

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lartruvo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg olaratumabia.

Yksi 19 ml injektiopullo sisältää 190 mg olaratumabia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg olaratumabia.

Olaratumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka on tuotettu hiiren soluissa (NS0-solulinja) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 19 ml injektiopullo sisältää noin 22 mg (1 mmol) natriumia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää noin 57 mg (2,5 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkasta tai hiukan opalisovaa, väritöntä tai hiukan kellertävää liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lartruvo on tarkoitettu yhdessä doksorubisiinin kanssa pitkälle edennyttä pehmytkudossarkoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jos kuratiivinen leikkaus- tai sädehoito ei ole mahdollinen eikä potilas ole saanut aiempaa doksorubisiinihoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Olaratumabihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syöpätautien hoidosta. Potilaita on seurattava infuusion aikana infuusioreaktioiden merkkien ja oireiden varalta, ja asianmukaisten elvytysvälineiden on oltava saatavilla (ks. kohta 4.4).

Annostus

Olaratumabin suositusannos on 15 mg/kg infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon hoitajakson päivinä 1 ja 8, kunnes tauti etenee tai kehittyy sietämätöntä toksisuutta. Lartruvo-valmistetta annetaan yhdessä doksorubisiinin kanssa enintään 8 hoitajakson ajan; tämän jälkeen annetaan Lartruvo-valmistetta ainoana lääkkeenä, mikäli potilaan tauti ei ole edennyt. Doksorubisiini annetaan kunkin hoitajakson päivänä 1 Lartruvo-infuusion jälkeen.

Esilääkitys

Kaikille potilaille on annettava esilääkityksenä laskimoon H₁-antagonistia (esim. difenhydramiinia) ja deksametasonia (tai vastaavia lääkevalmisteita) 30–60 minuuttia ennen olaratumabiannosta ensimmäisen hoitajakson päivinä 1 ja 8. Myöhempien hoitajaksojen aikana annetaan esilääkityksenä H₁-antagonistia (esim. difenhydramiinia) laskimoon 30–60 minuuttia ennen jokaista olaratumabiannosta.

Jos potilaalle kehittyy asteen 1 tai 2 infuusioreaktio, infuusio keskeytetään ja potilaalle annetaan tarpeen mukaan parasetamolia, H₁-antagonistia ja deksametasonia (tai vastaavia lääkevalmisteita). Kaikkien myöhempien infuusioiden yhteydessä annetaan esilääkityksenä difenhydramiinihydrokloridia (laskimoon), parasetamolia ja deksametasonia (tai vastaavia lääkevalmisteita).

Mikäli H₁-antagonistia ei voida antaa laskimoon, annetaan vastaavaa vaihtoehtoista esilääkitystä (esim. difenhydramiinihydrokloridia suun kautta viimeistään 90 minuuttia ennen infuusiota).

Olaratumabin annosmuutokset

Katso suositukset doksorubisiin annosmuutokseen tämänhetkisestä doksorubisiin valmisteyhteenvedosta.

Infuusioreaktiot

Olaratumabin infuusioreaktioiden hoitosuositukset esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1 – Infuusioreaktioiden hoitosuositukset

Toksisuuden aste^a	Hoitosuositukset (kaikki ilmenemiskerrat)
Asteet 1–2	<ul style="list-style-type: none">• Tauota infuusio.• Parasetamolia, H₁-antagonistia ja deksametasonia annetaan tarpeen mukaan (ks. esilääkitysosio).• Kun reaktio on lieventynyt, infuusio aloitetaan uudelleen 50 % hitaammalla infuusionopeudella.^b• Seuraa potilasta tilan pahenemisen varalta.• Myöhemmät infuusiot, ks. kohta Esilääkitys.
Asteet 3–4	<ul style="list-style-type: none">• Lopeta olaratumabihoito välittömästi ja pysyvästi (ks. kohta 4.4).

^a Asteet perustuvat National Cancer Institute -organisaation Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteereihin (NCI CTCAE, versio 4.03).

^b Jos infuusionopeutta hidastetaan asteen 1 tai 2 infuusioreaktion vuoksi, on suositeltavaa käyttää kyseistä hidastettua infuusionopeutta kaikkien myöhempien infuusioiden aikana. Infusion kesto ei saa ylittää 2 tuntia.

Muut ei-hematologiset toksisuudet

Jos potilaalle kehittyy vakavaa asteen ≥ 3 ei-hematologista toksisuutta, jonka katsotaan liittyvän olaratumabiin, uutta olaratumabiannosta ei saa antaa ennen kuin toksisuus on astetta ≤ 1 tai palautunut hoitoa edeltävälle lähtötasolle. Myöhempien infuusioiden yhteydessä on käytettävä pienennettyä olaratumabiannosta (12 mg/kg, jos kyseessä oli vakava asteen 3 toksisuus, ja 10 mg/kg, jos kyseessä oli asteen 4 toksisuus). Jos asteen 3 toksisuus uusiutuu annoksen pienentämisestä huolimatta, annosta pienennetään edelleen tasolle 10 mg/kg. Jos asteen 4 toksisuus uusiutuu, olaratumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Neutropenia

Jos potilaalle kehittyy neutropeeninen kuume/infektio tai asteen 4 neutropenia, joka kestää yli yhden viikon, olaratumabin anto on tauotettava, kunnes absoluuttinen neutrofiiliarvo on vähintään 1 000 / mikrol. Tämän jälkeen olaratumabin antoa jatketaan pienennetyllä annoksella (12 mg/kg). Jos

neutropeeninen kuume/infektio tai yli yhden viikon kestävä asteen 4 neutropenia uusiutuu annoksen pienentämisestä huolimatta, annosta pienennetään edelleen tasolle 10 mg/kg.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (> 65 vuotta)

Hyvin iäkkäistä (> 75-vuotiaista) potilaista on hyvin niukasti tietoja (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Annosta ei tarvitse pienentää muutoin kuin tilanteissa, joissa annosmuutoksia suositellaan koko potilaspopulaatiolle.

Munuaisten vajaatoiminta

Olaratumabin käyttöä munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole arvioitu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Olaratumabin antamisesta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Olaratumabin käyttöä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole arvioitu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Olaratumabin antamisesta keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville on hyvin niukasti tietoja. Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Olaratumabin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Olaratumabi laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteeseen (liuos) ja annetaan sitten infuusiona laskimoon noin 60 minuutin kuluessa. Suurempia annoksia tarvitsevilla potilailla suurempi infuusiotilavuus voi olla tarpeen. Tällöin infuusion kestoa pidennetään niin, että infuusionopeus ei ylitä maksiminopeutta 25 mg/min.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioreaktiot

Kliinisissä olaratumabitutkimuksissa ilmoitettiin infuusioreaktioita, myös anafylaktisia reaktioita. Useimmat näistä reaktioista ilmenivät ensimmäisen olaratumabi-infuusion aikana tai sen jälkeen. Infuusioreaktioiden oireita olivat kuumat aallot, hengenahdistus, bronkospasmi tai kuume/vilunväristykset, ja joissakin tapauksissa ilmeni vaikeaa hypotensiota, anafylaktinen sokki tai kuolemaan johtanut sydämenpysähdys. Vaikeita infuusioreaktioita kuten anafylaktisia reaktioita voi esiintyä esilääkityksestä huolimatta. Potilaita on seurattava infuusion aikana infuusioreaktioiden merkkien ja oireiden varalta, ja asianmukaisten elvytysvälineiden on oltava saatavilla. Hoito ja annosmuutokset potilailla, joille kehittyi infuusion aikana asteen 1 tai 2 infuusioreaktio, ks. kohta 4.2. Jos potilas on saanut aiemmin asteen 1 tai 2 infuusioreaktion, on suositeltavaa antaa esilääkityksenä difenhydramiinihydrokloridia (laskimoon), parasetamolia ja deksametasonia. Olaratumabihoito on lopetettava välittömästi ja pysyvästi, jos potilaalle kehittyi asteen 3 tai 4 infuusioreaktio (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Neutropenia

Olaratumabi- ja doksorubisiinihoitoa saavat potilaat kuuluvat neutropenian riskiryhmään (ks. kohta 4.8). Neutrofiiliarvot on tarkistettava ennen olaratumabin antoa jokaisen hoitojakson päivinä 1 ja 8. Neutrofiiliarvoja on seurattava olaratumabi- ja doksorubisiinihoidon aikana, ja tukihoitoa kuten antibiootteja tai granulosityttikasvutekijää on annettava paikallisten suositusten mukaisesti. Annostusmuutokset neutropenian vuoksi, ks. kohta 4.2.

Verenvuototapahtumat

Olaratumabi- ja doksorubisiinihoitoa saavat potilaat kuuluvat verenvuototapahtumien riskiryhmään (ks. kohta 4.8). Trombosyyttiarvot on tarkistettava ennen olaratumabin antoa jokaisen hoitojakson päivinä 1 ja 8. Hyytymisarvoja on seurattava, jos potilaalla on jokin verenvuodolle altistava tekijä (esim. antikoagulanttihoito). Tutkimuksessa, jossa olaratumabia käytettiin yhdessä liposomaalisen doksorubisiinin kanssa, todettiin yksi kuolemaan johtanut kallon sisäinen verenvuoto potilaalla, joka kaatui hoidon aikana.

Aiempaa antrasykliinihoitoa saaneet potilaat

Sydäntoksisuuden riski suurenee antrasykliinien (mukaan lukien doksorubisiinin) kumulatiivisen annoksen myötä. Olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmän käytöstä ei ole tietoja potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin antrasykliinihoitoa kuten aiempaa doksorubisiinihoitoa (ks. kohta 4.1).

Ruokavalion natriumrajoitus

Tämä lääkevalmiste sisältää 22 mg natriumia per 19 millilitran injektiopullo ja 57 mg natriumia per 50 millilitran injektiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Sydäntoksisuus

Doksorubisiini voi aiheuttaa sydäntoksisuutta. Toksisuuden riski suurenee kumulatiivisen annoksen suurentuessa ja on suurempi henkilöillä, joilla on anamneesissa kardiomyopatia, joiden välikarsina on sädetetty tai joilla on entuudestaan sydäntauti. Doksorubisiiniin liittyvän sydäntoksisuuden minimoimiseksi kaikille potilaille on harkittava ja suunniteltava asianmukaisia sydäntä suojaavia toimia (LVEF-mittaus, kuten sydämen kaikukuvaus tai MUGA-gammakuvaus, EKG-seuranta ja/tai sydäntä suojaavien valmisteiden käyttö) ennen hoidon aloittamista ja koko hoidon ajan.

Sydämen seuranta koskevat suositukset, ks. doksorubisiinin valmisteyhteenveto.

Vaiheen 2 tutkimuksessa molempien hoitoryhmien potilaille, jotka saivat vähintään 5 hoitojaksoa doksorubisiinia, annettiin hoitojaksosta 5 alkaen deksratsoksaania ennen kutakin doksorubisiiniannosta, näin pyrittiin minimoimaan doksorubisiiniin liittyvän sydäntoksisuuden riski (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Maksan vajaatoiminta

Doksorubisiini metaboloituu nopeasti ja eliminoiduu lähinnä sappeen, joten doksorubisiinin toksisuus korostuu maksan vajaatoimintapotilailla. Maksatoiminnan asianmukainen seuranta ja doksorubisiinin annosmuutokset maksan vajaatoimintapotilailla, ks. doksorubisiinin valmisteyhteenveto.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Olaratumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine. Asiaa koskeneessa potilailla toteutetussa lääkeaineinteraktiotutkimuksessa olaratumabin ja doksorubisiinin välillä ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Olaratumabilla ei ole tehty muita muodollisia lääkeaineinteraktiotutkimuksia syöpäpotilaiden kuten pehmytkudossarkoomapotilaiden hoidossa yleisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa (esim. pahoinvointilääkkeet, analgeetit, ripulilääkkeet, ehkäisytabletit jne.).

Monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien (CYP-entsyymien) eivätkä muiden lääkeainemetaboliaan osallistuvien entsyymien kautta. Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden inhiboiva tai indusoiva vaikutus näiden entsyymien toimintaan ei siis todennäköisesti vaikuta olaratumabin farmakokinetiikkaan. Vastaavasti olaratumabi ei oletettavasti vaikuta samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan.

Elävät tai elävät heikennetyt rokotteet saattavat aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektoita potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt solunsalpaajien kuten dokсорubisiinin käytön vuoksi. Elävien rokotteiden antoa olaratumabin ja dokсорubisiinin yhdistelmähoitoa saaville potilaille on vältettävä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskauden alkamista olaratumabihoidon aikana, ja heille on kerrottava raskauteen ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen olaratumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Olaratumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain niukasti tai ei lainkaan tietoa. Hiiren PDGFR- α -vasta-aineella toteutetussa lisääntymistoksisuutta ja kehitystoksisuutta koskeneessa hiiritutkimuksessa todettiin sikiöiden epämuodostumia ja luustomuutoksia (ks. kohta 5.3).

Vaikutusmekanisminsa (ks. kohta 5.1) perusteella olaratumabi saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle.

Olaratumabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä, ellei hoidon mahdollinen hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö olaratumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG erittyy rintamaitoon, joten imetystä ei suositella olaratumabihoidon aikana eikä vähintään 3 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Olaratumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Olaratumabilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Uupumusta esiintyy usein, joten potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan ja käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Olaratumabihoitoa saaneet potilaat vaiheen 2 tutkimuksessa

Olaratumabin ja dokсорubisiinin yhdistelmähoitoryhmässä vakavimpia haittavaikutuksia (aste ≥ 3) olivat neutropenia (54,7 %) ja tuki- ja liikuntaelimestön kipu (7,8 %).

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, neutropenia ja mukosiitti.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joiden yhteydessä hoito lopetettiin pysyvästi, ilmeni 3 potilaalla (4,7 %); yleisimpiä olivat infuusioreaktiot (3,1 %) ja mukosiitti (1,6 %).

Dokсорubisiinin käytön yhteydessä ilmoitettuja, tiedossa olevia toksisuuksia, joita on todettu olaratumabin ja dokсорubisiinin yhdistelmähoitoa käytettäessä, ovat uupumus, anemia,

trombosytopenia ja hiustenlähtö. Täydellinen kuvaus kaikista dokсорubisiinihoidon yhteydessä esiintyneistä haittatapahtumista, ks. dokсорubisiinin valmisteyhteenveto.

Haittavaikutustaulukko

Olaratumabin ja dokсорubisiinin yhdistelmähoitoa vaiheen 2 tutkimuksessa saaneilla pehmytkudossarkoomapotilailla ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan alla taulukossa 2 MedDRA-elinjärjestelmäluokan, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan luokiteltuina. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyydenluokituksen mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 2: Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat olaratumabin ja dokсорubisiinin yhdistelmähoitoa pehmytkudossarkooman hoitoon vaiheen 1b/2 tutkimuksen vaiheen 2 osassa

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus ^a	Esiintymistiheys yhteensä	Esiintymistiheys, asteet 3 ja 4
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Lymfopenia	Hyvin yleinen	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	Ei ilmoitettu
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
	Mukosiitti	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen	Ei ilmoitettu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikunta-elimistön kipu ^b	Hyvin yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusioreaktiot ^c	Hyvin yleinen	Yleinen

^a Ks. kunkin toksisuusasteen NCI CTCAE -kriteerit (versio 4.03).

^b Tuki- ja liikuntaelimistön kipuun kuuluu nivelkipu, selkäkipu, luukipu, kylkikipu, nivuskipu, tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, lihaskipu, lihasspasmit, kaulakipu ja raajakipu.

^c Infuusioreaktioihin kuuluvat anafylaktiset reaktiot/anafylaktinen sokki.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita ilmoitettiin 12,5 %:lla potilaista, ja ne ilmenivät lähinnä vilunväristyksinä, kuumeena tai hengenahdistuksena. Vaikeita infuusioreaktioita, joista yksi johti kuolemaan (ks. kohta 4.4), ilmoitettiin 3,1 %:lla potilaista, ja ne ilmenivät lähinnä hengenahdistuksena, tajunnan menetyksenä ja hypotensiona. Kaikki vaikeat infuusioreaktiot kehittyivät olaratumabin ensimmäisellä antokerralla tai heti sen jälkeen.

Neutropenia

Vaiheen 2 tutkimuksessa neutropenian ilmaantuvuus oli olaratumabin ja dokсорubisiinin yhdistelmähoitoryhmässä 59,4 % (kaikki asteet) ja 54,7 % (aste 3) ja pelkkää dokсорubisiinia saaneessa ryhmässä 38,5 % (kaikki asteet) ja 33,8 % (aste 3). Kuumeisen neutropenian esiintymistiheys oli olaratumabin ja dokсорubisiinin yhdistelmähoitoryhmässä 12,5 % ja pelkkää dokсорubisiinia saaneessa ryhmässä 13,8 %. Annosmuutokset, ks. kohta 4.2.

Tuki- ja liikuntaelimistön kipu

Vaiheen 2 tutkimuksessa tuki- ja liikuntaelimistön kivun ilmaantuvuus oli 64,1 % (kaikki asteet) ja 7,8 % (aste 3) olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmähoitoryhmässä ja pelkkää doksorubisiinia saaneessa ryhmässä 24,6 % (kaikki asteet) ja 1,5 % (aste 3). Useimmilla potilailla kipu liittyi potilaan perussairautena olevaan syöpään tai etäpesäkkeisiin tai potilaan entuudestaan sairastamiin tai samanaikaisiin sairauksiin. Valtaosa näistä tapahtumista kehittyi ensimmäisten 4 hoitajakson aikana. Kipu voi kestää muutamista päivistä jopa 200 päivään. Joillakin potilailla kipu uusiutui. Kipu ei muuttunut vaikeammaksi ajan mittaan eikä uusiutumisen yhteydessä.

Sydäntoksisuus

Tutkimuksen kahden hoitoryhmän välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja doksorubisiinin liittyvässä sydäntoksisuudessa. Sydämen rytmihäiriöiden esiintymistiheys oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (15,6 % tutkimusryhmässä ja 15,4 % verrokkiryhmässä). Hoidon aikana ilmeneiden sydämen toimintahäiriöiden esiintymistiheys oli molemmissa hoitoryhmissä samaa luokkaa (7,8 % tutkimusryhmässä ja 6,2 % verrokkiryhmässä).

Verenvuototapahtumat

Vaiheen 2 tutkimuksessa mihin tahansa tutkimuslääkkeeseen liittyviksi katsottujen verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli 3,1 % eri hoitoryhmissä. Kaikki nämä tapahtumat olivat astetta 1/2, ja mukana oli useita sekoittavia tekijöitä. Olaratumabin kliinisen kehitysohjelman aikana on ilmoitettu kolme asteen ≥ 3 tapahtumaa, joista yksi on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Toksisuus iäkkäillä

Asteen ≥ 3 haittatapahtumien ja hoidon lopettamiseen johtaneiden haittatapahtumien ilmaantuvuus oli iäkkäillä potilailla suurempi ja hematologista toksisuutta esiintyi useammin kuin koko tutkimuspopulaatiossa yleensä (ks. kohta 4.2). Eri hoitoryhmissä todetut hoidon lopettamisprosentit olivat samaa luokkaa kaikissa ikäryhmissä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisellä tehdyissä kliinisissä Lartruvo-tutkimuksissa ei ole saatu kokemusta yliannostuksista. Vaiheen 1 tutkimuksessa Lartruvo-valmistetta annettiin enintään 20 mg/kg annoksina 21 päivän hoitajakson päivinä 1 ja 8, eikä suurinta siedettyä annosta saavutettu. Yliannostustapauksessa järjestetään elintoimintoja tukevaa hoitoa. Lartruvo-valmisteen yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC27

Vaikutusmekanismi

Olaratumabi on kasvain- ja stroomasoluissa ilmentyvän verihitulekasvutekijäreseptori α :n (PDGFR- α :n) antagonisti. Olaratumabi on kohdennettu, rekombinantti, täysin humaanin immunoglobuliini G:n alaluokan 1 (IgG1) monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoo spesifisesti PDGFR- α -reseptoria ja salpaa PDGF-AA:n, -BB:n ja -CC:n sitoutumisen ja reseptorin aktivaation. Olaratumabi estää näin PDGFR- α -reitin signalointia kasvain- ja stroomasoluissa *in vitro*. Lisäksi olaratumabin on todettu häiritsevän PDGFR- α -reitin toimintaa kasvainsoluissa ja estävän kasvainten kasvua *in vivo*.

Immunogeenisuus

Kuten kaikki proteiinilääkkeet, valmiste voi olla immunogeeninen.

Kliinisten tutkimusten näytteistä todettiin, että sekä hoidon aikana kehittyneiden lääkevasta-aineiden että neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuudet olivat pienet.

Kliininen teho ja turvallisuus

Olaratumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 1b/2 monikeskustutkimuksessa potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antrasykliinejä ja joilla oli histologisesti tai sytologisesti vahvistettu, pitkälle edennyt pehmytkudossarkooma, jonka kuratiivinen leikkaus- tai sädehoito ei ollut mahdollista. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ruoansulatuskanavan stroomakasvain (GIST) tai Kaposin sarkooma. Tutkimuksen vaiheen 2 osa oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmää verrattiin pelkkään doksorubisiiniin. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 133 potilasta, joista 129 sai vähintään yhden annoksen tutkimushoitoa (64 potilasta olaratumabi- ja doksorubisiiniryhmässä ja 65 potilasta doksorubisiiniryhmässä). Potilailla oli oltava histologisesti tai sytologisesti vahvistettu, pitkälle edennyt pehmytkudossarkooma, ja heidän ECOG-toimintakykyluokkansa tuli olla 0–2. Satunnaistamisen yhteydessä potilaat stratifioitiin PDGFR- α :n ilmentymisen (positiivinen tai negatiivinen), aiempien hoitolinjojen määrän (0 tai vähintään 1 aiempaa hoitolinjaa), kasvaimen histologisen tyyppin (leiomyosarkooma, synoviaalisarkooma ja muut) ja ECOG-toimintakykyluokan (0/1 tai 2) suhteen.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko olaratumabia (15 mg/kg) 21 päivän hoitajaksojen päivinä 1 ja 8 ja doksorubisiinia (75 mg/m²) päivänä 1 enintään 8 hoitajakson ajan tai pelkkää doksorubisiinia (75 mg/m²) 21 päivän hoitajaksojen päivinä 1 enintään 8 hoitajakson ajan. Olaratumabi ja doksorubisiini annettiin infuusiona laskimoon. Molemmissa hoitoryhmissä voitiin antaa hoitajaksojen 5–8 päivänä 1 deksratsoksaania (annossuhde 10:1 annettuun doksorubisiiniannokseen nähden) tutkijan harkinnan mukaan doksorubisiiniin mahdollisesti liittyvän sydäntoksisuuden vähentämiseksi. Kaikki potilaat, jotka saivat doksorubisiinia yli 4 hoitajakson ajan, saivat deksratsoksaania. Olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmähoitoryhmän potilaat saivat jatkaa olaratumabin käyttöä monoterapiana, kunnes tauti eteni, ilmeni sietämätöntä toksisuutta tai hoito jouduttiin lopettamaan mistä tahansa muusta syystä.

Kliinisen tutkimuksen vaiheen 2 osan hoitoryhmät olivat demografisilta tiedoiltaan ja lähtötasotiedoiltaan melko samankaltaisia. Mediaani-ikä oli 58 vuotta, ja mukana oli 42 iältään \geq 65-vuotiasta potilasta. Potilaista 86,4 % oli valkoihoisia. Tutkimuksessa oli edustettuna yli 25 erilaista pehmytkudossarkooman alatyyppejä, joista yleisimmät olivat leiomyosarkooma (38,4 %), erilaistumaton pleomorfinen sarkooma (18,1 %) ja liposarkooma (17,3 %). Muut alaryhmät olivat harvoin edustettuina. Potilaat olivat saaneet 0–4 aiempaa hoitolinjaa pitkälle edenneen taudin hoitoon mutta eivät olleet saaneet aiemmin antrasykliinihoitoa. Tutkimuksen jälkeistä systeemistä hoitoa saaneiden potilaiden määrä oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa. Olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmähoitoryhmässä 10 potilasta ja pelkän doksorubisiinin ryhmässä 5 potilasta sai tutkimuksen jälkeen vain sädehoitoa. Olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmähoitoryhmässä 3 potilasta ja pelkän doksorubisiinin ryhmässä 1 potilas sai tutkimuksen jälkeen vain leikkaushoitoa. Olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmähoitoryhmässä 2 potilasta ja pelkän doksorubisiinin ryhmässä 0 potilasta sai tutkimuksen jälkeen sekä sädehoitoa että leikkaushoitoa.

Doksorubisiinin kumulatiivisen annoksen mediaani oli olaratumabi- ja doksorubisiiniryhmässä 487,6 mg/m² ja pelkän doksorubisiinin ryhmässä 299,6 mg/m². Ensisijainen tehomuuttuja oli etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) tutkijan arvion mukaan. Tärkeitä toissijaisia tehomuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja objektiivinen vasteprocentti (ORR) (ks. taulukko 3). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma (PFS) saavutettiin. Etenemisvapaa elossaoloaika oli sokkoutetun, riippumattoman jälkiarvioinnin mukaan 8,2 kk vrt. 4,4 kk; HR = 0,670, p = 0,1208. Olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmäryhmässä kokonaiselossaoloaika piteni tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkkää doksorubisiinia saaneisiin koko populaatiossa. Pääanalyysi tehtiin seuraavissa kahdessa alaryhmässä: leiomyosarkoomapotilailla (LMS) ja potilailla, joilla oli muu sarkooma kuin

LMS ("muu"-ryhmä). Kokonaiselossaoloajan alaryhmäanalyysin tulokset esitetään kuvassa 2. Tutkijan arvioon perustuvissa objektiivisissa vasteprosentteissa [täydelliset vasteet (CR) + osittaiset vasteet (PR)] ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (18,2 % olaratumabin ja doksorubisiinin yhdistelmäryhmään satunnaistetuilla ja 11,9 % doksorubisiiniryhmään satunnaistetuilla).

Tehotulokset esitetään taulukossa 3 ja kuvissa 1 ja 2.

Taulukko 3. Elossaoloaikatietojen yhteenveto – ITT-populaatio

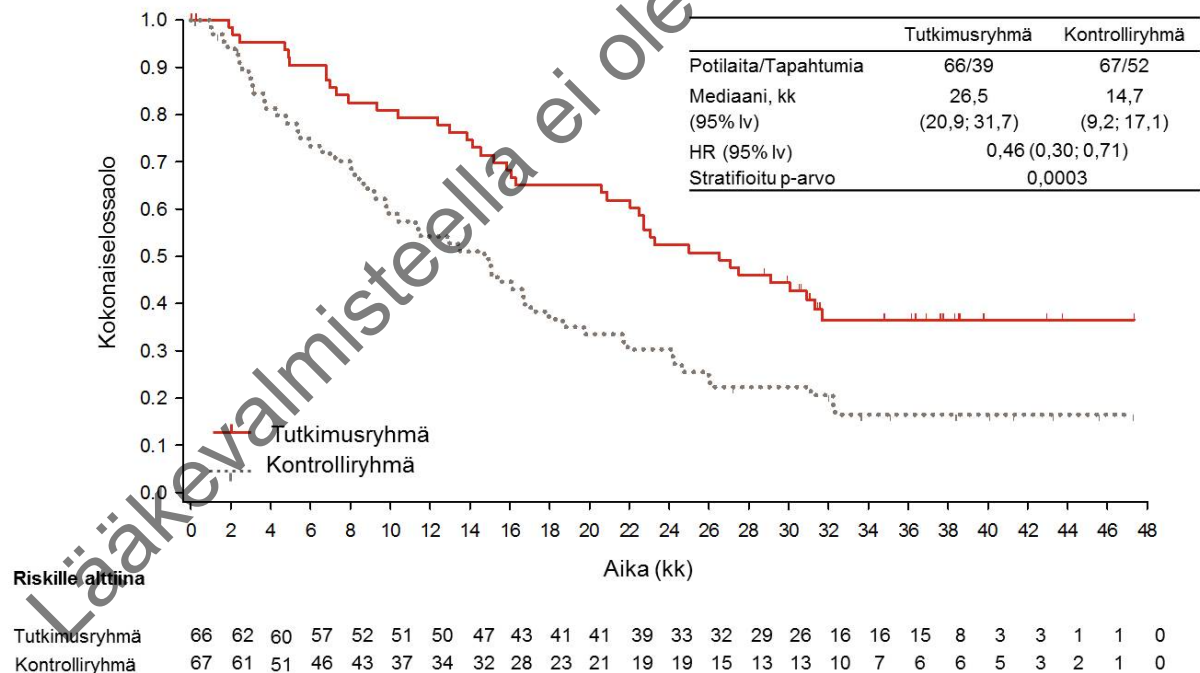
	Lartruvo + doksorubisiini (n = 66)	Pelkkä doksorubisiini (n = 67)
Etenemismvapaa elossaoloaika, kk*		
Mediaani (95 % lv)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-arvo	0,0615**	
Kokonaiselossaoloaika, kk		
Mediaani (95 % lv)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Riskisuhde (95 % lv)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-arvo	0,0003	

Lyhenteet: lv = luottamusväli

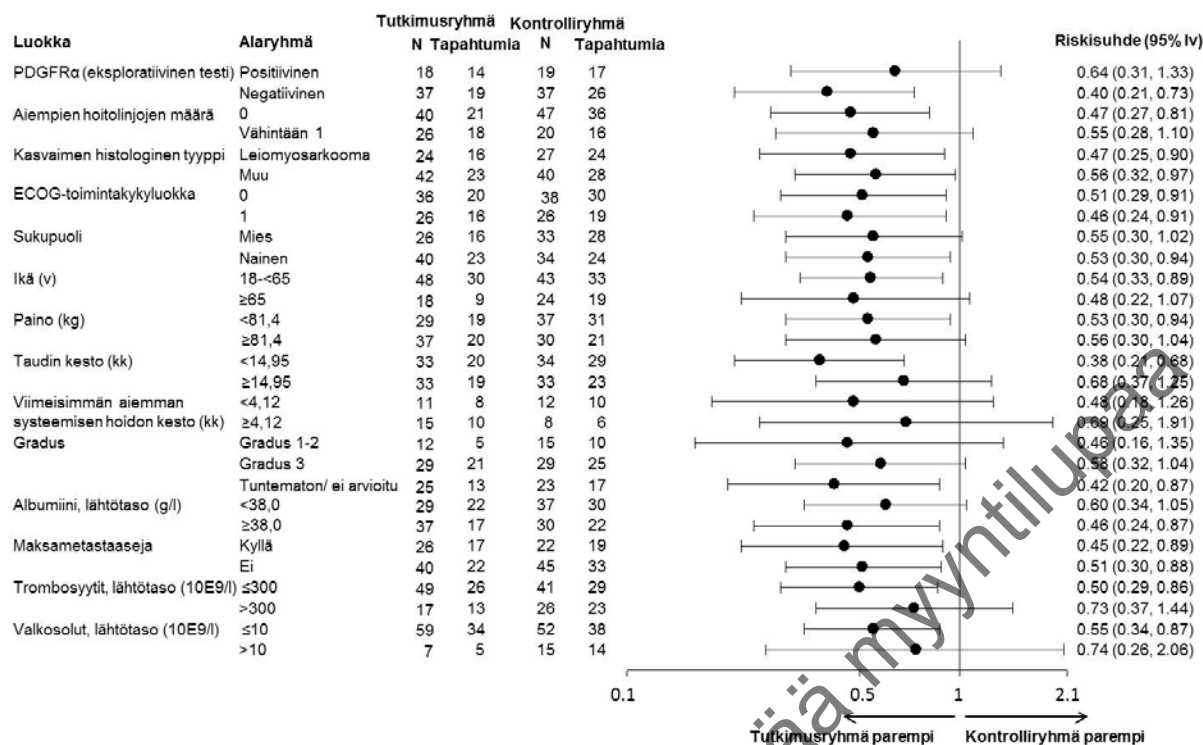
* Tutkijan arvion mukaan

** Täytti vaiheen 2 tutkimussuunnitelmassa määritellyn merkitsevyytason 0,19

Kuva 1. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät Lartruvo- ja doksorubisiinihoitoa saaneilla verrattuna pelkkää doksorubisiinia saaneisiin



Kuva 2. Kokonaiselossaoloajan alaryhmäanalyysien metsikkökuvio (ITT-populaatio)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset olaratumabin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa pehmytkudossarkoomassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päyittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Olaratumabi annetaan aina infuusiona laskimoon.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen (PopPK) mallin perusteella olaratumabin vakaan tilan jakautumistilavuuden (V_{ss}) keskiarvo (CV %) oli 7,7 l (16 %).

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella olaratumabin puhdistuman keskiarvo (CV %) oli 0,56 l/vrk (33 %). Tämä vastaa keskimäärin noin 11 päivän terminaalista puoliintumisaikaa.

Eriyisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, sukupuoli ja etninen tausta eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi olaratumabin farmakokinetiikkaan. Puhdistuma ja jakautumistilavuus korreloivat positiivisesti painoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta olaratumabin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisan analyysin perusteella olaratumabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun lievää (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min,

n = 43) ja keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min, n = 15) munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min, n = 85). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista ei ole tietoja.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta olaratumabin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella olaratumabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun lievää (kokonaisbilirubiini viitealueen ylärajaa [ULN] pienempi ja ASAT > ULN, tai kokonaisbilirubiini > 1,0–1,5 x ULN ja ASAT mikä tahansa, n = 16) tai keskivaikeaa (kokonaisbilirubiini > 1,5–3,0 x ULN, n = 1) maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti (kokonaisbilirubiini ja ASAT \leq ULN, n = 126). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3,0 x ULN ja ASAT mikä tahansa) sairastavista ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien apinatutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Olaratumabin karsinogeenisuutta, geenitoksisuutta tai mahdollista hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta ei ole tutkittu eläinkokeissa. Kun tiineille hiirille annettiin organogeneesin aikana hiiren PDGFR- α :n surrogaattivasta-ainetta 50 mg/kg ja 150 mg/kg annoksina, tämä johti epämuodostumien lisääntymiseen (poikkeava silmäluomien kehitys) ja luustomuutosten lisääntymiseen (ylimääräinen frontaalinen/parietaalinen luutumiskohta). Surrogaattivasta-ainetta saaneilla hiirillä todetut sikiövaikutukset ilmenivät altistuksilla, jotka alittavat ihmisen AUC-altistuksen suurimpia suositeltavia olaratumabiannoksia (15 mg/kg) käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Glysiini (E640)
Natriumkloridi
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
L-histidiini
Polysorbaatti 20 (E432)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa eikä sekoittaa glukoosia sisältävien liuosten kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Valmiste on säilöntäaineeton. Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä heti, sitä tulee säilyttää jääkaapissa enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C lämpötilassa ja vielä enintään 8 tunnin ajan huoneenlämmössä (enintään 25 °C), mikäli laimennus on tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.. Infuusion kesto on laskettu mukaan säilytysaikoihin.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2° C – 8° C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

19 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on klorobutyylielastomeeritulppa, alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.

50 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on klorobutyylielastomeeritulppa, alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.

Pakkaus, jossa yksi 19 ml:n injektiopullo.

Pakkaus, jossa kaksi 19 ml:n injektiopulloa.

Pakkaus, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusioliuos valmistellaan aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta käyttökuntoon saatettu liuos on varmasti steriiliä.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Injektiopulloa ei saa ravistaa. Injektiopullon sisältö tarkastetaan hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa (infuusiokonsentraatin pitäisi olla kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia). Jos valmisteessa havaitaan hiukkasia tai värivirheitä, injektiopullo tulee hävittää. Infuusioliuoksen valmistamista varten tarvittava olaratumabiannos ja sen tilavuus lasketaan. Injektiopulloissa on 190 mg tai 500 mg olaratumabia 10 mg/ml liuoksena. Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Jos käytössä on esitäytetty laskimoinfuusiopakkaus

Olaratumabin lasketun tilavuuden perusteella poistetaan vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä esitäytetystä 250 ml laskimoinfuusiopakkauksesta. Laskettu tilavuus olaratumabia siirretään aseptisesti laskimoinfuusiopakkaukseen. Pakkauksen lopullisen kokonaistilavuuden on oltava 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ, ja sitä EI SAA RAVISTAA.

Jos käytössä on tyhjä laskimoinfuusiopakkaus

Laskettu tilavuus olaratumabia siirretään aseptisesti tyhjään laskimoinfuusiopakkaukseen. Riittävä tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä lisätään pakkaukseen, jotta kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Pakkausta käännellään varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ, ja sitä EI SAA RAVISTAA.

Annostele infuusiopumpulla. Käytettävä erillistä infuusioletkua, ja letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä infuusion loppuksi.

Injektiopulloon mahdollisesti jäänyt käyttämätön olaratumabi hävitetään, sillä valmiste ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1143/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. marraskuuta 2016 Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:
21. marraskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ei sovelleta.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Olaratumabin tehon ja turvallisuuden tarkemmaksi varmistamiseksi pitkälle edenneen pehmytkudossarkooman hoidossa myyntiluvan haltijan tulee toimittaa kliininen tutkimusraportti vaiheen III tutkimuksesta JGDJ, jossa verrataan doksorubisiinin ja olaratumabin yhdistelmää doksorubisiinin pitkälle edennyttä tai etäpesäkkeistä pehmytkudossarkoomaa sairastavilla potilailla (myös eksploratiivisia biomarkeritietoja).	31.1.2020

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS - 50 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lartruvo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
olaratumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg olaratumabia.
Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg olaratumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, glysiini, natriumkloridi, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

500 mg/50 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1143/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS - 19 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lartruvo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
olaratumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg olaratumabia.
Yksi 19 ml injektiopullo sisältää 190 mg olaratumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, glysiini, natriumkloridi, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

190 mg/19 ml
1 injektiopullo
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1143/002 – 1 injektiopullo 19 ml.
EU/1/16/1143/003 – 2 injektiopulloa 19 ml

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 50 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lartruvo 10 mg/ml steriili konsentraatti
olaratumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg olaratumabia.
Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg olaratumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, glysiini, natriumkloridi, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

500 mg/50 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1143/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 19 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lartruvo 10 mg/ml steriili konsentraatti
olaratumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg olaratumabia.
Yksi 19 ml injektiopullo sisältää 190 mg olaratumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, glysiini, natriumkloridi, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

190 mg/19 ml
1 injektiopullo
2 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1143/002– 1 injektiopullo 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 injektiopulloa 19 m

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Lartruvo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten olaratumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lartruvo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Lartruvo-valmistetta
3. Miten Lartruvo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lartruvon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lartruvo on ja mihin sitä käytetään

Lartruvo sisältää vaikuttavana aineena olaratumabia, joka kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeryhmään.

Olaratumabi tunnistaa ja kiinnittyy spesifisesti verihiutalekasvutekijäreseptori α -proteiiniin (PDGFR- α). PDGFR- α -proteiinia esiintyy runsaasti tiettyissä syöpäsoluissa, joissa se kiihdyttää solun kasvua ja jakautumista. PDGFR- α -proteiiniin kiinnittymällä olaratumabi voi estää syöpäsolujen kasvua ja eloonjäämistä.

Lartruvo-valmistetta käytetään yhdessä toisen syöpälääkkeen eli doksorubisiinin kanssa pitkälle edennyttä pehmytkudossarkoomaa sairastavien aikuisten hoitoon, jos potilasta ei ole hoidettu aiemmin doksorubisiinilla. Pehmytkudossarkooma on syöpä, joka saa alkunsa pehmytkudoksista kuten lihaksista, rasvasta, rustosta tai verisuonista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Lartruvo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Lartruvo-valmistetta

- jos olet allerginen olaratumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille kaikista seuraavista seikoista:

- jos saat mitä tahansa hoitoa sydäntautiin tai maksasairauteen.

Kerro **heti** lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos jokin seuraavista koskee sinua (tai jos olet epävarma asiasta):

- **Infuusioreaktio**

Lartruvo-hoidon aikana voi esiintyä infuusioreaktioita. Ne voivat olla allergisia reaktioita. Oireena voi olla selkäkipu, rintakipu ja/tai puristava tunne rinnassa, vilunväristykset, kuume, kuumat aallot, hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä verenpaineen voimakasta laskua, pyörrytystä ja hengitysteiden ahtautumisesta johtuvaa hengitysvaikeutta, joka voi olla henkeä uhkaavaa. Infuusioreaktioiden riskin pienentämiseksi lääkäri antaa sinulle muita lääkkeitä ennen Lartruvo-lääkettä. Infuusion aikana ja sen jälkeen lääkäri tai hoitaja seuraa vointiasi haittavaikutusten varalta. Jos saat vaikean infuusioreaktion, lääkäri saattaa suositella, että Lartruvo-annosta pienennetään tai Lartruvo-hoito lopetetaan. Lisätietoa infuusion aikana tai sen jälkeen mahdollisesti ilmenevistä infuusioreaktioista, ks. kohta 4.

- **Verenvuoto**

Lartruvo ja doksorubisiini voivat pienentää verihitalearvoja. Verihitaleet osallistuvat veren hyytymiseen, ja verihitaleiden vähyys voi suurentaa verenvuotoriskiä. Merkittävän verenvuodon oireita voivat olla mm. voimakas väsymys, heikotus, huimaus tai ulosteen värimuutokset. Lääkäri tarkistaa verihitalearvosi ennen Lartruvo-hoitoa.

- **Veren valkosoluarvojen lasku**

Lartruvo ja doksorubisiini voivat pienentää veren valkosoluarvoja (myös neutrofiilivarvoja). Veren valkosoluilla on tärkeä merkitys infektioiden torjunnassa. Veren valkosolujen vähyys voi suurentaa infektioriskiä. Lääkäri tarkistaa valkosoluarvosi ennen Lartruvo-hoitoa.

Lapset ja nuoret

Lartruvo-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille, sillä sen vaikutuksesta tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Lartruvo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro ehdottomasti asiasta lääkärille ennen hoidon aloittamista.

Sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana ja vielä vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Lartruvo-annoksen jälkeen, sillä lääke saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä ehkäisy menetelmä sopii sinulle parhaiten.

Ei tiedetä, erittyykö olaratumabi rintamaitoon ja voiko siitä olla haittaa imetettävälle lapselle. **Kysy hoitavalta lääkäriltä**, voitko imettää Lartruvo-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, vaikuttaako Lartruvo ajokykyyn. Jos sinulla on mitä tahansa keskittymiskykyyn ja reaktiokykyyn vaikuttavia oireita, kuten väsymystä, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

Lartruvo sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 22 mg natriumia per 19 millilitran injektio-pullo ja 57 mg natriumia per 50 millilitran injektio-pullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten Lartruvo-valmistetta annetaan

Lartruvo-hoitoa valvoo syövän lääkehoitoon perehtynyt lääkäri.

Esilääkitys

Ennen Lartruvon antoa sinulle annetaan lääkkeitä, jotka pienentävät infuusioreaktion riskiä.

Annos ja antotapa

Suosittelut Lartruvo-annokset on 15 mg painokiloa kohti kunkin 3 viikon hoitajakson päivinä 1 ja 8. Lartruvo-valmistetta annetaan enintään 8 hoitajakson ajan yhdessä dokсорubisiinin kanssa ja tämän jälkeen ainoana lääkkeenä. Saamiesi infuusioiden määrä riippuu siitä, miten hyvin ja miten pitkään Lartruvo-hoito tehoaa ja millainen vointisi on. Lääkäri keskustelee asiasta kanssasi.

Lääke annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Infuusio kestää noin 60 minuuttia.

Tämän pakkauselosteen lopussa on lääkäriille tai hoitajalle tarkoitetut tarkat ohjeet Lartruvo-infuusion valmistelusta (ks. ”Käsittelyohjeet”).

Annosmuutokset

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa vointiasi kunkin infuusion aikana hättävien vaikutusten varalta. Lääkäri voi myös pienentää Lartruvo-annostasi tai siirtää sen antoajankohtaa, jos sinulla on vakavia hättävien vaikutuksia kuten veren valkosoluarvojen laskua. Jos saat hoidon aikana infuusioreaktion, lääkäri tai sairaanhoitaja voi hidastaa Lartruvo-infuusion antonopeutta tai keskeyttää Lartruvo-infuusion.

4. Mahdolliset hättävien vaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa hättävien vaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista hättävien vaikutuksista ja hoidon eduista ja riskeistä.

Seuraavia hättävien vaikutuksia on ilmoitettu:

Infuusioreaktiot

Lartruvo-hoitoon on liittynyt infuusioreaktioita (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”). **Kerro heti lääkäriille tai sairaanhoitajalle, jos olosi tuntuu huonolta infuusion aikana.** Infuusioreaktioiden tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi seuraavat:

- Pyöritys
- Kuume
- Vilunväristykset
- Kuumat aallot
- Hengenahdistus.

Muitakin oireita voi esiintyä (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”). Lääkäri voi harkita Lartruvo-infuusion hidastamista tai tauottamista oireiden hoitamiseksi.

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- pahoinvointi
- lihäs-, nivel- tai luukipu (tuki- ja liikuntaelimestön kipu)
- alhaiset veren valkosoluarvot (mm. neutrofiili- ja lymfocyttiarvot; tämä saattaa suurentaa infektioriskiä)
- suun tai nielun kipu tai haavaumat (limakalvotulehdus)
- oksentelu
- ripuli
- päänsärky
- infuusioreaktiot.

Hättävien vaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävien vaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävien vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa hättävien vaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävien vaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lartruvon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Injektiopullo ei saa jäätyä eikä sitä saa ravistaa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioliuos: Laimennuksen ja käyttökuntoon saattamisen jälkeen lääke on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja normaalisti enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja lisäksi enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (alle 25 °C). Infuusioliuos ei saa jäätyä. Infuusioliuosta ei saa ravistaa. Liuosta ei saa antaa, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Tämä lääke on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Jos infuusioliuosta jää yli, sitä ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lartruvo sisältää

- Vaikuttava aine on olaratumabi. Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg olaratumabia.
- Yksi 19 ml injektiopullo sisältää 190 mg olaratumabia.
Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg olaratumabia.
- Muut aineet ovat mannitoli, glysiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, natriumkloridi (ks. kohta 2, "Lartruvo sisältää natriumia"), polysorbaatti 20 ja injektio-
nesteisiin käytettävä vesi.

Lartruvo-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Lartruvo infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää nestettä lasisessa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa.

Saatavilla olevat pakkauskoot:

- Yksi 19 ml injektiopullo
- Kaksi 19 ml injektiopulloa
- Yksi 50 ml injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Espanja.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Italia

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

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) 60 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

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{kuukausi VVVV}>.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Käsittelyohjeet
Lartruvo 10 mg/ml
infuusiokonsentraatti, liuosta varten
olaratumabi

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Valmistele infuusioliuos aseptisesti, jotta käyttökuntoon saatettu liuos on varmasti steriili.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Tarkasta injektiopullojen sisältö hiukkasten ja värivirheiden varalta. Ennen laimentamista infuusiokonsentraatin on oltava kirkasta tai hiukan opalisoivaa ja väritöntä tai hiukan kellertävää. Jos valmisteessa havaitaan hiukkasia tai värivirheitä, injektiopullo tulee hävittää.

Injektiopulloissa on 190 mg tai 500 mg olaratumabia 10 mg/ml liuksena. Laske infuusioliuoksen valmisteluun tarvittava olaratumabiannos ja -tilavuus. Laimentamiseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Kun valmisteeseen antoon käytetään esitäytettyjä laskimoinfuusiopakkauksia

Kun olaratumabitilavuus on laskettu, toimi sen perusteella seuraavasti: Poista esitäytetystä 250 ml laskimoinfuusiopakkauksesta aseptisesti vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä ja siirrä olaratumabilääke pakkaukseen, jolloin pakkauksen lopulliseksi tilavuudeksi tulee jälleen 250 ml. Sekoita kääntelemällä pakkausta varovasti ylösalaisin. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ, ja sitä EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien eikä muiden lääkkeiden kanssa.

Kun valmisteeseen antoon käytetään tyhjiä laskimoinfuusiopakkauksia

Siirrä laskettu tilavuus olaratumabia aseptisesti tyhjiin laskimoinfuusiopakkaukseen. Lisää pakkaukseen riittävä tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, jotta kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Sekoita kääntelemällä pakkausta varovasti ylösalaisin. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ, ja sitä EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien eikä muiden lääkkeiden kanssa.

Lääke annetaan infuusiopumpulla. Infuusio on annettava erillisellä infuusioletkulla, ja letku on huuhdeltava infuusion loppuksi 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.

Parenteraaliset lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden antamista potilaalle. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, infuusioliuos on hävitettävä.

Injektiopulloon jäänyt käyttämätön olaratumabi hävitetään, sillä valmiste ei sisällä mikrobisia toimintaa estäviä säilöntäaineita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt olaratumabia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Perustuen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettuihin anafylaktinen reaktio- ja anafylaktinen sokki-tapauksiin, nämä haittavaikutukset tulee erityisesti mainita infuusioreaktioiden luokassa valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8. Anafylaktisten reaktioiden/anafylaktisen sokin esiintymistiheys on jo laskettu mukaan asteiden 3-4 infuusioreaktioihin haittavaikutustaulukkoon valmisteyhteenvedon samassa kappaleessa. Todetaan, että nykyinen sanamuoto pakkausselosteessa ilmaisee riittävästi tämän riskin.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Olaratumabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että olaratumabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa