších dávek, má být trvání infuze prodlouženo tak, aby nebyla překročena maximální rychlost podávání infuze 25 mg/minutu.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce související s infuzí

V klinických hodnoceních s olaratumabem byly hlášeny reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí. Většina těchto reakcí se vyskytla během první infuze olaratumabu nebo po ní. Mezi příznaky IRR patřily zčervenání, dušnost, bronchospasmus nebo horečka/zimnice; v některých případech se IRR manifestovaly jako těžká hypotenze, anafylaktický šok nebo fatální srdeční zástava. Závažné IRR, jako je např. anafylaktická reakce, se mohou vyskytnout i přesto, že byla podána premedikace. Pacientům je nutno infuzi podávat v zařízení s dostupným vybavením pro resuscitaci a během podávání infuzí monitorovat výskyt známek či příznaků IRR. Informace o léčbě a úpravě dávky u pacientů, u nichž došlo během podávání infuze k IRR stupně 1 nebo 2, viz bod 4.2. U pacientů, u nichž dříve došlo k výskytu IRR stupně 1 nebo 2, se doporučuje premedikace difenhydramin-hydrochloridem (intravenózně), paracetamolem a dexamethasonem. U pacientů, u nichž došlo k IRR stupně 3 nebo 4, musí být podávání olaratumabu okamžitě a trvale ukončeno (viz body 4.2 a 4.8).

Neutropenie

U pacientů, kteří dostávají olaratumab a doxorubicin, je riziko vzniku neutropenie (viz bod 4.8). Před podáním olaratumabu v den 1 a den 8 každého cyklu má být zkontrolován počet neutrofilů. V průběhu léčby olaratumabem a doxorubicinem má být počet neutrofilů monitorován a dle místních pokynů má být podávána podpůrná léčba jako antibiotika nebo G-CSF. Úpravy dávky v souvislosti s neutropenií viz bod 4.2.

Hemoragické příhody

U pacientů, kteří dostávají olaratumab a doxorubicin, je riziko vzniku hemoragických příhod (viz bod 4.8). Před začátkem podávání olaratumabu v den 1 a den 8 každého cyklu má být zkontrolován počet trombocytů. U pacientů, kteří mají predispozice ke krvácení, jako je užívání antikoagulancií, mají být monitorovány koagulační parametry. Ve studii s olaratumabem v kombinaci s lipozomálním doxorubicinem se vyskytl jeden případ fatální intrakraniální hemoragie u pacienta, který měl v průběhu léčby pád.

Pacienti dříve léčení antracykliny

Riziko kardiální toxicity se zvyšuje s kumulací dávek antracyklinů, včetně doxorubicinu. Nejsou dostupné žádné údaje o kombinaci olaratumabu a doxorubicinu u pacientů dříve léčených antracykliny, včetně předcházející léčby doxorubicinem (viz bod 4.1)

Dieta s omezením sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 22 mg sodíku v jedné 19ml injekční lahvičce a 57 mg sodíku v jedné 50ml injekční lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Kardiální toxicita

Doxorubicin může způsobit kardiotoxicitu. Riziko kardiotoxicity vzrůstá se zvyšujícími se kumulativními dávkami a je vyšší u jedinců s anamnézou kardiomyopatie, iradiace mediastina nebo preexistujícího srdečního onemocnění. Aby byla minimalizována kardiotoxicita související s doxorubicinem, je nutno u všech pacientů před začátkem a v průběhu celé léčby zvážit a plánovat použití vhodných kardioprotektivních opatření (měření LVEF prostřednictvím ECHO nebo MUGA skenu, monitorování EKG a/nebo použití kardioprotektivních látek).

Doporučení týkající se kardiálního monitorování viz SmPC doxorubicinu.

V klinickém hodnocení fáze 2 pacienti v obou léčebných skupinách, kteří dostali 5 nebo více cyklů s doxorubicinem, dostávali počínaje cyklem 5 před každou dávkou doxorubicinu dexrazoxan, aby byla minimalizována kardiotoxicita související s doxorubicinem (viz bod 4.8 a 5.1).

Porucha funkce jater

Protože doxorubicin je rychle metabolizován a eliminován převážně biliárním systémem, toxicita doxorubicinu je zvýšena u pacientů s poruchou funkce jater. Doporučení pro správné monitorování jaterních funkcí a úpravu dávkování doxorubicinu u pacientů s poruchou funkce jater viz SmPC doxorubicinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Olaratumab je lidská monoklonální protilátka. Ve studii zaměřené na DDI nebyly u pacientů pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi olaratumabem a doxorubicinem.

Nebyly provedeny žádné jiné formální DDI studie s olaratumabem a léčivými přípravky, které jsou obvykle používány u pacientů s nádorovým onemocněním, včetně těch s STS (např. antiemetika, analgetika, přípravky proti průjmům, perorální antikoncepce atd.).

Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány pomocí enzymů cytochromu P450 (CYP) ani jinými metabolickými enzymy, neočekává se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů pomoci

současně podávaných léků ovlivní farmakokinetiku olaratumabu. Zároveň se nepředpokládá, že olaratumab ovlivňuje farmakokinetiku jiných současně podávaných léků.

Podání živých nebo atenuovaných vakcín pacientům s imunitou narušenou chemoterapeutiky, včetně doxorubicinu, může vést k závažným nebo fatálním infekcím. U pacientů, kteří dostávají olaratumab v kombinaci s doxorubicinem, je nutné se vakcinaci živou vakcínou vyhnout.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během podávání olaratumabu neotěhotněly, a je nutno je informovat o potenciálním riziku pro těhotenství a pro plod. Ženám ve fertilním věku je nutno doporučit, aby během léčby a nejméně po 3 měsíce po poslední dávce olaratumabu používaly spolehlivou antikoncepci.

Těhotenství

O použití olaratumabu u těhotných žen nejsou žádné nebo jenom omezené údaje. Studie reprodukční a vývojové toxicity provedená s protilátkou proti myším receptorům PDGFR α u myši ukázala na malformace plodu a alterace skeletu (viz bod 5.3).

Na základě mechanismu účinku (viz bod 5.1) může olaratumab způsobit poškození plodu. Olaratumab se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud potenciální přínos neospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se olaratumab vylučuje do mateřského mléka. Lidský IgG se vylučuje do mateřského mléka, a proto se kojení během léčby olaratumabem a nejméně po dobu 3 měsíců po poslední dávce nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku olaratumabu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Olaratumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Z důvodů častého výskytu únavy má být pacientům doporučena opatrnost při řízení nebo při obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pacienti léčení olaratumabem ve studii fáze 2

V rameni s olaratumabem a doxorubicinem byly nejzávažnějšími (stupeň ≥ 3) pozorovanými nežádoucími účinky neutropenie (54,7 %) a muskuloskeletální bolest (7,8 %).

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly nauzea, muskuloskeletální bolest, neutropenie a mukozitida.

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s trvalým ukončením léčby se vyskytly u 3 (4,7 %) pacientů, nejčastější z nich byly reakce související s infuzí (3,1 %) a mukozitida (1,6 %).

Známé toxicity hlášené u doxorubicinu, pozorované u kombinace olaratumabu a doxorubicinu, zahrnují únavu, anémii, trombocytopenii a alopecii. Pro úplný výčet všech nežádoucích účinků spojených s léčbou doxorubicinem viz SmPC doxorubicinu.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

ADR, které byly hlášeny u pacientů se sarkomem měkkých tkání léčených olaratumabem v kombinaci s doxorubicinem ve studii fáze 2, jsou uvedeny níže v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů MedDRA, frekvence a stupně závažnosti. Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

V každé skupině četností jsou ADR uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů léčených olaratumabem plus doxorubicinem pro sarkom měkkých tkání během části fáze 2 ve studii fáze 1b/2

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek ^a	Celková frekvence	Frekvence stupňů 3/4
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie	Velmi časté	Velmi časté
	Lymphopenie	Velmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	Nebylo hlášeno
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	Časté
	Mukozitida	Velmi časté	Časté
	Nauzea	Velmi časté	Časté
	Zvracení	Velmi časté	Nebylo hlášeno
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest ^b	Velmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce související s infuzí ^c	Velmi časté	Časté

^a U každého stupně toxicity viz kritéria NCI CTCAE (verze 4.03)

^b Muskuloskeletální bolest zahrnuje artralгии, bolest zad, bolest v kostech, bolest v boku, bolest v třísech, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální bolest, myalgii, svalový spasmus, bolest krku a bolest končetin.

^c Reakce související s infuzí zahrnuje anafylaktické reakce/anafylaktický šok.

Popis vybraných ADR

Reakce související s infuzí (IRR)

IRR byly hlášeny u 12,5 % pacientů, především jako zimnice, horečka nebo dušnost. Závažné IRR, včetně jedné fatální příhody (viz bod 4.4), byly hlášeny u 3,1 % pacientů, převážně s projevy dušnosti, ztrátou vědomí a hypotenzí. Všechny závažné IRR se vyskytly během prvního podání olaratumabu nebo bezprostředně po něm.

Neutropenie

Ve studii fáze 2 byl výskyt neutropenie 59,4 % (všechny stupně) a 54,7 % (stupeň 3) v rameni s olaratumabem a doxorubicinem a 38,5 % (všechny stupně) a 33,8 % (stupeň 3) v rameni se samotným doxorubicinem. Četnost výskytu febrilní neutropenie byla 12,5 % v rameni s olaratumabem a doxorubicinem a 13,8 % v rameni se samotným doxorubicinem. Úprava dávkování viz bod 4.2.

Muskuloskeletální bolest

Ve studii fáze 2 byl výskyt muskuloskeletální bolesti 64,1 % (všechny stupně) a 7,8 % (stupeň 3) v rameni s olaratumabem a doxorubicinem a 24,6 % (všechny stupně) a 1,5 % (stupeň 3) v rameni se

samotným doxorubicinem. U většiny pacientů byla bolest spojena s pacientovým základním nádorovým onemocněním, s metastázami nebo s preexistujícími nebo současně se vyskytujícími onemocněními. Většina těchto příhod se vyskytla v prvních 4 cyklech. Bolest může trvat od několika dnů až do 200 dnů. U některých pacientů se bolest vyskytovala opakovaně. Bolest se nezhoršovala s časem ani s opakováním výskytu.

Kardiální toxicita

Mezi dvěma léčebnými rameny ve studii nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v kardiotoxicitě související s doxorubicinem. Výskyt srdečních arytmií byl v obou ramenech podobný (15,6 % v rameni s hodnoceným přípravkem a 15,4 % v kontrolním rameni). Výskyt srdeční dysfunkce v důsledku léčby byl v obou léčebných ramenech srovnatelný (7,8 % v rameni s hodnoceným přípravkem a 6,2 % v kontrolním rameni).

Hemoragické příhody

Ve studii fáze 2 byla četnost hemoragických příhod považovaných za související s některým studijním lékem 3,1 % v obou léčebných ramenech. Všechny tyto příhody byly stupně 1/2 a byly smíšené s více faktory. Z celého programu klinického vývoje olaratumabu byly hlášeny tři příhody stupně ≥ 3 , včetně jedné fatální (viz bod 4.4).

Toxicita u starších osob

V porovnání s celkovou studijní populací byl u starších osob vyšší výskyt nežádoucích účinků stupně ≥ 3 vedoucích k ukončení léčby a vyšší četnost hematologické toxicity (viz bod 4.2). Četnost ukončení léčby byla srovnatelná v obou ramenech, napříč všemi věkovými skupinami.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Lartruvo nejsou v klinických hodnoceních u člověka žádné zkušenosti. Přípravek Lartruvo byl podáván ve studii fáze 1 v dávce až 20 mg/kg ve dny 1 a 8 v 21denním cyklu, aniž by bylo dosaženo maximální tolerované dávky. V případě předávkování použijte podpůrnou léčbu. Na předávkování přípravkem Lartruvo není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, kód ATC: L01XC27

Mechanismus účinku

Olaratumab je antagonist receptoru α růstového faktoru odvozeného z trombocytů (PDGFR- α) exprimovaného na nádorových a stromálních buňkách. Olaratumab je monoklonální protilátka, rekombinantní plně lidská imunoglobulin G podtřídy 1 (IgG1), která se specificky váže na PDGFR- α , blokuje vazbu PDGF AA, -BB a -CC a aktivaci receptoru. Následkem toho olaratumab *in vitro* inhibuje signální dráhu PDGFR- α v nádorových a stromálních buňkách. Dále bylo prokázáno, že olaratumab *in vivo* přerušuje dráhu PDGF R- α v nádorových buňkách a inhibuje růst nádoru.

Imunogenita

Jako u všech terapeutických proteinů existuje i zde možnost imunogenity.

Celkově byla ve vzorcích z klinického hodnocení zjištěna nízká incidence protilátek proti léčivému přípravku i neutralizačních protilátek.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost olaratumabu byla hodnocena v multicentrické studii fáze 1b/2 u pacientů dosud neléčených antracykliny, s histologicky nebo cytologicky potvrzeným pokročilým sarkomem měkkých tkání, které nebylo možné podrobit léčbě operací nebo radioterapií s kurativním záměrem. Pacienti s gastrointestinálními stromálními nádory (GIST) ani s Kaposiho sarkomem nebyli zařazeni. Část fáze 2 ve studii byla randomizovaná otevřená studie hodnotící olaratumab plus doxorubicin v porovnání s doxorubicinem samotným. Randomizováno bylo celkem 133 pacientů, z nichž 129 dostalo alespoň jednu dávku hodnoceného přípravku (64 v rameni s olaratumabem plus doxorubicinem a 65 v rameni s doxorubicinem). Pacienti museli mít histologicky nebo cytologicky potvrzený pokročilý sarkom měkkých tkání a stav výkonnosti dle ECOG 0-2. Randomizace byla stratifikována podle exprese PDGFR- α (pozitivní versus negativní), počtu předchozích linií léčby (0 versus 1 či více linií), histologického typu nádoru (leiomyosarkom, synoviální sarkom a jiné) a stavu výkonnosti dle ECOG (0 nebo 1 versus 2).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 buď k olaratumabu (15 mg/kg) ve dni 1 a ve dni 8 plus k doxorubicinu (75 mg/m²) ve dni 1 každého 21denního cyklu po dobu až 8 cyklů, nebo k doxorubicinu (75 mg/m²) samotnému ve dni 1 každého 21denního cyklu také po dobu až 8 cyklů. Olaratumab a doxorubicin byly podávány v intravenózní infuzi. Během cyklu 5 až 8 mohl být podle rozhodnutí zkoušejícího podáván ve dnu 1 každého cyklu v obou ramenech dexrazoxan (dávkový v poměru 10:1 k podané dávce doxorubicinu), aby byl snížen potenciál pro kardiotoxicitu související s doxorubicinem. Všichni pacienti, kteří dostali více než 4 cykly doxorubicinu, dostávali dexrazoxan. Pacienti v rameni s olaratumabem plus doxorubicinem mohli pokračovat v monoterapii olaratumabem až do progresu onemocnění, výskytu nepřijatelné toxicity nebo ukončení léčby z jiného důvodu.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly v části fáze 2 v klinickém hodnocení v obou ramenech dosti podobné. Medián věku byl 58 let, 42 pacientů bylo ve věku ≥ 65 let. 86,4 % pacientů byli běloši. V tomto klinickém hodnocení bylo zastoupeno více než 25 různých subtypů sarkomu měkkých tkání, přičemž nejčastější byl leiomyosarkom (38,4 %), nediferencovaný pleomorfní sarkom (18,1 %) a liposarkom (17,3 %). Ostatní subtypy byly zastoupeny s nízkou četností. Pacienti již dříve v léčbě pokročilého onemocnění dostali 0-4 linie léčby, ale nebyli dosud léčeni antracykliny. Počet pacientů léčených i po ukončení studie systémovou léčbou byl v obou ramenech podobný. Deset pacientů v rameni s olaratumabem a doxorubicinem a 5 pacientů v rameni s pouze doxorubicinem dostalo po ukončení studie pouze radioterapii. 3 pacienti v rameni s olaratumabem a doxorubicinem a 1 pacient v rameni s doxorubicinem podstoupili po ukončení studie pouze chirurgický zákrok. 2 pacienti v rameni s olaratumabem a doxorubicinem a žádný pacient v rameni s doxorubicinem dostali po ukončení studie jak radioterapii, tak podstoupili chirurgický zákrok.

Medián kumulativní dávky doxorubicinu byl 487,6 mg/m² v rameni s olaratumabem plus doxorubicinem a 299,6 mg/m² v rameni se samotným doxorubicinem. Primární výsledný ukazatel účinnosti byla doba přežití bez progresu (PFS) dle posouzení zkoušejícího. Hlavní sekundární výsledné ukazatele účinnosti byly celkové přežití (OS) a výskyt dosažení objektivní odpovědi (ORR) (viz tabulka 3). Ve studii byl splněn primární cílový parametr (PFS). PFS dle post-hoc zaslepeného nezávislého hodnocení bylo 8,2 měsíce vs. 4,4 měsíce; HR = 0,670, p = 0,1208. V rameni s olaratumabem plus doxorubicinem bylo v porovnání s léčbou samotným doxorubicinem zjištěno statisticky významné prodloužení OS v celkové populaci. Hlavní analýza byla provedena ve dvou následujících podskupinách: leiomyosarkom (LMS) a non-LMS (jiné). Analýza OS v podskupinách je uvedena na obrázku 2. Rozdíl ve výskytu dosažení objektivní odpovědi [úplná odpověď (CR) + částečná odpověď (PR)] nebyl dle hodnocení zkoušejících statisticky významný (18,2 % vs. 11,9 % u pacientů randomizovaných k olaratumabu plus doxorubicinu v porovnání s pacienty randomizovanými k doxorubicinu, respektive).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 3. Souhrn údajů o přežití - ITT populace

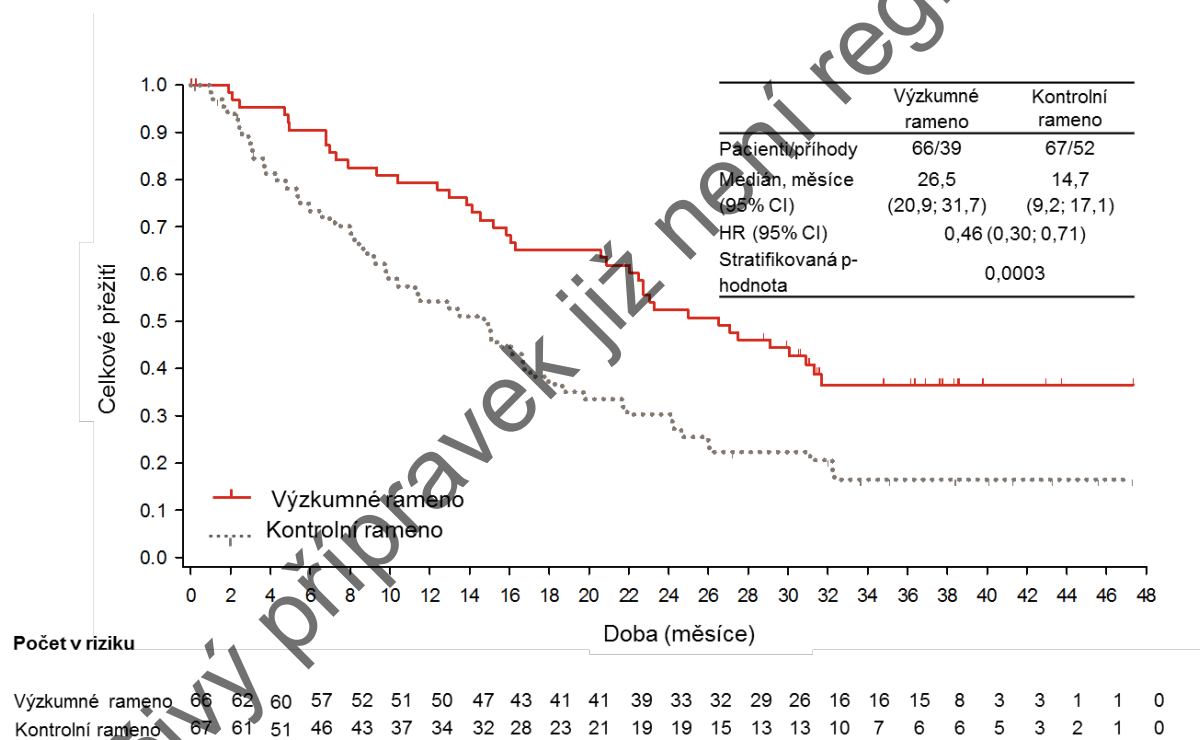
	Lartruvo plus doxorubicin (n = 66)	Doxorubicin samotný (n = 67)
Doba přežití bez progrese, měsíce*		
Medián (95% CI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Poměr rizik (95% CI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-hodnota	0,0615**	
Doba celkového přežití, měsíce		
Medián (95% CI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Poměr rizik (95% CI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-hodnota	0,0003	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti

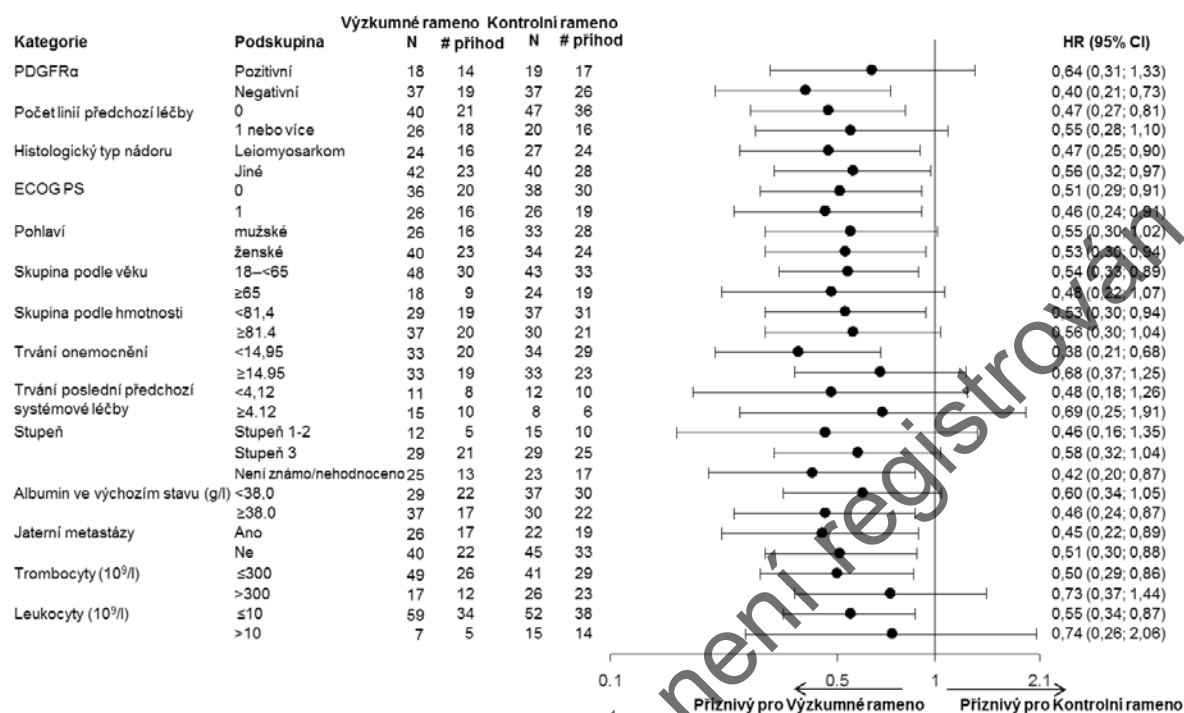
* Podle hodnocení zkoušejícím

** Splněna hladina významnosti 0,19 stanovená protokolem pro fázi 2

Obrázek 1. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití pro Lartruvo plus doxorubicin versus doxorubicin samotný



Obrázek 2. „Forest plot“ pro analýzu celkového přežití u podskupin (ITT populace)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s olaratumabem u jedné či více podskupin pediatrické populace se sarkomem měkkých tkání (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Olaratumab se podává pouze v intravenózní infuzi.

Distribuce

Na základě populačního farmakokinetického (PopPK) modelu byla střední hodnota (CV %) distribučního objemu olaratumabu v ustáleném stavu (Vss) 7,7 l (16 %).

Eliminace

Na základě PopPK modelu byla střední hodnota (CV %) clearance olaratumabu 0,56 l/den (33 %). To odpovídá průměrné hodnotě terminálního poločasu přibližně 11 dnů.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a rasa neměly podle PopPK analýzy na PK olaratumabu žádný klinicky významný vliv. Clearance a distribuční objem korelovaly pozitivně s tělesnou hmotností.

Porucha funkce ledvin

K hodnocení vlivu poruchy funkce ledvin na PK olaratumabu nebyly provedeny žádné formální studie. Na základě PopPK analýzy nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance olaratumabu u pacientů s lehkou (vypočtená clearance kreatininu [CL_{Cr}] 60-89 ml/min, n = 43) či středně těžkou (CL_{Cr} 30-59 ml/min, n = 15) poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normálními ledvinovými funkcemi (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min, n = 85). Nebyly dostupné žádné údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{Cr} 15-29 ml/min).

Porucha funkce jater

K hodnocení vlivu poruchy funkce jater na PK olaratumabu nebyly provedeny žádné formální studie. Na základě PopPK analýzy nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance olaratumabu u pacientů s lehkou (celkový bilirubin v horním limitu normy [ULN] a AST > ULN, nebo celkový bilirubin > 1,0-1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST, n = 16) nebo středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5-3,0násobek ULN, n = 1) poruchou funkce jater v porovnání s pacienty s normálními jaterními funkcemi (celkový bilirubin a AST ≤ ULN, n = 126). Nebyly dostupné žádné údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3,0násobek ULN a jakákoli hodnota AST).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje ze studií toxicity u opic s opakovaným podáváním dávky neukazují na žádné zvláštní riziko pro člověka.

K testování olaratumabu z hlediska potenciální kancerogenicity, genotoxicity nebo poruch fertility nebyly na zvířatech provedeny žádné studie. Podání náhradní protilátky proti myším receptorům PDGFR- α březím myším během organogeneze v dávce 50 a 150 mg/kg způsobilo malformace (odchylný vývoj očních víček) a kosterní změny (další osifikační jádro frontálně/parietálně). Účinky na plod u myši, kterým byla podána náhradní protilátka, se vyskytly při expozicích nižších než expozice AUC při maximální doporučené dávce olaratumabu u člověka ve výši 15 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
Glycin (E640)
Chlorid sodný
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Polyosorbát 20 (E432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být podáván ani mísen s roztoky obsahujícími glukózu.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
2 roky.

Po naředění

Tento přípravek neobsahuje konzervační látky. Z mikrobiologického hlediska musí být roztok připravený k podání okamžitě použit. Není-li použit okamžitě, má být roztok připravený k podání

uchováván v chladničce při teplotě 2 °C–8 °C po dobu až 24 hodin a poté dalších až 8 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) za předpokladu, že ředění bylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Doba uchovávání zahrnuje i dobu podání infuze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

19 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s chlorobutylovou elastomerovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým víčkem.

50 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s chlorobutylovou elastomerovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým víčkem.

Balení s 1 injekční lahvičkou o obsahu 19 ml.

Balení s 2 injekčními lahvičkami o obsahu 19 ml.

Balení s 1 injekční lahvičkou o obsahu 50 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Infuzní roztok musí být připraven za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Injekční lahvičku neprotřepávejte. Před podáním má být obsah injekčních lahviček prohlédnut, zda neobsahuje částice či zda nedošlo ke změně jeho barvy (koncentrát pro infuzní roztok musí být čirý až lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý bez viditelných částic). Pokud zjistíte částice nebo změnu barvy, injekční lahvičku nelze použít. Dávku a objem olaratumabu potřebné k přípravě infuzního roztoku je třeba vypočítat. Injekční lahvičky obsahují 190 mg nebo 500 mg olaratumabu o koncentraci 10 mg/ml. Jako ředící roztok používejte pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

V případě použití předplněného obalu pro intravenózní infuzi

Na základě vypočteného objemu olaratumabu má být odebrán odpovídající objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) z předplněného 250ml obalu pro intravenózní aplikaci. Vypočtený objem olaratumabu má být asepticky přenesen do obalu pro intravenózní aplikaci. Konečný celkový objem v obalu má být 250 ml. Obal je nutno opatrně převrátit, aby bylo zajištěno dostatečné promíchání. Infuzní roztok CHRAŇTE PŘED MRAZEM A NEPROTŘEPÁVEJTE.

V případě použití prázdného obalu pro intravenózní infuzi

Vypočtený objem olaratumabu má být asepticky přenesen do prázdného obalu pro intravenózní infuzi. Do obalu má být přidáno dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby celkový objem byl 250 ml. Obal je nutno opatrně převrátit, aby bylo zajištěno dostatečné promíchání. Infuzní roztok CHRAŇTE PŘED MRAZEM A NEPROTŘEPÁVEJTE.

Podání proveďte pomocí infuzní pumpy. Je třeba použít samostatnou infuzní linku a na konci infuze musí být linka propláchnuta injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Všechny nepoužité zbytky olaratumabu v injekční lahvičce musí být zlikvidovány, protože přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1143/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. listopadu 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A> VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• **Další opatření k minimalizaci rizik**

Neuplatňuje se.

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14 odst. 7 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby byla dále potvrzena účinnost a bezpečnost olaratumabu v léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání, předloží držitel rozhodnutí o registraci zprávu z klinického hodnocení fáze III studie JGDJ srovnávající doxorubicin a olaratumab versus doxorubicin u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím STS (včetně výzkumných údajů o biomarkerech).	31. ledna 2020

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA - injekční lahvička 50 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lartuvo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
olaratumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje olaratumabum 10 mg.
Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje olaratumabum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, glycin, chlorid sodný, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

500mg/50 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neprotrpávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1143/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA - injekční lahvička 19 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lartuvo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
olaratumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje olaratumabum 10 mg.
Jedna 19ml injekční lahvička obsahuje olaratumabum 190 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, glycin, chlorid sodný, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

190 mg/19 ml
1 injekční lahvička
2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neprotrpávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1143/002 - 1 injekční lahvička s 19 ml

EU/1/16/1143/003 - 2 injekční lahvičky s 19 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA - ŠTÍTEK - injekční lahvička 50 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lartuvo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
olaratumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje olaratumabum 10 mg.
Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje olaratumabum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, glycin, chlorid sodný, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

500 mg/50 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
i.v. podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neprotřepávejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1143/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA - ŠTÍTEK - injekční lahvička 19 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lartuvo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
olaratumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje olaratumabum 10 mg.
Jedna 19ml injekční lahvička obsahuje olaratumabum 190 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, glycin, chlorid sodný, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

190 mg/19 ml
1 injekční lahvička
2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
i.v. podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neprotrpěvejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1143/002 - 1 injekční lahvička s 19 ml

EU/1/16/1143/003 - 2 injekční lahvičky s 19 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Lartruvo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok olaratumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lartruvo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Lartruvo podán
3. Jak Vám bude přípravek Lartruvo podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lartruvo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lartruvo a k čemu se používá

Přípravek Lartruvo obsahuje léčivou látku olaratumab, která patří do skupiny léků zvaných monoklonální protilátky.

Olaratumab rozpoznává a specificky se váže na bílkovinu známou jako receptor α růstového faktoru odvozeného z krevních destiček (PDGFR- α). PDGFR- α se nalézá ve velkém množství na některých nádorových buňkách, kde stimuluje růst a dělení buněk. Když se olaratumab naváže na PDGFR- α , může bránit růstu a přežívání nádorových buněk.

Přípravek Lartruvo se používá v kombinaci s jiným protinádorovým lékem zvaným doxorubicin k léčbě dospělých s pokročilým sarkomem měkkých tkání, kteří nebyli dříve léčeni doxorubicinem. Sarkom měkkých tkání je zhoubný nádor, který začíná v měkkých tkáních, jako jsou svaly, tuk, chrupavka a krevní cévy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lartruvo používat

Přípravek Lartruvo Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na olaratumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře o následujícím:

- jestliže se léčíte s onemocněním srdce nebo jater

Poradte se **okamžitě** se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud se Vás týká cokoli z následujícího (nebo si nejste jist(á)):

– Reakce související s infuzí

Během léčby přípravkem Lartruvo se mohou vyskytnout reakce související s infuzí. Mohou to být alergické reakce. Příznaky mohou zahrnovat bolest zad, bolest a/nebo tíseň na hrudi, zimnici, horečku, zrudnutí kůže, obtíže s dýcháním a sípání. V závažných případech se může vyskytnout velmi nízký krevní tlak, pocit na omdlení a ztížené dýchání, způsobené zúžením dýchacích cest, které může být život ohrožující. Lékař Vám před podáním přípravku Lartruvo podá jiné léky ke snížení rizika reakcí souvisejících s infuzí. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vás bude během infuze a po podání infuze sledovat, zda se u Vás nevyskytnou nežádoucí účinky. Pokud budete mít závažnou reakci související s infuzí, lékař může doporučit snížení dávky přípravku Lartruvo nebo ukončení léčby přípravkem Lartruvo. Další podrobné údaje o reakcích souvisejících s infuzí, které se mohou vyskytnout během infuze nebo po podání infuze, naleznete v bodě 4.

– Krvácení

Přípravek Lartruvo a doxorubicin mohou snížit počet krevních destiček. Krevní destičky pomáhají při srážení krve a nízký počet krevních destiček může zvyšovat riziko krvácení. Pokud se u Vás vyskytne významné krvácení, příznaky mohou zahrnovat extrémní únavu, slabost, závrať nebo změnu barvy stolice. Lékař Vám před začátkem léčby přípravkem Lartruvo počet krevních destiček zkontroluje.

– Snížení počtu bílých krvinek

Přípravek Lartruvo a doxorubicin mohou snížit počet bílých krvinek (včetně neutrofilů). Bílé krvinky jsou důležité pro obranu proti infekci. Nízký počet bílých krvinek může zvýšit riziko vzniku infekce. Lékař Vám před začátkem léčby přípravkem Lartruvo počet bílých krvinek zkontroluje.

Děti a dospívající

Přípravek Lartruvo se nemá podávat pacientům mladším 18 let, protože není známo, jak v této věkové skupině účinkuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Lartruvo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Před zahájením léčby musíte lékaře informovat, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět.

Zabraňte otěhotnění po dobu podávání tohoto léčivého přípravku a alespoň 3 měsíce po poslední dávce přípravku Lartruvo, protože tento přípravek by mohl poškodit nenarozené dítě. Promluvte si se svým lékařem, jaká antikoncepční metoda je pro Vás nejvhodnější.

Není známo, zda se olaratumab dostává do mateřského mléka a zda je kojené dítě vystaveno riziku poškození. Zeptejte se svého lékaře, zda můžete kojit během léčby nebo po léčbě přípravkem Lartruvo.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek Lartruvo ovlivňuje schopnost řídit dopravní prostředky. Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli příznaky, které mají vliv na schopnost koncentrace a reakce, jako je únava, neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud tyto účinky neodezní.

Lartruvo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 22 mg sodíku v jedné 19ml injekční lahvičce a 57 mg sodíku v jedné 50ml injekční lahvičce. Nutno vzít v úvahu, pokud máte dietu s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Lartruvo používá

Na Vaši léčbu přípravkem Lartruvo bude dohlížet lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Premedikace

Před podáním přípravku Lartruvo budete dostávat léčivé přípravky ke snížení rizika vzniku reakce související s infuzí.

Dávka a podání

Doporučená dávka přípravku Lartruvo je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti ve dnech 1 a 8 každého 3týdenního cyklu. Přípravek Lartruvo se podává v kombinaci s lékem doxorubicinem po dobu až 8 cyklů, a pak se podává samotný. Počet infuzí, které dostanete, závisí na tom, jak dobře a jak dlouho bude léčba přípravkem Lartruvo účinná a jak dobře se budete cítit. Lékař to s Vámi prodiskutuje.

Tento léčivý přípravek se podává jako infuze do žíly pomocí kapačky. Podání infuze trvá asi 60 minut.

Podrobné pokyny pro lékaře či zdravotní sestru o tom, jak připravit infuzi s přípravkem Lartruvo, jsou uvedeny na konci této příbalové informace (viz „Pokyny pro zacházení s přípravkem“).

Úprava dávky

Během každé infuze bude Váš lékař nebo zdravotní sestra sledovat výskyt případných nežádoucích účinků. Pokud budete mít závažné nežádoucí účinky včetně snížení počtu bílých krvinek, může Vám lékař také podávat menší dávku nebo dávku přípravku Lartruvo odložit. Pokud budete mít během léčby reakci související s infuzí, lékař nebo zdravotní sestra mohou infuzi přípravku Lartruvo zpomalit nebo zastavit.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Váš lékař je s Vámi prodiskutuje a vysvětlí Vám rizika a přínosy léčby.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Reakce související s infuzí

Přípravek Lartruvo je spojován reakcemi souvisejícími s infuzí (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Informujte ihned svého lékaře, pokud se během infuze necítíte dobře. Níže je seznam některých typických příznaků spojených s reakcemi souvisejícími s infuzí:

- pocit na omdlení
- horečka
- zimnice
- zarudnutí kůže
- dušnost

Mohou se vyskytnout také další příznaky (viz bod 2 „Upozornění a opatření“). Lékař může pro zvládnutí těchto příznaků zvážit zpomalení nebo přerušení infuze přípravku Lartruvo.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pocit na zvracení
- bolest ve svalech, kloubech nebo kostech (muskuloskeletální bolest)
- nízký počet bílých krvinek (včetně neutrofilů a lymfocytů, což může zvyšovat riziko infekce)
- bolest nebo vředy v ústech nebo v hrdle (mukozitida)
- zvracení
- průjem
- bolest hlavy
- reakce související s infuzí

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lartruvo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Injekční lahvičku chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Infuzní roztok: Léčivý přípravek musí být použit bezprostředně po naředění a přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C–8 °C a dalších až 8 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Infuzní roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte. Roztok nepodávejte, pokud si všimnete jakýchkoli částic nebo změny barvy.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Nepoužitou část infuzního roztoku neuchovávejte k dalšímu použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lartruvo obsahuje

- Léčivou látkou je olaratumabum. Jeden mililitr koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje olaratumabum 10 mg.
Jedna injekční lahvička o objemu 19 ml obsahuje olaratumabum 190 mg.
Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje olaratumabum 500 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol, glycin, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, chlorid sodný (viz bod 2 „Přípravek Lartruvo obsahuje sodík“), polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Lartruvo vypadá a co obsahuje toto balení

Koncentrát pro infuzní roztok Lartruvo (sterilní koncentrát) je čirá až lehce opalescentní a bezbarvá až nažloutlá tekutina dodávaná ve skleněné injekční lahvičce s elastomerovou zátkou.

Dostupná balení:

- 1 injekční lahvička o objemu 19 ml
- 2 injekční lahvičky o objemu 19 ml
- 1 injekční lahvička o objemu 50 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht
Nizozemsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{měsíc RRRR}>.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Pokyny pro zacházení s přípravkem
Lartruvo 10 mg/ml
koncentrát pro infuzní roztok
olaratumabum

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Infuzní roztok připravte za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připraveného roztoku.

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Prohlédněte obsah injekčních lahviček, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně jeho barvy. Koncentrát pro infuzní roztok musí být před naředěním čirý až lehce opalescentní a bezbarvý až nažloutlý. Pokud zjistíte částice nebo změnu barvy, injekční lahvičku je nutno zlikvidovat.

Injekční lahvičky obsahují 190 mg nebo 500 mg olaratumabu v roztoku o koncentraci 10 mg/ml; vypočtete dávku a objem olaratumabu potřebný k přípravě infuzního roztoku. Jako ředící roztok používejte pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Podání s použitím předplněného obalu pro intravenózní infuzi

Na základě vypočteného objemu olaratumabu asepticky odeberte odpovídající objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) z předplněného 250ml obalu pro intravenózní podání a přeneste lék olaratumab do obalu, aby byl konečný objem v balení opět 250 ml. Obal opatrně převraťte, aby se obsah promíchal. Infuzní roztok **CHRAŇTE PŘED MRAZEM A NEPROTŘEPÁVEJTE**. NEŘEĎTE jinými roztoky ani nepodávejte v infuzi s elektrolyty nebo s jinými léčivými přípravky.

Podání s použitím prázdného obalu pro intravenózní infuzi

Asepticky přeneste vypočtený objem olaratumabu do prázdného obalu pro intravenózní infuzi. Do obalu přidejte dostatečné množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby celkový objem byl 250 ml. Obal opatrně převraťte, aby se obsah promíchal. Infuzní roztok **CHRAŇTE PŘED MRAZEM A NEPROTŘEPÁVEJTE**. NEŘEĎTE jinými roztoky ani nepodávejte v infuzi s elektrolyty nebo s jinými léčivými přípravky.

Podávejte s použitím infuzní pumpy. Musí být použita samostatná infuzní linka, která musí být na konci infuze propláchnuta injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Parenterálně podávané léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice. Pokud zjistíte částice, infuzní roztok zlikvidujte.

Všechny nepoužité zbytky olaratumabu v injekční lahvičce musí být zlikvidovány, protože přípravek neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky.

Všecké nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Léčivý přípravek již není registrován

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) olaratumabu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě případů anafylaktické reakce a anafylaktického šoku hlášených po uvedení přípravku na trh by měly být tyto nežádoucí účinky specificky zmíněny v rámci reakcí souvisejících s infuzí v bodu 4.8 SmPC. Frekvence anafylaktických reakcí/anafylaktického šoku již byla určena jakožto reakce související s infuzí stupně 3-4 v tabulce nežádoucích účinků ve stejném bodu SmPC. Aktuální znění příbalové informace toto riziko popisuje dostatečně.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se olaratumabu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících olaratumab zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Léčivý přípravek již není registrován