

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lartruvo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse kontsentratsiooni 1 ml sisaldab 10 mg olaratumabi.

Üks 19 ml viaal sisaldab 190 mg olaratumabi.

Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg olaratumabi.

Olaratumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiire (NS0) rakkudes toodetud inimese IgG1 monoklonaalne antikeha.

Teadaolevat toimet omav aine

Üks 19 ml viaal sisaldab ligikaudu 22 mg (1 mmol) naatriumi.

Üks 50 ml viaal sisaldab ligikaudu 57 mg (2,5 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon (steriilne kontsentratsioon).

Kontsentratsioon on selge kuni kergelt opalesceeruv ja värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lartruvo kombinatsioonis doksorubitsiiniga on näidustatud pehmete kudede kaugelearenenud sarkoomi raviks täiskasvanutel, kelle haigus ei allu kuratiivsele kirurgilisele või kiiritusravile ja keda ei ole eelnevalt doksorubitsiiniga ravitud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi olaratumabiga peab alustama ja jälgima onkoloogiliste haiguste ravikogemusega arst. Infusiooni ajal tuleb patsiente jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion-related reactions*, IRR-id) nähtude ja sümptomite suhtes, kusjuures käepärast peavad olema vajalikud elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

Annustamine

Olaratumabi soovitatav annus on 15 mg/kg, manustatuna intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. ja 8. päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Lartruvo't manustatakse kombinatsioonis doksorubitsiiniga kuni 8 ravitsükli vältel, millele järgneb

Lartruvo manustamine monoteraapiana patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud. Doksorubitsiini manustatakse iga tsükli esimesel päeval pärast Lartruvo infusiooni.

Premedikatsioon

Kõikidele patsientidele tuleb esimese tsükli 1. ja 8. päeval 30...60 minutit enne olaratumabi annuseid manustada intravenoosselt premedikatsiooniks H1-antagonisti (nt difenhüdramiin) ja deksametasooni (või samaväärseid ravimeid). Järgnevate tsüklite puhul tuleb 30...60 minutit enne igat olaratumabi annust manustada intravenoosselt premedikatsiooniks H1-antagonisti (nt difenhüdramiin).

Patsientidel, kellel tekib infusiooniga seotud reaktsioon (IRR) 1. või 2. raskusastmes, tuleb infusioon katkestada ja vastavalt vajadusele manustada parasetamooli, H1-retseptori antagonisti ja deksametasooni (või samaväärseid ravimeid). Kõikide järgnevate infusioonide puhul tuleb premedikatsiooniks kasutada järgmisi (või samaväärseid) ravimeid: difenhüdramiinvesinikkloriid (intravenoosselt), parasetamool ja deksametasoon.

Kui H1-antagonisti intravenoosne manustamine ei ole võimalik, tuleb kasutada muud samaväärset premedikatsiooni (nt suukaudset difenhüdramiinvesinikkloriidi vähemalt 90 minutit enne infusiooni).

Annuste kohandamine olaratumabi puhul

Doksorubitsiini annuse kohandamise soovitusel leiab doksorubitsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR-id)

Tabelis 1 on toodud tegevussoovitused olaratumabi infusiooniga seotud reaktsioonide korral.

Tabel 1. Tegevussoovitused infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR-de) korral

Reaktsiooni raskusaste^a	Tegevussoovitused (kõik juhud)
Raskusaste 1...2	<ul style="list-style-type: none">• Lõpetada infusioon.• Vastavalt vajadusele manustada parasetamooli, H1-retseptori antagonisti ja deksametasooni (vt premedikatsiooni lõiku).• Pärast reaktsiooni taandumist alustada infusiooni uuesti 50% väiksema infusioonikiirusega.^b• Jälgida patsienti seisundi halvenemise suhtes.• Järgnevate infusioonide puhul palun vt premedikatsiooni lõiku.
Raskusaste 3...4	<ul style="list-style-type: none">• Ravi olaratumabiga tuleb otsekohe ja alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

^a Raskusaste vastavalt USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldistele terminoloogilistele kriteeriumidele (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versioon 4.03

^b Kui infusioonikiirust on infusiooniga seotud reaktsiooni 1. või 2. raskusastme tõttu vähendatud, on kõikide järgnevate infusioonide puhul soovitatav kasutada väiksemat infusioonikiirust. Infusiooni kestus ei tohi ületada 2 tundi.

Muud mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Olaratumabiga seotud tõsise ≥ 3 . raskusastmes mittehematoloogilise toksilisuse korral tuleb olaratumabi annus ära jätta kuni toksilisus on väiksem või võrdne 1. raskusastmega või taandunud tasemele, mis oli enne ravi alustamist. Kõikide järgnevate infusioonide puhul tuleb annust vähendada 12 mg/kg-ni tõsise 3. raskusastme toksilisuse korral ja 10 mg/kg-ni 4. raskusastme toksilisuse korral. Kui hoolimata annuse vähendamisest 3. raskusastme toksilisus kordub, tuleb annust vähendada 10 mg/kg-ni. Kui kordub 4. raskusastme toksilisus, tuleb ravi olaratumabiga alaliselt katkestada.

Neutropeenia

Kui tekib neutropeeniline palavik/infektsioon või 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 1 nädala, tuleb olaratumabi manustamine ajutiselt katkestada, kuni neutrofiilide absoluutarv on

1000/µl või kõrgem, ning seejärel olaratumabi-ravi uuesti alustada vähendatud annusega 12 mg/kg. Kui neutropeeniline palavik/infektsioon või 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 1 nädala, kordub hoolimata annuse vähendamisest, tuleb annust veel vähendada 10 mg/kg-ni.

Patsientide erirühmad

Eakad (üle 65-aastased)

Väga eakate (üle 75-aastaste) patsientide kohta on andmeid väga piiratud hulgal (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Annuse vähendamine peale selle, mis on soovitatud üldise patsiendipopulatsiooni puhul, ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole olaratumabiga nõuetekohaseid uuringuid läbi viidud. PopPK andmed näitavad, et kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Olaratumabi manustamise kohta raske neerukahjustusega patsientidele (arvutatud kreatiniini kliirens < 30 ml/min) andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole olaratumabiga nõuetekohaseid uuringuid läbi viidud. PopPK andmed näitavad, et kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Olaratumabi manustamise kohta mõõduka maksakahjustusega patsientidele on andmeid väga piiratud hulgal. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

Olaratumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pärast lahjendamist 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahuses manustatakse olaratumab intravenoosse infusioonina ligikaudu 60 minuti jooksul. Suuremate infusioonimahtude korral, mis võivad olla vajalikud suuremaid annuseid vajavate patsientide puhul, tuleb pikendada infusiooni kestust selliselt, et ei ületata maksimaalset infusioonikiirust 25 mg/minutis.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Olaratumabi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud infusiooniga seotud reaktsioone (IRR-id), sealhulgas anafülaktilisi reaktsioone. Enamik nendest reaktsioonidest tekkis olaratumabi esimese infusiooni ajal või pärast seda. IRR-ide sümptomid olid õhutus, hingeldus, bronhospasm või palavik/külmavärinad ning mõnedel juhtudel avaldusid need raske hüpotensiooni, anafülaktilise šoki või fataalse südameseiskusena. Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (nt anafülaktilised reaktsioonid) võivad tekkida hoolimata premedikatsiooni kasutamisest. Patsiente tuleb infusiooni ajal jälgida IRR-i nähtude ja sümptomite suhtes, kusjuures käepärast peavad olema vajalikud elustamisvahendid.

Tegevussoovitused ja annuse kohandamine patsientidel, kellel tekib infusiooni ajal 1. või 2. raskusastme IRR, vt lõik 4.2. Patsientidel, kellel on varem tekkinud 1. või 2. raskusastme IRR, on soovitatav premedikatsiooniks kasutada difenhüdramiinvesinikkloriidi (intravenoosselt), paratsetamooli ja deksametasooni. 3. või 4. raskusastme IRR-i tekkimisel tuleb ravi olaratumabiga otsekohe ja alaliselt lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Neutropeenia

Patsientidel, kes saavad olaratumabi ja doksorubitsiini, esineb neutropeenia risk (vt lõik 4.8). Neutrofiilide arvu tuleks kontrollida enne olaratumabi annustamist iga ravitsükli 1. ja 8. päeval. Neutrofiilide arvu tuleks jälgida olaratumabi ja doksorubitsiini ravi ajal ning manustada tuleks toetavat ravi kas antibiootikumide või granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite (G-CSF) näol, vastavalt kohalikele juhenditele. Neutropeeniaga seotud annuse kohandamise kohta vt lõik 4.2.

Veritsusjuhud

Patsientidel, kes saavad olaratumabi ja doksorubitsiini, esineb risk veritsusjuhtude tekkeks (vt lõik 4.8). Trombotsüütide arvu tuleb enne olaratumabi annustamist kontrollida iga ravitsükli 1. ja 8. päeval. Patsientidel, kellel on eelnevalt veritsusjuhte esinenud, tuleb jälgida koagulatsiooni parameetrite, nagu antikoagulatsioonravi, osas. Olaratumabi uuringus kombinatsioonis liposomaalse doksorubitsiiniga, esines üks fataalne intrakraniaalne veritsusjuht patsiendil, kes oli eelnevalt ravi ajal kukkunud.

Eelnevalt antratsükliiniga ravitud patsiendid

Kardiaalse toksilisuse risk suureneb antratsükliinide, sealhulgas doksorubitsiini, kumulatiivsete annuste suurenemisega. Puuduvad andmed olaratumabi ja doksorubitsiini kombinatsiooni kasutamise kohta patsientidel, keda on eelnevalt antratsükliinidega, sealhulgas doksorubitsiiniga ravitud (vt lõik 4.1).

Piiratud naatriumisaldusega dieet

See ravimpreparaat sisaldab 22 mg naatriumi iga 19 ml viaali ja 57 mg naatriumi iga 50 ml viaali kohta. Sellega tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Kardiaalne toksilisus

Doksorubitsiin võib põhjustada kardiotoksilisust. Toksilisuse risk suureneb kumulatiivsete annuste suurenedes ning on suurem kardiomüopaatia või mediastiinumi kiiritusravi anamneesi või eelnevalt olemasoleva südamehaiguse korral. Et viia miinimumini doksorubitsiiniga seotud kardiotoksilisus, tuleb enne ravi algust ja kogu ravi ajal kõikide patsientide puhul kaaluda ja planeerida sobivate kardioprotektiivsete meetmete kasutamist (vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni mõõtmine, nagu ECHO või MUGA skanneering, EKG-monitooring ja/või kardioprotektiivsete ravimite kasutamine).

Kardiaalse monitooringu soovitusel on leitavad doksorubitsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

2 faasi uuringus oli mõlema ravirühma patsientidele, kes olid saanud 5 või enam tsükli doksorubitsiini, alates 5. tsüklist lubatud deksametasooni manustamine enne iga doksorubitsiini annust, et viia miinimumini doksorubitsiiniga seotud kardiotoksilisuse oht (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Maksakahjustus

Kuna doksorubitsiin on kiirelt metaboliseeruv ja elimineeritakse peamiselt biliaarsüsteemi kaudu, on doksorubitsiini toksilisus maksakahjustusega patsientidel suurem. Hepaatilise funktsiooni jälgimise ja doksorubitsiini annuse kohandamise kohta maksakahjustusega patsientidel vt doksorubitsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Olaratumab on inimese monoklonaalne antikeha. Sihtotstarbelises DDI uuringus ei ole patsientidel olaratumabi ja doksorubitsiini farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud.

Muid nõuetekohaseid DDI uuringuid ei ole olaratumabi ja tavaliselt vähipatsientidel kasutatavate ravimitega, sealhulgas STS-ga (nt antiemeetikumid, analgeetikumid, kõhulahtisusevastased ravimid, suukaudsed kontratseptiivid jne.) läbi viidud.

Kuna monoklonaalsed antikehad ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümide või teiste ravimeid metaboliseerivate ensüümide kaudu, siis nende ensüümide inhibeerimine või induksioon

koos manustatud ravimitega eeldatavasti ei mõjuta olaratumabi farmakokineetikat. Vastupidiselt ei mõjuta olaratumab eeldatavasti temaga koos manustatud ravimite farmakokineetikat.

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine kemoterapeutiliste ainete, sealhulgas doksorubitsiini tõttu immunokompromiteeritud patsientidele võib viia tõsiste või fataalsete infektsioonideni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav hoiduda rasestumisest olaratumabi saamise ajal, samuti tuleb neid teavitada võimalikust ohust rasedusele ja lootele. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast olaratumabi viimase annuse manustamist.

Rasedus

Olaratumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuring hiirevastase PDGFR- α spetsiifilise antikeha manustamisega põhjustas arenguhäireid ja skeleti väärarenguid (vt lõik 5.3). Toimemehhanismi põhjal (vt lõik 5.1) võib olaratumab põhjustada lootekahjustust. Olaratumabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas olaratumab eritub rinnapiima. Inimese IgG eritub rinnapiima, mistõttu imetamine ei ole soovitatav olaratumab-ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed olaratumabi toime kohta inimeste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Olaratumab võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Sagedaste väsimuse juhtumite tõttu tuleb patsientidel soovitada autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Olaratumabiga ravitud patsiendid 2 faasi uuringust

Olaratumabi ja doksorubitsiini rühmas olid kõige tõsisemad (≥ 3 . raskusastme) täheldatud ravimi kõrvaltoimed neutropeenia (54,7 %) ja lihas-skeleti valu (7,8 %).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid iiveldus, lihas-skeleti valu, neutropeenia ja limaskestapõletik.

Kõige sagedasemad ravi alalist lõpetamist vajavad kõrvaltoimed ilmnesisid 3-1 patsiendil (4,7 %) ning neist sagedasimad olid infusiooniga seotud reaktsioonid (3,1%) ja limaskestapõletik (1,6 %).

Doksorubitsiiniga täheldatud teatud toksilisused, mida täheldati olaratumabi ja doksorubitsiini kombinatsiooniga, olid väsimus, aneemia, trombotsütopeenia ja alopeetsia. Täieliku ülevaate doksorubitsiiniga seotud kõikidest kõrvaltoimetest leiab doksorubitsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on pehmete kudede sarkoomiga patsientidel, keda 2 faasi uuringus raviti olaratumabi ja doksorubitsiini kombinatsiooniga, täheldatud kõrvaltoimed loetletud tabelis 2 MedDRA organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja raskusastme järgi. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed patsientidel, kes said olaratumabi pluss doksorubitsiini pehmete kudede sarkoomi raviks 1b/2 faasi uuringu 2 faasi osas

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ^a	Üldine esinemissagedus ^b	$\geq 3/4$. raskus-astme sagedus (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia	Väga sage	Väga sage
	Lümfopeenia	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage	Ei ole teatatud
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	Sage
	Limaskestapõletik	Väga sage	Sage
	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Oksendamine	Väga sage	Ei ole teatatud
Lihaskoe kahjustused	Lihaskoe valu ^b	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusiooniga seotud reaktsioonid	Väga sage	Sage

^a Kõrvaltoimete raskusastmed vt NCI CTCAE kriteeriumid (versioon 4.03)

^b Lihaskoe valu hõlmab liigesvalu, seljavalu, luuvalu, küljevalu, kubemevalu, rindkere lihaste ja luustikuga seotud valu, lihaskoe valu, lihaskoe valu, lihasspasme, kaelavalu ja jäsevalu.

^c Infusiooniga seotud reaktsioonid on nt anafülaktilised reaktsioonid/anafülaktiline šokk.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR-id)

Infusiooniga seotud reaktsioonidest teatati 12,5 %-l patsientidest ja need avaldusid peamiselt külmavärinate, palaviku või hingeldusena. Rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sealhulgas üks fataalne juhtum (vt lõik 4.4), teatati 3,1 %-l patsientidest ja need avaldusid peamiselt õhupuuduse, teadvuse kaotuse ja hüpotensioonina. Kõik rasked IRR-id ilmnisid olaratumabi esimese manustamise ajal või vahetult pärast seda.

Neutropeenia

2 faasi uuringus oli neutropeenia esinemissagedus 59,4 % (kõik raskusastmed) ja 54,7 % (3. raskusaste) olaratumabi ja doksorubitsiini rühmas ja 38,5 % (kõik raskusastmed) ja 33,8 % (3. raskusaste) ainult doksorubitsiini rühmas. Febrilise neutropeenia sagedus oli 12,5 % olaratumabi ja doksorubitsiini rühmas ja 13,8 % ainult doksorubitsiini rühmas. Annuse kohandamist vt lõik 4.2.

Lihaskoe valu

2. faasi uuringus oli lihaskoe valu esinemissagedus 64,1 % (kõik raskusastmed) ja 7,8 % (3. raskusaste) olaratumabi ja doksorubitsiini rühmas ja 24,6 % (kõik raskusastmed) ja 1,5 % (3. raskusaste) ainult doksorubitsiini rühmas. Enamikul patsientidest oli valu seotud nende juba olemasoleva vähiga, metastaasidega või eelnevate või kaasuvate seisunditega. Enamik nendest

juhtudest ilmsid esimese 4. tsükli jooksul. Valu võib kesta paarist päevast kuni 200 päevani. Mõnedel patsientidel esines valu kordumine. Aja jooksul või kordumisel valu olemus ei muutunud.

Kardiaalne toksilisus

Uuringu kahe ravirühma vahel ei täheldatud kliiniliselt olulist erinevust doksorubitsiiniga seotud kardiotoksilisuse osas. Südame rütmihäirete esinemissagedus oli sarnane mõlemas rühmas (15,6 % uuringuravi rühmas ja 15,4 % kontrollrühmas). Ravist tingitud kardiaalse düsfunktsiooni esinemissagedus oli sarnane kahes ravirühmas (7,8 % uuringuravi rühmas ja 6,2 % kontrollrühmas).

Veritsusjuhud

Iga uuringuravimiga seotud veritsusjuhtude sagedus 2 faasi uuringus oli 3,1 % kummaski ravirühmas. Kõik need juhud olid 1. ja 2. raskusastmega ja olid tingitud mitmetest faktoritest. Terve olaratumabi kliinilise arenguprogrammi jooksul on teatatud kolmest, sealhulgas ühest fataalsest, 3. raskusastme juhus (vt lõik 4.4).

Toksilisus eakatel

Ravi katkestamiseni ja kõrgema hematoloogilise toksilisuseni viinud kõrvaltoimete (3. raskusaste) esinemissagedus eakate populatsioonis oli suurem võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga (vt lõik 4.2). Ravi katkestamise sagedus oli ravirühmade vahel sarnane kõikide vanuserühmade lõikes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimestega läbi viidud kliinilistes uuringutes puudub Lartruvo üleannustamise kogemus. 1 faasi uuringus on Lartruvo't manustatud annuses kuni 20 mg/kg 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval ilma maksimaalset talutavat annust saavutamata. Üleannustamise korral tuleb kasutada toetavat ravi. Lartruvo üleannustamisel teadaolev antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC27

Toimemehhanism

Olaratumab on kasvaja- ja stroomarakkudel avaldunud trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptor- α (PDGFR- α) antagonist. Olaratumab on suunatud toimega rekombinantne täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G alaklassi 1 (IgG1) monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt PDGFR- α -ga, blokeerides PDGF-AA, -BB ja -CC seondumise ja retseptori aktivatsiooni. Selle tulemusena inhibeerib olaratumab *in vitro* PDGFR- α signaaliülekanne rada kasvaja- ja stroomarakkudes. Lisaks on näidatud, et *in vivo* katkestab olaratumab PDGFR- α raja kasvajakudedes ja pärsib tuumori kasvu.

Immunogeensus

Nagu kõikide terapeutiliste valkude puhul, esineb immunogeensususe tekkevõimalus.

Üldiselt oli kliinilise uuringu proovides avastatud ravist tingitud ravimivastaste antikehade ja neutraliseerivate antikehade esinemissagedus väike.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Olaratumabi efektiivsust ja ohutust hinnati 1b/2 faasi mitmekeskuselises uuringus varem antratsükliini mittesaanud patsientidel, kellel oli histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud kaugelearenenud pehmete kudede sarkoom, mis ei olnud ravitav kirurgilise või kuratiivse kiiritusraviga. Uuringusse ei kaasatud seedetrakti strooma kasvajate (GIST) või Kaposi sarkoomiga patsiente. Uuringu 2 faasi osa oli randomiseeritud avatud uuring, kus võrreldi olaratumabi pluss doksorubitsiini ainult doksorubitsiiniga. Kokku randomiseeriti 133 patsienti, kellest 129 said vähemalt ühe uuringuravi annuse (64 olaratumabi pluss doksorubitsiini rühmas ja 65 ainult doksorubitsiini rühmas). Patsientidel pidi olema histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud kaugelearenenud pehmete kudede sarkoom ja ECOG sooritusvõime 0...2. Randomiseerimine stratifitseeriti PDGFR- α ekspressiooni (positiivne versus negatiivne), eelnevate ravikuuride arvu (0 versus 1 või enam ravikuuri), kasvaja histoloogilise vormi (leiomüosarkoom, sünoviaalsarkoom ja teised) ning ECOG sooritusvõime (0 või 1 versus 2) järgi.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas olaratumabi (15 mg/kg) 1. ja 8. päeval pluss doksorubitsiini (75 mg/m²) iga 21-päevase tsükli 1. päeval kuni 8 tsükli vältel või ainult doksorubitsiini (75 mg/m²) iga 21-päevase tsükli 1. päeval, samuti kuni 8 tsükli vältel. Olaratumabi ja doksorubitsiini manustati intravenoosse infusiooni teel. Tsüklite 5...8 jooksul võis mõlemas rühmas uurija äranägemisel manustada iga tsükli 1. päeval deksrasoksaani (annustamise suhe 10:1 doksorubitsiini manustatud annuse kohta), et vähendada võimalikku doksorubitsiiniga seotud kardiotoksilisust. Deksrasksaani said kõik patsiendid, kellele oli manustatud üle 4 tsükli doksorubitsiini. Olaratumabi pluss doksorubitsiini rühma patsiendid võisid jätkata olaratumabi monoterapiat kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või mis tahes muul põhjusel ravi lõpetamiseni.

Kliinilise uuringu 2. faasis olid demograafilised andmed ja ravielsesed tunnused ravirühmade vahel üsna sarnased. Mediaanvanus oli 58 aastat; 42 patsienti olid 65-aastased või vanemad. 86,4 % patsientidest olid valge rassi esindajad. Selles uuringus oli esindatud üle 25 erineva pehmete kudede sarkoomi alavormi, millest kõige sagedasemad olid leiomüosarkoom (38,4 %), diferentseerumata pleomorfne sarkoom (18,1 %) ja liposarkoom (17,3 %). Teised alarühmad olid esindatud harva. Patsiendid olid saanud 0...4 eelnevat ravikuuri kaugelearenenud haiguse raviks, kuid ei olnud varem saanud ravi antratsükliinidega. Uuringujärgset ravi saavate patsientide arv oli rühmades sarnane. Kümme patsienti olaratumabi ja doksorubitsiini rühmas ja 5 patsienti doksorubitsiini rühmas said ainult uuringujärgset radioterapiat. 3 patsiendil olaratumabi ja doksorubitsiini rühmas ja 1 patsiendil doksorubitsiini rühmas oli ainult uuringujärgne operatsioon. 2 patsienti olaratumabi ja doksorubitsiini rühmas said kiiritusravi ja toimus ka operatsioon. Doksorubitsiini rühmas selliseid patsiente ei olnud.

Doksorubitsiini kumulatiivne mediaanannus oli 487,6 mg/m² olaratumabi pluss doksorubitsiini rühmas ja 299,6 mg/m² ainult doksorubitsiini rühmas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja uuringuarsti hinnangul oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS). Põhilised teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) (vt tabel 3). Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja (PFS). PFS-i sõltumatu pimehindamine oli 8,2 kuud vs 4,4 kuud; HR = 0,670; p = 0,1208. OS-i statistiliselt olulist paranemist täheldati olaratumabi pluss doksorubitsiini rühmas võrreldes ainult doksorubitsiiniga üldpopulatsioonis. Põhianalüüs viidi läbi järgmises kahes alarühmas: leiomüosarkoom (LMS) ja mitte-LMS (muu). Joonisel 2 on näidatud kahe alarühma OS-i analüüs. Erinevus objektiivse ravivastuse määra [täielik ravivastus (*complete response*, CR) + osaline ravivastus (*partial response*, PR)] vahel ei olnud uuringuarsti hinnangul statistiliselt oluline (18,2 % olaratumabi pluss doksorubitsiini rühma randomiseeritud patsientidel ja 11,9 % doksorubitsiini rühma randomiseeritud patsientidel).

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 3 ning joonistel 1 ja 2.

Tabel 3. Elulemusandmete kokkuvõte – ravikavatsuslik (ITT) populatsioon

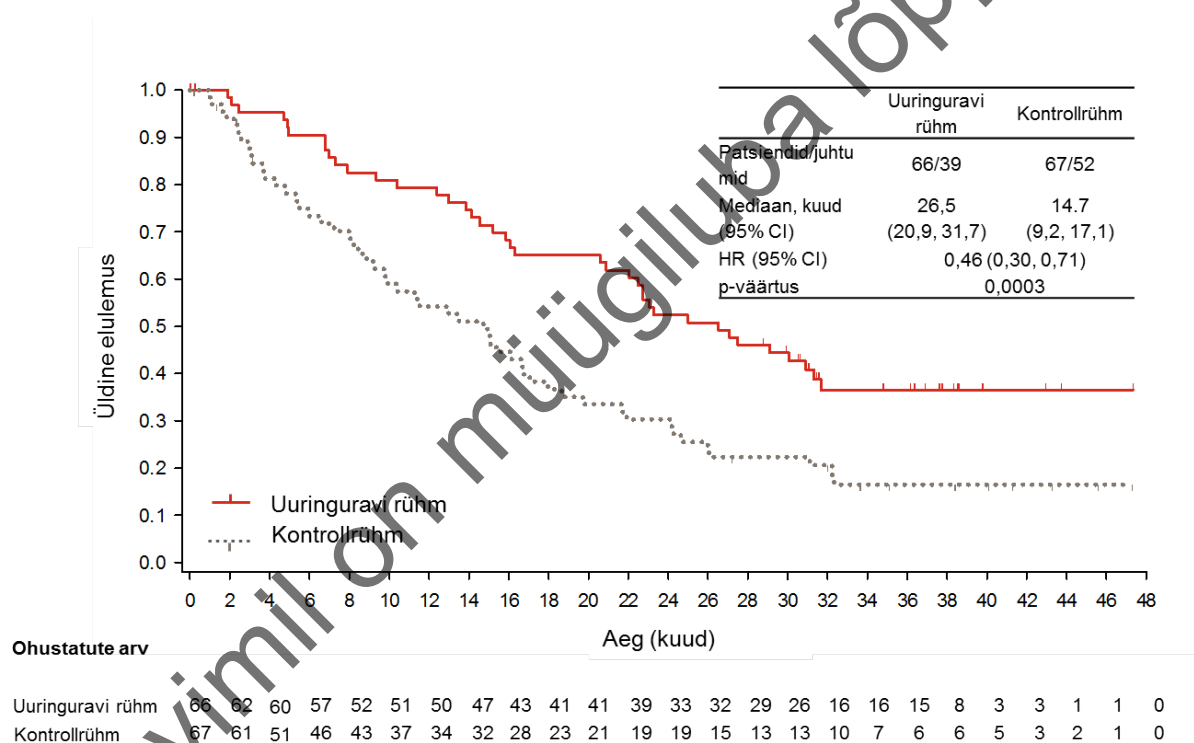
	Lartruvo pluss doksorubiitsiin (n = 66)	Ainult doksorubiitsiin (n = 67)
Progressioonivaba elulemus, kuud*		
Mediaan (95 % CI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Riski suhtarv (95 % CI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-väärtus	0,0615**	
Üldine elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Riski suhtarv (95 % CI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-väärtus	0,0003	

Lühendid: CI = usaldusvahemik

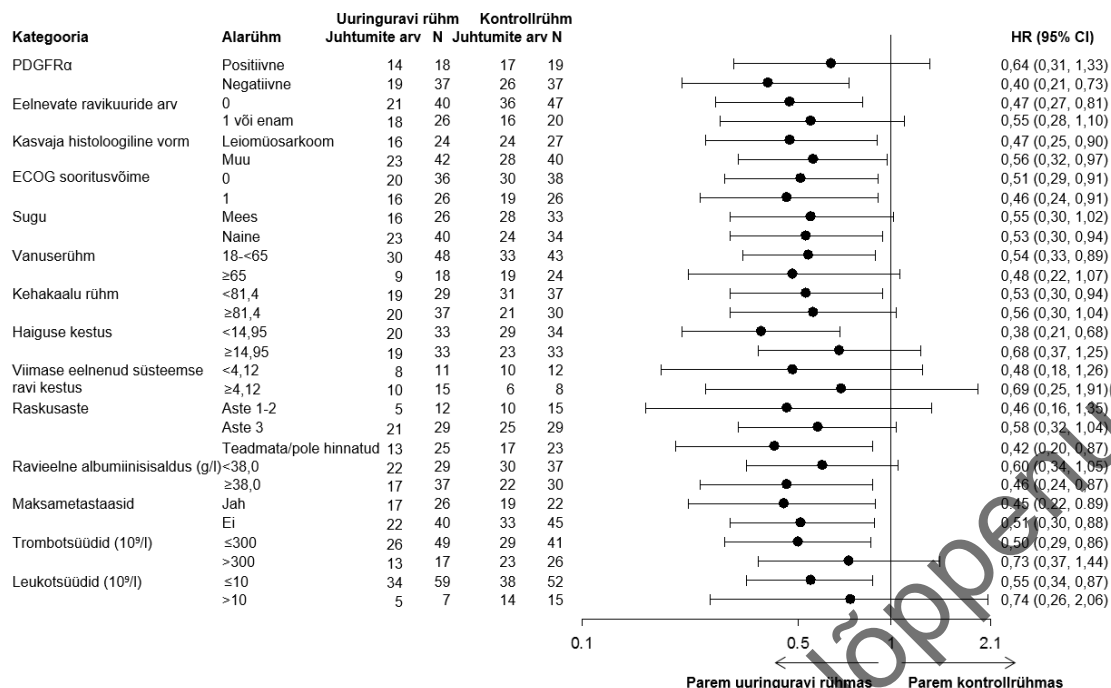
* Uuriija hinnangu põhjal

** Saavutas 2 faasi uuringuplaanis määratletud olulisuse taseme 0,19

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad – Lartruvo pluss doksorubiitsiin versus ainult doksorubiitsiin



Joonis 2. Üldise elulemuse alarühma analüüsi diagramm (*forest plot*) (ITT populatsioon)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada olaratumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pehmete kudede sarkoomi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Olaratumabi manustatakse ainult intravenoosse infusiooni teel.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilisel (PopPK) mudelil põhinev olaratumabi keskmine (CV %) jaotusruumala tasakaaluseisundis (V_{ss}) oli 7,7 l (16 %).

Eritumine

PopPK mudelil põhinev olaratumabi keskmine (CV %) kliirens oli 0,56 l/ööpäevas (33 %). See vastab ligikaudu 11-päevasele keskmisele terminaalsele poolväärtusajale.

Patsientide erirühmad

PopPK analüüsi põhjal ei olnud vanusel, sool ega rassist kliiniliselt olulist mõju olaratumabi farmakokineetikale. Kliirens ja jaotusruumala olid positiivselt korreleeritud kehakaaluga.

Neerukahjustus

Ei ole läbi viidud nõuetekohaseid uuringud, et hinnata neerukahjustuse mõju olaratumabi farmakokineetikale. PopPK analüüsi põhjal ei täheldatud olaratumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge (arvutatud kreatiniini kliirens [CLCr] 60...89 ml/min, n = 43) või mõõduka (CLCr 30...59 ml/min, n = 15) neerukahjustusega patsientidel normaalse neerufunktsiooniga (CLCr \geq 90 ml/min, n = 85) patsientidega võrreldes. Raske neerukahjustusega (CLCr 15...29 ml/min) patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Ei ole läbi viidud nõuetekohaseid uuringud, et hinnata maksakahjustuse mõju olaratumabi farmakokineetikale. PopPK analüüsi põhjal ei täheldatud olaratumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge (üldbilirubiini sisaldus normivahemiku piirides ja ASAT kõrgem normivahemiku ülempiirist [ULN] või üldbilirubiin $> 1,0...1,5 \times$ ULN ja ükskõik milline ASAT väärtus, n = 16) või mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5...3,0 \times$ ULN, n = 1) maksakahjustusega patsientidel normaalse maksafunktsiooniga (üldbilirubiin ja ASAT \leq ULN, n = 126) patsientidega võrreldes. Raske maksakahjustusega (üldbilirubiin $> 3,0 \times$ ULN ja ükskõik milline ASAT väärtus) patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ahvidel ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ei ole läbi viidud loomkatseid, et hinnata olaratumabi võimalikku kartsinogeensust, genotoksilisust või mõju fertiilsusele. Hiirevastase PDGFR- α surrogaatantikeha manustamine tiinetele hiirtele organogeneesi perioodil annustes 50 mg/kg ja 150 mg/kg põhjustas arenguhäireid (ebanormaalne silmalaugude areng) ja skeleti väärarenguid (frontaalne/parietaalne täiendav luustumistuum). Toimed lootele surrogaatantikeha saanud hiirtel ilmsid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid väiksemad AUC ekspositsioonist, mis saavutatakse olaratumabi maksimaalse inimestele soovitatava annuse 15 mg/kg manustamise järgselt.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Glütsiin (E640)
Naatriumkloriid
Histidiinvesinikkloriid monohüdraat
Histidiin
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega manustada koos glükoosi sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Pärast lahjendamist

See preparaat ei sisalda konservante ning seetõttu tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, võib ravimit hoida kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril

2 °C...8 °C ja veel kuni 8 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C), kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kõlblikusaeg sisaldab infusiooni kestust.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

19 ml lahust I tüüpi klaasist viaalis, millel on klorobutüülelastomeerist kork, alumiiniumsulgur ja polüpropüleenist kate.

50 ml lahust I tüüpi klaasist viaalis, millel on klorobutüülelastomeerist kork, alumiiniumsulgur ja polüpropüleenist kate.

Pakendis on 1 viaal, 19 ml

Pakendis on 2 viaali, 19 ml

Pakendis on 1 viaal, 50 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilist tehnikat kasutades, et tagada valmislahuse steriilsus.

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali ei tohi loksutada. Enne manustamist tuleb viaalide sisu kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes (infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema selge kuni kergelt opalesceeruv ja värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi). Võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse tuvastamisel tuleb viaal minema visata. Infusioonilahuse valmistamiseks tuleb välja arvutada vajalik annus ja olaratumabi kogus. Viaalid sisaldavad 190 mg või 500 mg olaratumabi 10 mg/ml lahusega. Lahustina tohib kasutada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Kui kasutatakse eeltäidetud intravenoosse infusiooni konteinerit

Eeltäidetud 250 ml intravenoosse infusiooni konteinerist tuleb eemaldada olaratumabi arvatud kogusele vastavas koguses naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust. Olaratumabi kontsentratsioon tuleb viia aseptiliselt üle intravenoosse infusiooni konteinerisse. Lõplik kogumaht konteineris peab olema 250 ml. Täieliku segunemise tagamiseks tuleb konteinerit ettevaatlikult pöörata. Infusioonilahusel EI TOHI LASTA KÜLMUDA NING SEDA EI TOHI LOKSUTADA.

Kui kasutatakse tühja intravenoosse infusiooni konteinerit

Olaratumabi kontsentratsioon tuleb aseptiliselt üle viia tühja intravenoosse infusiooni konteinerisse. Konteinerisse tuleb lisada piisavas koguses naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada kogumahuks 250 ml. Täieliku segunemise tagamiseks tuleb konteinerit ettevaatlikult pöörata. Infusioonilahusel EI TOHI LASTA KÜLMUDA NING SEDA EI TOHI LOKSUTADA.

Olaratumabi infusioonilahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul eraldi veenitee kaudu. Infusiooni lõppedes tuleb veeniteed loputada steriilse 0,9 % naatriumkloriidi süstelahusega.

Viaali alles jäänud kasutamata ravim tuleb minema visata, sest preparaat ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1143/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. november 2016.
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. **BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. **ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Ei kohaldata.

**E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ERANDLIKEL ASJAOLUDEL
VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (7) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Edasise olaratumabi efektiivsuse ja ohutuse tõestamiseks pehmete kudede sarkoomiga patsientidel peab müügiloa hoidja esitama 3 faasi kliinilise uuringu JGDJ uuringuraporti, mis võrdleb doksorubitsiin plus olaratumab <i>versus</i> doksorubitsiin, kaugelearenenud või metastaatilise STS-ga patsientidel (sealhulgas uurimuslikud biomarkeri andmed).	31. jaanuar 2020
Lisaks peab müügiloa hoidja esitama 3 faasi uuringu JGDJ teise ohutuse vaheanalüüsi aruande.	31. detsember 2016

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 50 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lartruvo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
olaratumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 10 mg olaratumabi.
Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg olaratumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, glütsiin, naatriumkloriid, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, histidiin, polüisorbaat 20 ja süstevesi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

500 mg/50 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida vial välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1143/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 19 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lartruvo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
olaratumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 10 mg olaratumabi.
Üks 19 ml viaal sisaldab 190 mg olaratumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, glütsiin, naatriumkloriid, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, histidiin, polüisorbaat 20 ja süstevesi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

190 mg/19 ml
1 viaal
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1143/002 – 1 viaal, 19 ml
EU/1/16/1143/003 – 2 viaali, 19 ml

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 50 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lartruvo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
olaratumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 10 mg olaratumabi.
Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg olaratumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, glütsiin, naatriumkloriid, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, histidiin,
pollüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

500 mg/50 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida vial välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1143/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 19 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lartruvo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
olaratumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 10 mg olaratumabi.
Üks 19 ml viaal sisaldab 190 mg olaratumabi.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, glütsiin, naatriumkloriid, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, histidiin,
pollüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

190 mg/19 ml
1 viaal
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1143/002 – 1 viaal, 19 ml

EU/1/16/1143/003 – 2 viaali, 19 ml

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHE

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Lartruvo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat olaratumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lartruvo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lartruvo manustamist
3. Kuidas Lartruvo't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lartruvo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lartruvo ja milleks seda kasutatakse

Lartruvo sisaldab toimeainet olaratumabi, mis kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatud ravimite rühma.

Olaratumab tunneb ära ja seondub spetsiifiliselt valgu trombotsüütidest pärineva kasvufaktoriga retseptor- α (PDGFR- α). PDGFR- α - leidub suurtes kogustes mõnedes vähirakkudes, kus see stimuleerib vähirakkude kasvu ja jagunemist. Kui olaratumab seondub PDGFR- α -ga, võib see takistada vähirakkude kasvu ja elulemust.

Lartruvo't kasutatakse kombinatsioonis ühe teise vähivastase ravimiga, mida nimetatakse doksorubitsiiniks, pehmete kudede kaugelearenenud sarkoomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt doksorubitsiiniga ravitud. Pehmete kudede sarkoom on vähivorm, mis saab alguse pehmetest kudedest, nagu lihastest, rasvkoest, kõhrest ja veresoontest.

2. Mida on vaja teada enne Lartruvo manustamist

Teile ei tohi Lartruvo't manustada

- kui olete olaratumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate kohe rääkima oma arstile, kui:

- Kui te saate mingisugust südamehaiguse või maksahaiguse ravi.

Pidage **otsekohe** nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui järgnev kehtib teie kohta (või te ei ole kindel):

- Infusiooniga seotud reaktsioon

Lartruvo-ravi ajal võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid. Sellised reaktsioonid võivad olla allergilised. Sümptomiteks võivad olla seljavalu, valu ja/või pitsitus rinnus, külmavärinad, palavik, õhetamine, hingamisraskused ja kähisemine. Rasketel juhtudel võib esineda väga madalat vererõhku,

nõrkustunnet ja kogeda hingamisteede kitsenemisest tulenevalt hingamisraskuseid, mis võib olla eluohtlik. Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeriski vähendamiseks võib arst anda teile enne Lartruvo manustamist teisi ravimeid. Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooni ajal ja pärast infusiooni kõrvaltoimete suhtes. Kui teil tekib raske infusiooniga seotud reaktsioon, võib arst soovitada Lartruvo annuse vähendamist või Lartruvo-ravi lõpetamist. Infusiooni ajal või pärast infusiooni tekkida võivate infusiooniga seotud reaktsioonide kohta lisateabe saamiseks vt lõik 4.

- **Veritsus**

Lartruvo ja doksorubiitsiin võivad vähendada teie trombotsüütide arvu. Trombotsüüdid aitavad teie verel hüübida ja madal trombotsüütide arv võib suurendada veritsusohu. Kui teil esineb märkimisväärset veritsust, siis võivad sümptomiteks olla äärmine väsimus, nõrkus, pearinglus või muutused väljaheite värvuses. Teie arst kontrollib enne Lartruvo-ravi alustamist teie trombotsüütide arvu.

- **Valgevereliblede arvu vähenemine**

Lartruvo ja doksorubiitsiin võivad vähendada valgevereliblede (sealhulgas neutrofiilide) arvu. Valgevereliblel on oluline põletikega võitlemisel. Vähenenud valgevereliblede arv võib teid suurendada põletiku tekkimise riski. Teie arst kontrollib teie valgevereliblede arvu enne Lartruvo-ravi alustamist.

Lapsed ja noorukid

Lartruvo't ei tohi manustada alla 18-aastastele patsientidele, sest puuduvad andmed ravimi toime kohta antud vanuserühmas.

Muud ravimid ja Lartruvo

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest arsti enne ravi alustamist.

Hoiduge rasedusest selle ravimi saamise ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Lartruvo viimase annuse manustamist, sest see ravim võib kahjustada veel sündimata last. Arutage oma arstiga, milline on teile sobivaim rasestumisvastane kaitse.

Ei ole teada, kas olaratumab eritub rinnapiima ja kas on ohtu rinnapiimatoidul olevale imikule. **Küsi oma arstilt**, kas tohite Lartruvo-ravi ajal või pärast ravi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas Lartruvo mõjutab autojuhtimise võimet. Kui teil tekivad mis tahes sümptomid, mis mõjutavad keskendumis- ja reaktsioonivõimet, nagu nt väsimus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui need sümptomid on taandunud.

Lartruvo sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 22 mg iga 19 ml viaali kohta ja 57 mg naatriumi iga 50 ml viaali kohta. Seda tuleb arvesse võtta kui te olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas Lartruvo't manustatakse

Lartruvo-ravi juhivad vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arstid.

Premedikatsioon (eelravi)

Enne Lartruvo manustamist saate te ravimeid infusiooniga seotud reaktsiooni tekkeriski vähendamiseks.

Annustamine ja manustamine

Lartruvo soovitatav annus on 15 mg kehakaalu kg kohta iga 3-nädalase tsükli 1. ja 8. päeval. Kuni 8 tsükli vältel manustatakse Lartruvo't koos teise ravimi doksorubitsiiniga ning seejärel manustatakse Lartruvo't üksinda. Teile manustatavate infusioonide arv sõltub sellest, kui hästi ja kui kaua teie Lartruvo-ravi toimib ning kui hästi ennast tunnete. Arst arutab seda teiega.

Seda ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel (tilgutatakse veeni). Infusioon kestab umbes 60 minutit.

Üksikasjalikud juhised arstile või meditsiiniõele Lartruvo infusioonilahuse valmistamise kohta on toodud käesoleva infolehe lõpus (vt „Käsitsemisjuhend“).

Annuse kohandamine

Arst või meditsiiniõde jälgib teid iga infusiooni ajal kõrvaltoimete suhtes. Kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed, sealhulgas madal valgevereliblede arv, võib arst manustada teile väiksema annuse või Lartruvo annuse manustamise edasi lükata. Kui teil tekib ravi ajal infusiooniga seotud reaktsioon, siis võivad teie arst või õde aeglustada Lartruvo infusiooni kiirust või infusiooni katkestada.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst arutab neid teiega ning selgitab raviga seotud riske ja kasu.

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

Infusioonireaktsioonid

Lartruvo't on seostatud infusioonireaktsioonidega (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). **Õelge kohe oma arstile või õele, kui te tunnete ennast infusiooni ajal halvasti.** Allpool on toodud mõned tüüpilised infusioonireaktsioonidega seotud sümptomid:

- Nõrkustunne
- Palavik
- Külma värinad
- Õhetamine
- Õhupuudus

Ka teisi sümptomeid võib esineda (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Teie arst võib nende sümptomitega toimetulekuks kaaluda Lartruvo infusiooni kiiruse aeglustamist või infusiooni katkestamist.

Väga sage (võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st):

- liiveldus;
- valu lihastes, liigestes või luudes (lihaskramplid);
- madal valgevereliblede arv (sealhulgas neutrofiilide ja lümfotsüütide arv, mis võib suurendada infektsiooniohtu);
- valu või haavandid suus või kurgus (limaskestapõletik);
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- peavalu;
- infusiooniga seotud reaktsioonid.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lartruvo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Viaali ei tohi loksutada.

Hoida viaal karbis valguse eest kaitstult.

Infusioonilahus: Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja veel kuni 8 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C). Infusioonilahusel ei tohi lasta külmuda ja seda ei tohi loksutada. Mitte manustada lahust, milles on näha vöörosakesi või mille värvus on muutunud.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge säilitage kasutamata jäänud osa infusioonilahusest uuesti kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lartruvo sisaldab

- Toimeaine on olaratumab. Infusioonilahuse kontsentradi üks milliliiter sisaldab 10 mg olaratumabi.
Üks 19 ml viaal sisaldab 190 mg olaratumabi.
Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg olaratumabi.
- Teised koostisosad on mannitool, glütsiin, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, histidiin, naatriumkloriid (vt lõik 2 „Lartruvo sisaldab naatriumi“), polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Lartruvo välja näeb ja pakendi sisu

Lartruvo infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge kuni kergelt veiklev ja värvitu kuni kergelt kollakas vedelik klorobutüülestomeerist korgiga klaasviaalis.

Pakendis on:

- üks 19 ml viaal
- kaks 19 ml viaali
- üks 50 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 67364000

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

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>.

Ravimpreparaat on saanud müügiluba tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Käsitsemisjuhend
Lartruvo 10 mg/ml
infusioonilahuse kontsentraat
olaratumab

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilist tehnikat kasutades, et tagada valmislahuse steriilsus.

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kontrollige viaalide sisu võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Infusioonilahuse kontsentraat peab enne lahendamist olema selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse tuvastamisel tuleb viaal minema visata.

Viaalid sisaldavad 190 mg või 500 mg olaratumabi 10 mg/ml lahuseks; arvutage annus ja infusioonilahuse valmistamiseks vajalik olaratumabi kogus. Lahustina tohib kasutada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust.

Kui ravimi manustamiseks kasutatakse eeltäidetud intravenoosse infusiooni konteinerit
Eemaldage aseptiliselt eeltäidetud 250 ml intravenoosse infusiooni konteinerist olaratumabi arvatud kogusele vastavas koguses naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust ja teisaldage olaratumab konteinerisse, et lõplik maht konteineris oleks uuesti 250 ml. Segamiseks pöörake konteinerit ettevaatlikult. Infusioonilahusel EI TOHI LASTA KÜLMUDA NING SEDA EI TOHI LOKSUTADA. MITTE lahjendada teiste lahustega ega infundeerige koos teiste elektrolüütide või ravimitega.

Kui ravimi manustamiseks kasutatakse tühja intravenoosse infusiooni konteinerit
Teisaldage aseptiliselt olaratumabi arvatud kogus tühja intravenoosse infusiooni konteinerisse. Lisage konteinerisse piisavas koguses naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust, et saada kogumahuks 250 ml. Segamiseks pöörake konteinerit ettevaatlikult. Infusioonilahusel EI TOHI LASTA KÜLMUDA NING SEDA EI TOHI LOKSUTADA. MITTE lahjendada teiste lahustega ega manustada infusiooni teel koos teiste elektrolüütide või ravimitega.

Kasutage ravimi manustamiseks infusioonipumpa. Kasutage eraldi veeniteed, mida tuleb infusiooni lõppedes loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise suhtes. Võõrosakeste tuvastamisel tuleb infusioonilahus minema visata.

Viaali alles jäänud kasutamata ravim tuleb minema visata, sest preparaat ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid.

Kasutamata ravimid või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet olaratumabi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Tuginedes turuletulekujärgselt teatatud anafülaktiliste reaktsioonide ja anafülaktilise šoki juhtudele, tuleb need kõrvaltoimed välja tuua just ravimiomaduste kokkuvõtte lõigus 4.8, kategooria “infusiooniga seotud kõrvaltoimed” all. Anafülaktiliste reaktsioonide/anafülaktilise šoki esinemissagedus on juba välja arvestatud kui üks osa 3-4 raskusastme infusiooniga seotud kõrvaltoimetest ravimiomaduste kokkuvõtte samas lõigus “Kõrvaltoimed”. Mainitud riski osas peetakse hetkel pakendi infolehes toodud sõnastust piisavaks.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Olaratumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et olaratumabi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

Ravimil on müügiluba lõppenud