

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg olaratumab.

Elke injectieflacon van 19 ml bevat 190 mg olaratumab.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg olaratumab.

Olaratumab is een humaan monoklonaal IgG1-antilichaam dat wordt geproduceerd in muriene (NS0) cellen met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 19 ml bevat ongeveer 22 mg (1 mmol) natrium.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat ongeveer 57 mg (2,5 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot licht gelige oplossing zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lartruvo is als combinatietherapie met doxorubicine geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met gevorderd wekedelensarcoom die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie en die niet eerder zijn behandeld met doxorubicine (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met olaratumab dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van artsen die ervaren zijn in de oncologie. Patiënten dienen tijdens de infusie nauwlettend gevolgd te worden op klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties (IGR's) in een setting waar reanimatieapparatuur beschikbaar is (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis olaratumab is 15 mg/kg, via intraveneuze infusie toegediend op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Lartruvo wordt toegediend in combinatie met doxorubicine gedurende maximaal 8 behandelcycli, gevolgd door alleen

Lartruvo bij patiënten zonder ziekteprogressie. Doxorubicine wordt op dag 1 van elke cyclus gegeven, na de infusie van Lartruvo.

Premedicatie

Op dag 1 en 8 van cyclus 1 dient aan alle patiënten premedicatie te worden gegeven met een H1-antagonist (bijv. difenhydramine) en dexamethason (of gelijkwaardige geneesmiddelen). Deze middelen dienen 30-60 minuten voorafgaand aan de doses olaratumab intraveneus te worden toegediend. Tijdens de daaropvolgende cycli dient 30-60 minuten voorafgaand aan elke dosis olaratumab intraveneus premedicatie met een H1-antagonist (bijv. difenhydramine) te worden toegediend.

Bij patiënten die IGR's graad 1 of 2 ondervinden, dient de infusie te worden onderbroken en dienen er zo nodig paracetamol, H1-antagonist en dexamethason (of gelijkwaardige geneesmiddelen) te worden toegediend. Voorafgaand aan alle daaropvolgende infusies dient premedicatie met de volgende (of gelijkwaardige) geneesmiddelen te worden toegediend: difenhydraminehydrochloride (intraveneus), paracetamol en dexamethason.

Indien intraveneuze toediening van een H1-antagonist niet mogelijk is, dient gelijkwaardige alternatieve premedicatie te worden gegeven (bijv. oraal difenhydraminehydrochloride ten minste 90 minuten voorafgaand aan de infusie).

Dosisaanpassingen voor olaratumab

Zie de actuele voorschrijversinformatie van doxorubicine voor dosisaanpassingen met betrekking tot doxorubicine.

Infusiegerelateerde reacties (IGR's)

Adviezen voor de behandeling van IGR's van olaratumab staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1 - Behandeladviezen voor infusiegerelateerde reacties (IGR's)

Toxiciteitsgraad ^a	Behandeladviezen (alle omstandigheden)
Graad 1-2	<ul style="list-style-type: none">• Stop de infusie• Zo nodig dienen paracetamol, H1-antagonist en dexamethason te worden toegediend (zie de rubriek over premedicatie).• Als de reactie is verdwenen, dient de infusie te worden hervat met een 50% lagere infusiesnelheid.^b• Controleer of de conditie van de patiënt niet verslechtert.• Zie voor daaropvolgende infusies de rubriek over premedicatie.
Graad 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Stop de behandeling met olaratumab onmiddellijk en permanent (zie rubriek 4.4).

^a Gradering van bijwerkingen volgens de Amerikaanse indeling van het *National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)*, Versie 4.03

^b Als de infusiesnelheid is verlaagd vanwege een infusiegerelateerde reactie graad 1 of 2, wordt aangeraden de lagere infusiesnelheid voor alle daaropvolgende infusies te gebruiken. De infusieduur mag niet langer dan 2 uur bedragen.

Andere niet-hematologische toxiciteiten

Bij een ernstige niet-hematologische toxiciteit graad 3 en hoger die verondersteld wordt gerelateerd te zijn aan olaratumab, dient de dosis olaratumab te worden stopgezet totdat de toxiciteit \leq graad 1 of is teruggekeerd op het uitgangsniveau van vóór de behandeling. Bij alle volgende infusies dient de dosis

verlaagd te worden naar 12 mg/kg voor ernstige toxiciteiten graad 3 en tot 10 mg/kg voor toxiciteiten graad 4. Indien ondanks de dosisverlaging weer een toxiciteit graad 3 optreedt, dient de dosis verder verlaagd te worden naar 10 mg/ml. Indien weer een toxiciteit graad 4 optreedt, dient de behandeling met olaratumab definitief te worden stopgezet.

Neutropenie

Als er sprake is van neutropene koorts/infectie of neutropenie graad 4 die langer dan 1 week aanhoudt, dient de toediening van olaratumab tijdelijk te worden gestaakt tot de absolute neutrofielentelling 1.000/ μ l of hoger is, waarna de toediening van olaratumab hervat kan worden met de verlaagde dosis van 12 mg/kg. Als neutropene koorts/infectie of neutropenie graad 4 die langer dan 1 week aanhoudt, terugkeert ondanks dosisreductie dient de dosis verder verlaagd te worden tot 10 mg/kg.

Speciale populaties

Ouderen (>65 jaar)

Gegevens over hoogbejaarde patiënten (> 75 jaar) zijn zeer beperkt (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Er zijn geen andere dosisverlagingen noodzakelijk dan de verlagingen die voor de algemene patiëntenpopulatie worden aanbevolen.

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen formele onderzoeken met olaratumab uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Farmacokinetische populatiegegevens maken aannemelijk dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van olaratumab aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (berekende creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen formele onderzoeken met olaratumab uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Farmacokinetische populatiegegevens maken aannemelijk dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over de toediening van olaratumab aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van olaratumab bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Na verdunning in 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie wordt olaratumab gedurende ongeveer 60 minuten als een intraveneuze infusie toegediend. Om grotere infusievolumes mogelijk te maken, bijvoorbeeld voor patiënten die hogere doses nodig hebben, dient de infusieduur zodanig te worden verlengd dat de maximale infusiesnelheid van 25 mg/minuut niet wordt overschreden.

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infusiegerelateerde reacties

Er zijn infusiegerelateerde reacties (IGR's), waaronder anafylactische reacties, gemeld tijdens klinische onderzoeken met olaratumab. De meeste reacties deden zich voor tijdens of na de eerste infusie met olaratumab. Symptomen van IGR's waren onder andere overmatig blozen, kortademigheid, bronchospasme of koorts/rillingen. In enkele gevallen manifesteerden de symptomen zich als ernstige hypotensie, anafylactische shock of fatale hartstilstand. Ondanks het gebruik van premedicatie kunnen er zich ernstige IGR's s, zoals anafylactische reacties, voordoen. Patiënten dienen tijdens de infusie nauwlettend gevolgd te worden op klachten en verschijnselen van IGR's in een setting waar reanimatieapparatuur beschikbaar is. Voor behandeling van en dosisaanpassingen bij patiënten die tijdens de infusie last krijgen van IGR graad 1 of 2, zie rubriek 4.2. Bij patiënten die eerder last hebben gehad van een IGR graad 1 of 2, wordt premedicatie met difenhydraminehydrochloride (intraveneus), paracetamol en dexamethason aangeraden. Olaratumab dient onmiddellijk en permanent te worden gestaakt bij patiënten die last krijgen van IGR graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Neutropenie

Patiënten die olaratumab en doxorubicine krijgen hebben een risico op neutropenie (zie rubriek 4.8). Neutrofielentelling dient nagekeken te worden voordat olaratumab op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus wordt gedoseerd. Neutrofielentelling dient gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met olaratumab en doxorubicine en ondersteunende zorg dient gegeven te worden, zoals antibiotica of G-CSF volgens de lokale richtlijnen. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen met betrekking tot neutropenie.

Hemorragische voorvallen

Patiënten die olaratumab en doxorubicine krijgen hebben een risico op hemorragische voorvallen (zie rubriek 4.8). Bloedplaatjestellingen dienen nagekeken te worden voordat olaratumab op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus wordt gedoseerd. Coagulatieparameters dienen gecontroleerd te worden bij patiënten met een predispositie voor bloedingen, zoals gebruik van een anticoagulans. In een onderzoek van olaratumab in combinatie met liposomaal doxorubicine, was er één casus van fatale intracraniale hemorragie bij een patiënt die gevallen was ten tijde van de behandeling.

Met antracycline voorbehandelde patiënten

Het risico op cardiale toxiciteit wordt groter bij toenemende doses antracyclinen, waaronder doxorubicine. Er zijn geen data voor de combinatie van olaratumab en doxorubicine bij met antracycline voorbehandelde patiënten, waaronder eerdere behandeling met doxorubicine (zie rubriek 4.1).

Natriumbeperkt dieet

Dit geneesmiddel bevat 22 mg natrium in elke flacon van 19 ml en 57 mg natrium in elke flacon van 50 ml. Bij patiënten met een natriumbeperkt dieet dient hier rekening mee te worden gehouden.

Cardiale toxiciteit

Doxorubicine kan cardiotoxiciteit veroorzaken. Het risico op toxiciteit neemt toe naarmate er hogere cumulatieve doses worden toegediend en is hoger bij mensen met cardiomyopathie, mediastinumbestraling in de anamnese of met een reeds bestaande hartaandoening. Om het risico op aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit tot een minimum te beperken, dient het gebruik van geschikte cardiobeschermende maatregelen (LVEF-bepaling, zoals ECHO of MUGA-scan, ECG en/of gebruik van cardiobeschermende middelen) te worden overwogen en gepland bij alle patiënten vóór het begin van en tijdens de behandeling.

Zie de SPC van doxorubicine voor aanbevelingen voor het monitoren van hartproblemen.

In het fase 2-onderzoek kregen patiënten in beide behandelgroepen die 5 of meer cycli doxorubicine kregen, een dosis dexrazoxaan vanaf cyclus 5 en verder voorafgaand aan elke dosis doxorubicine om het risico op aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Leverfunctiestoornissen

Omdat doxorubicine snel wordt gemetaboliseerd en bij voorkeur wordt uitgescheiden door het biliare systeem, is de toxiciteit van doxorubicine verhoogd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Zie de SPC van doxorubicine voor een juiste monitoring van de leverfunctie en dosisaanpassingen van doxorubicine bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Olaratumab is een humaan monoklonaal antilichaam. In een open DDI (*Drug-Drug-Interaction*)-onderzoek zijn bij patiënten geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen olaratumab en doxorubicine.

Er zijn geen andere formele DDI-onderzoeken uitgevoerd met olaratumab en geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden bij kankerpatiënten, zoals patiënten met wekedelensarcoom, (bijv. antiemetica, analgetica, anti-diarrheemiddelen, orale anticonceptiva, enz.).

Omdat monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom-P450 (CYP)-enzymen of andere enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, wordt niet verwacht dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen de farmacokinetiek van olaratumab beïnvloedt. Omgekeerd wordt niet verwacht dat olaratumab de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen beïnvloedt.

Toediening van levende of verzwakte vaccins aan patiënten die immuun gecompromiteerd zijn door chemotherapeutica, waaronder doxorubicine, kan resulteren in ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin dient vermeden te worden bij patiënten die olaratumab in combinatie met doxorubicine krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dient geadviseerd te worden zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met olaratumab. Daarnaast dienen zij geïnformeerd te worden over de mogelijke risico's voor de zwangerschap en de foetus. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient geadviseerd te worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis olaratumab doeltreffende anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van olaratumab bij zwangere vrouwen. Onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met een antimurine PDGFR α -antilichaam bij muizen liet foetale misvormingen en skeletafwijkingen zien (zie rubriek 5.3). Op basis van het werkingsmechanisme (zie rubriek 5.1) bestaat de mogelijkheid dat olaratumab schade aan de foetus toebrengt. Olaratumab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken, tenzij het eventuele voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of olaratumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Humaan IgG wordt in de moedermelk uitgescheiden en daarom wordt borstvoeding niet aangeraden tijdens de behandeling met olaratumab en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van olaratumab op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Olaratumab kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het frequent voorkomen van vermoeidheid, dient patiënten geadviseerd te worden voorzichtigheid in acht te nemen bij het rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Met olaratumab behandelde patiënten uit fase 2-onderzoek

In de arm olaratumab plus doxorubicine waren de meest ernstige bijwerkingen (graad ≥ 3) die zijn waargenomen neutropenie (54,7%) en skeletspierstelselpijn (7,8%).

De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, skeletspierstelselpijn, neutropenie en mucositis.

De meest voorkomende bijwerkingen die in verband werden gebracht met permanente stopzetting van de behandeling, kwamen voor bij 3 patiënten (4,7%). Het ging hierbij in de meeste gevallen om infusiegerelateerde reacties (3,1%) en mucositis (1,6%).

Bekende toxiciteiten die gerapporteerd zijn voor doxorubicine, waargenomen in combinatie met olaratumab en doxorubicine, waren vermoeidheid, anemie, trombocytopenie en alopecia. Zie de SPC van doxorubicine voor volledige beschrijvingen van bijwerkingen geassocieerd met behandeling met doxorubicine.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met wekedelensarcoom, behandeld met olaratumab in combinatie met doxorubicine in het fase 2-onderzoek, staan hieronder vermeld in tabel 2, gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse, frequentie en mate van ernst. Voor de classificering van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Zeer zelden ($<1/10.000$)

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten die tijdens het fase 2-deel van het fase 1b/2-onderzoek olaratumab plus doxorubicine kregen in verband met wekedelensarcoom

Systeem/orgaan-klasse	Bijwerking ^a	Frequentie in het algemeen	Frequentie graad 3/4
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Lymfopenie	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Niet gerapporteerd
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak	Vaak
	Mucositis	Zeer vaak	Vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak
	Braken	Zeer vaak	Niet gerapporteerd
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-	Skeletspierstelselpijn ^b	Zeer vaak	Vaak

aandoeningen			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Infusie- gerelateerde reacties ^c	Zeer vaak	Vaak

^a Zie de NCI CTCAE-criteria (Versie 4.03) voor elke toxiciteitsgraad

^b Skeletspierstelselpijn omvat artralgie, rugpijn, botpijn, flankpijn, liespijn, musculoskeletale borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, spierspasmen, nekpijn en pijn in extremiteit.

^c Infusiegerelateerde reacties omvatten anafylactische reacties / anafylactische shock

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties (IGR's)

IGR's werden gemeld bij 12,5% van de patiënten, en manifesteerden zich hoofdzakelijk als koude rillingen, koorts en dyspneu. Ernstige IGR's, waaronder ook een fataal geval (zie rubriek 4.4) werden gemeld bij 3,1% van de patiënten, en manifesteerden zich hoofdzakelijk als kortademigheid, bewustzijnsverlies en hypotensie. Alle ernstige IGR's manifesteerden zich tijdens of direct na de eerste toediening van olaratumab.

Neutropenie

In het fase 2-onderzoek was de incidentie van neutropenie 59,4% (alle graden) en 54,7% (graad 3) in de arm olaratumab plus doxorubicine en 38,5% (alle graden) en 33,8% (graad 3) in de arm met alleen doxorubicine. De mate van neutropenie met koorts was 12,5% in de arm olaratumab plus doxorubicine en 13,8% in de arm met alleen doxorubicine. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen.

Skeletspierstelselpijn

In het fase 2-onderzoek was de incidentie van skeletspierstelselpijn 64,1% (alle graden) en 7,8% (graad 3) in de arm olaratumab plus doxorubicine en 24,6% (alle graden) en 1,5% (graad 3) in de arm met alleen doxorubicine. Bij de meerderheid van de patiënten was de pijn gerelateerd aan de onderliggende kanker, de metastasen of van de reeds bestaande of gelijktijdige toestand van de patiënt. De meerderheid van deze voorvallen vond plaats in de eerste 4 cycli. De pijn kan van een paar dagen tot 200 dagen duren. Bij enkele patiënten keerde de pijn terug. De pijn werd met de tijd niet erger en ook niet als hij terugkeerde.

Cardiale toxiciteit

Er werden geen klinisch relevante verschillen in aan doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit waargenomen tussen de twee behandelarmen van het onderzoek. Het percentage hartritmestoornissen was in beide armen vergelijkbaar (15,6% in de onderzoeksarm en 15,4% in de controlearm). Het percentage tijdens de behandeling ontstane hartfunctiestoornissen was in beide armen vergelijkbaar (7,8% in de onderzoeksarm en 6,2% in de controlearm).

Hemorragische voorvallen

In het fase 2-onderzoek was de frequentie van hemorragische voorvallen, beoordeeld als gerelateerd aan elk geneesmiddel in de studie, 3,1% in elke behandelarm. Al deze voorvallen waren graad 1/2 en allerlei factoren speelden daarbij een rol. Drie voorvallen \geq graad 3, waaronder 1 fataal, zijn door het klinisch ontwikkelingsprogramma van olaratumab heen gerapporteerd (zie rubriek 4.4)

Toxiciteit bij ouderen

Er was in de populatie ouderen een hogere incidentie van bijwerkingen \geq graad 3 die tot stopzetting van de behandeling leidden en een hogere mate van hematologische toxiciteit dan in de algehele onderzoeks populatie (zie rubriek 4.2). Het aantal patiënten dat stopte met de behandeling was in beide behandelarmen en in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring opgedaan met overdosering van Lartruvo in klinische onderzoeken met mensen. Lartruvo is in een fase 1-onderzoek toegediend tot een dosis van 20 mg/kg op dag 1 en 8 van een 21-daagse cyclus zonder dat de maximaal te verdragen dosis werd bereikt. In geval van overdosering dient ondersteunende therapie te worden gegeven. Er is geen antidotum voor overdosering met Lartruvo bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC27

Werkingsmechanisme

Olaratumab is een antagonist van uit bloedplaatjes verkregen groeifactorreceptor- α (PDGFR- α) die tot expressie komt op tumor- en stromacellen. Olaratumab is een doelgericht, recombinant, volledig humaan immunoglobuline G subklasse 1 (IgG1) monokonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan PDGFR- α en zo voorkomt dat de PDGF-AA-, -BB- en -CC-liganden zich binden aan de receptor en deze activeren. Hierdoor remt olaratumab *in vitro* de PDGFR- α -signaleringsroute in tumor- en stromacellen. Daarnaast blijkt olaratumab *in vivo* de PDGFR- α -route in tumorcellen te verstoren en de tumorgroei af te remmen.

Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten is er een risico op immunogeniciteit.

In het algemeen werden er tijdens klinische onderzoeken weinig door de behandeling ontstane antigeneesmiddel-antilichamen en weinig neutraliserende antilichamen gedetecteerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van olaratumab zijn onderzocht in een multicentrisch fase 1b/2-onderzoek bij niet eerder met antracycline behandelde patiënten met histologisch of cytologisch bevestigd, gevorderd wekedelensarcoom die niet in aanmerking kwamen voor chirurgie of radiotherapie met een curatieve opzet. Patiënten met gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) of kaposisarcoom werden niet in het onderzoek opgenomen. Het fase 2-deel van het onderzoek betrof een gerandomiseerd open-label onderzoek met olaratumab plus doxorubicine versus alleen doxorubicine. Er werden in totaal 133 patiënten gerandomiseerd, van wie er 129 ten minste één dosis van de onderzoeksbehandeling kregen toegediend (64 in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 65 in de doxorubicinearm). Patiënten dienden histologisch of cytologisch bevestigd gevorderd wekedelensarcoom te hebben met een ECOG performance status van 0-2. De randomisatie werd gestratificeerd naar PDGFR- α -expressie (positief versus negatief), aantal eerdere behandelingslijnen (0 versus 1 of meer lijnen), histologisch tumortype (leiomyosarcoom, synoviaal sarcoom en overige sarcomen) en ECOG performance status (0 of 1 versus 2).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel olaratumab (15 mg/kg) op dag 1 en dag 8 plus doxorubicine (75 mg/m²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus gedurende maximaal 8 cycli ofwel alleen doxorubicine (75 mg/m²) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus, eveneens gedurende maximaal 8 cycli. Olaratumab en doxorubicine werden toegediend via intraveneuze infusie. Ter beoordeling van de onderzoeker kon tijdens cyclus 5 tot en met 8 in beide armen op dag 1 van elke cyclus dexrazoxaan (gedoseerd in een verhouding van 10:1 ten opzichte van de toegediende dosis

doxorubicine) worden toegediend om de kans op doxorubicine gerelateerde cardiotoxiciteit te verminderen. Alle patiënten die meer dan 4 cycli doxorubicine kregen, kregen ook dexrazoxaan. Patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm konden de behandeling voortzetten in de vorm van monotherapie met olaratumab tot er progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad of er een andere reden was om de behandeling te staken.

De demografische kenmerken en baselinekenmerken waren in beide behandelarmen van het fase 2-deel van het klinisch onderzoek redelijk vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 58 jaar en 42 patiënten waren 65 jaar of ouder. 86,4% van de patiënten was blank. Er waren meer dan 25 verschillende subtypes wekedelensarcoom vertegenwoordigd in dit onderzoek, waarbij leiomyosarcoom (38,4%), ongedifferentieerd pleiomorf sarcoom (18,1%) en liposarcoom (17,3%) het meest voorkwamen. Andere subtypes kwamen niet frequent voor. Patiënten hadden 0-4 eerdere behandelingslijnen ondergaan voor de behandeling van gevorderde ziekte, maar waren niet eerder behandeld met antracyclinen. Het aantal patiënten dat na het onderzoek nog verder systemisch werd behandeld, was in beide armen vergelijkbaar. Tien patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 5 patiënten in de doxorubicinearm kregen na het onderzoek alleen radiotherapie. 3 patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 1 patiënt in de doxorubicinearm kregen na het onderzoek alleen chirurgie. 2 patiënten in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en geen enkele in de doxorubicinearm kregen na het onderzoek zowel radiotherapie als chirurgie.

De mediane cumulatieve dosis doxorubicine was 487,6 mg/m² in de olaratumab-plus-doxorubicinearm en 299,6 mg/m² in de arm met alleen doxorubicine. Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door de onderzoeker. De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren algehele overleving (OS) en objectieve responsratio (ORR) (zie tabel 3). Het onderzoek heeft zijn primaire eindpunt (PFS) gehaald. PFS volgens een post-hoc, geblindeerde, onafhankelijke beoordeling was 8,2 maanden vs. 4,4 maanden; HR = 0,670; p=0,1208. In de algehele populatie werd een statistisch significante verbetering in de OS waargenomen in de olaratumab-plus-doxorubicinearm in vergelijking met behandeling met alleen doxorubicine. De belangrijkste analyse werd uitgevoerd in de volgende twee subgroepen: leiomyosarcoom (LMS) en niet-LMS (overig). Subgroepanalyse van OS wordt getoond in figuur 2. Verschillen in responsratio [complete respons (CR) + partiële respons (PR)] volgens beoordeling van de onderzoeker waren niet statistisch significant (respectievelijk 18,2% versus 11,9% bij patiënten die waren gerandomiseerd naar de olaratumab-plus-doxorubicinearm in vergelijking met de patiënten die waren gerandomiseerd naar doxorubicine).

De werkzaamheidsresultaten worden getoond in tabel 3 en figuur 1 en 2.

Tabel 3. Samenvatting van overlevingsgegevens - ITT-populatie

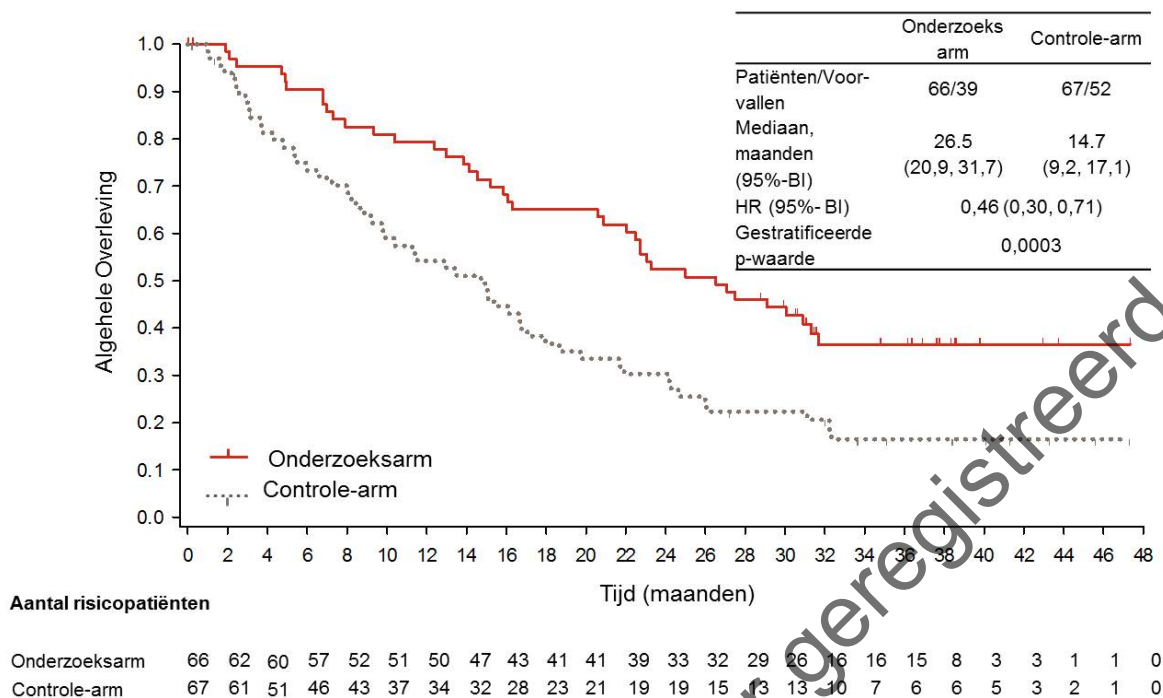
	Lartruvo plus doxorubicine (n = 66)	Alleen doxorubicine (n = 67)
Progressievrije overleving, maanden*		
Mediaan (95%-BI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Hazardratio (95%-BI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-waarde	0,0615**	
Algehele overleving, maanden		
Mediaan (95%-BI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Hazardratio (95%-BI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-waarde	0,0003	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval

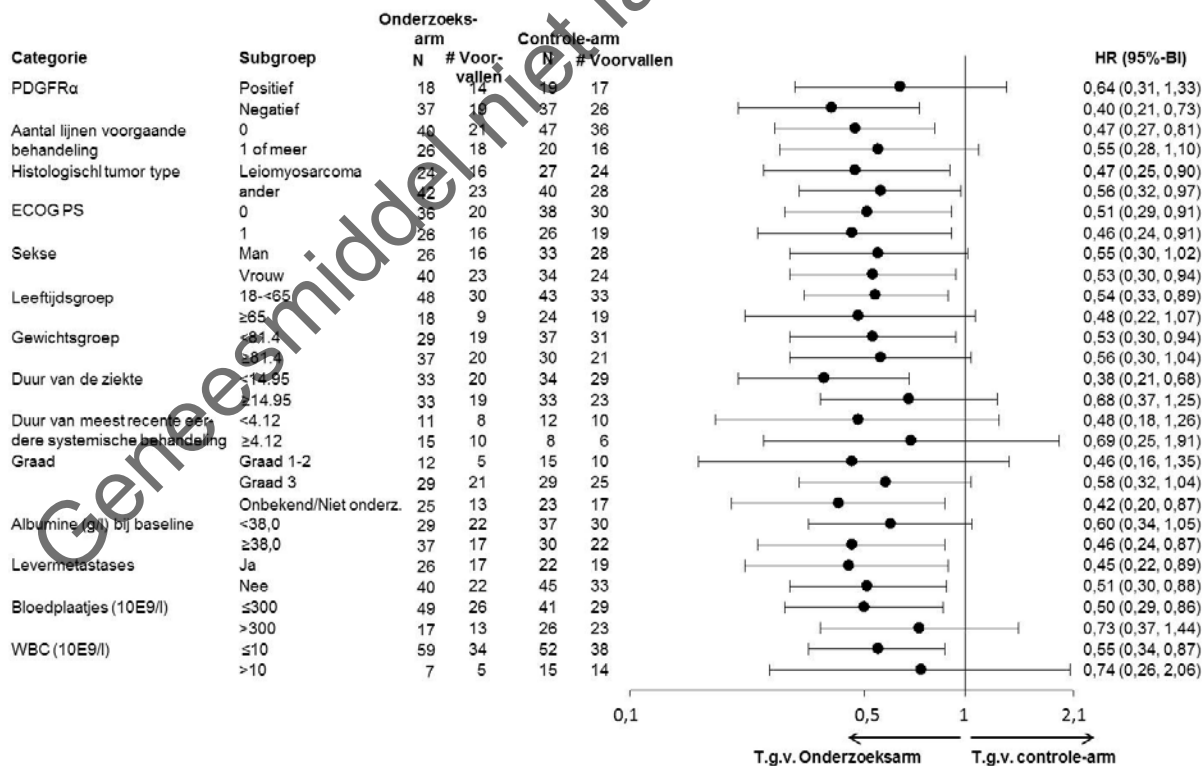
* Beoordeling door onderzoeksartsen

** Binnen het door het fase 2-protocol gedefinieerde significantieniveau van 0,19

Figuur 1. Kaplan-meiercurves van algehele overleving voor Lartruvo plus doxorubicine versus alleen doxorubicine



Figuur 2. Forestplot voor subgroepanalyse van algehele overleving (ITT-populatie)



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met olaratumab in een of meerdere subgroepen van

pediatrische patiënten met wekedelensarcoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Olaratumab wordt uitsluitend toegediend als intraveneuze infusie.

Distributie

Het op een farmacokinetisch populatiemodel gebaseerde gemiddelde (CV %) verdelingsvolume van olaratumab bij *steady state* (V_{ss}) was 7,7 l (16%).

Eliminatie

De op het farmacokinetisch populatiemodel gebaseerde gemiddelde (CV %) klaring van olaratumab was 0,56 l/dag (33%). Dit komt overeen met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 11 dagen.

Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetisch populatieanalyse hadden leeftijd, geslacht en ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van olaratumab. De klaring en het verdelingsvolume hadden een positieve correlatie met het lichaamsgewicht.

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van olaratumab te evalueren. Op basis van een farmacokinetisch populatieanalyse werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de klaring van olaratumab bij patiënten met een lichte (berekende creatinineklaring [CL_{cr}] 60-89 ml/min, n = 43) of matige (CL_{cr} 30-59 ml/min, n = 15) nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (CL_{cr} ≥ 90 ml/min, n = 85). Er waren geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CL_{cr} 15-29 ml/min).

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van olaratumab te evalueren. Op basis van een farmacokinetisch populatieanalyse werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de klaring van olaratumab bij patiënten met een lichte (totaalbilirubine binnen de bovengrens van normaal [ULN] en ASAT > ULN, of totaal bilirubine > 1,0-1,5 keer ULN en elke ASAT-waarde, n = 16) of matige (totaalbilirubine > 1,5-3,0 keer ULN, n = 1) leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (totaalbilirubine en ASAT ≤ ULN, n = 126). Er waren geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 3,0 keer ULN en elke ASAT-waarde).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van onderzoeken bij apen naar toxiciteit na herhaalde dosering.

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om olaratumab te testen op mogelijke carcinogeniteit, genotoxiciteit of verminderde vruchtbaarheid. Toediening van surrogaat antilichaam gericht tegen murien PDGFR- α aan zwangere muizen tijdens de organogenese in een dosering van 50 en 150 mg/kg resulteerde in een verhoogd aantal misvormingen (abnormale ontwikkeling van het ooglid) en skeletveranderingen (verhoogde ossificatie van frontale/pariëtale beenderen). De foetale effecten bij muizen die het surrogaat antilichaam toegediend hadden gekregen, vonden plaats bij blootstellingen die lager waren dan de AUC-blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 15 mg/kg olaratumab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Glycine (E640)
Natriumchloride
L-Histidine-monohydrochloridemonohydraat
L-Histidine
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet toegediend of gemengd worden met oplossingen die dextrose bevatten.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

2 jaar.

Na verdunning

Dit product bevat geen conserveermiddelen. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de bereide oplossing dan ook onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, mag de oplossing maximaal 24 uur in de koelkast bewaard worden bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C en nog eens maximaal 8 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) mits de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden. De genoemde bewaarperioden zijn inclusief de duur van de infusie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

19 ml oplossing in een flacon (type 1-glas) met een stop van chlorobutyl elastomeer, een aluminium verzegeling en een polypropyleen dop.

50 ml oplossing in een flacon (type 1-glas) met een stop van chlorobutyl elastomeer, een aluminium verzegeling en een polypropyleen dop.

Verpakking van 1 flacon van 19 ml.

Verpakking van 2 flacons van 19 ml.

Verpakking van 1 flacon van 50 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor infusie dient met een aseptische techniek bereid te worden om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Elke flacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De flacon niet schudden. Voor gebruik dient de inhoud van de flacons op deeltjes en verkleuring gecontroleerd te worden (het concentraat voor oplossing voor infusie dient helder tot licht opaalachtig te zijn en kleurloos tot licht gelig zonder zichtbare deeltjes). Als er deeltjes of verkleuringen worden geconstateerd, dient de flacon te worden afgevoerd. De dosis en het benodigde volume olaratumab om de oplossing voor infusie te bereiden dienen berekend te worden. Flacons bevatten 190 mg of 500 mg als een oplossing van 10 mg/ml olaratumab. Gebruik uitsluitend 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie als verdunningsmiddel.

Indien er gebruik wordt gemaakt van een voorgevulde intraveneuze infuuszak

Op basis van het berekende volume olaratumab, dient het daarmee overeenkomende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de voorgevulde intraveneuze infuuszak van 250 ml gehaald te worden. Het berekende volume olaratumab dient aseptisch overgebracht te worden naar de intraveneuze infuuszak. Het uiteindelijke totale volume in de infuuszak dient 250 ml te zijn. Voor een goede menging moet de infuuszak voorzichtig worden omgekeerd. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN.

Indien er gebruik wordt gemaakt van een lege intraveneuze infuuszak

Het berekende volume olaratumab dient aseptisch overgebracht te worden naar een lege intraveneuze infuuszak. Een voldoende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie dient aan de infuuszak toegevoegd te worden zodat het totale volume 250 ml bedraagt. Voor een goede menging moet de infuuszak voorzichtig worden omgekeerd. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN.

Toe te dienen via een infuuspomp. Een afzonderlijke infuuslijn moet worden gebruikt en deze lijn moet aan het einde van het infuus worden gespoeld met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie.

Eventueel ongebruikte in de flacon overgebleven porties olaratumab dient vernietigd te worden, daar het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2016

Datum van laatste verlenging: 21 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. **FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. **SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Niet van toepassing.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid van olaratumab voor de behandeling van patiënten met gevorderd wekedelensarcoom verder te bevestigen, dient de vergunninghouder het rapport in te dienen van het klinisch onderzoek van het fase 2-onderzoek JGDG, dat een vergelijking maakt van doxorubicine plus olaratumab versus doxorubicine bij patiënten met gevorderde of metastatische STS (inclusief explorerende biomarkerdata).	31 januari 2020

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 50 ml flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
olaratumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 10 mg olaratumab.
Een flacon van 50 ml bevat 500 mg olaratumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, glycine, natriumchloride, L-histidine-monohydrochloridemonohydraat, L-histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

500 mg/50 ml
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1143/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 19 ml flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
olaratumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 10 mg olaratumab.
Een flacon van 19 ml bevat 190 mg olaratumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, glycine, natriumchloride, L-histidine-monohydrochloridemonohydraat, L-histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties. [Zie de bijsluiter voor meer informatie.](#)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

190 mg/19 ml
1 flacon
2 flacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1143/002 – 1 flacon van 19 ml.
EU/1/16/1143/003 – 2 flacons van 19 ml.

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON – 50 ml flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
olaratumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 10 mg olaratumab.
Een flacon van 50 ml bevat 500 mg olaratumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, glycine, natriumchloride, L-histidine-monohydrochloridemonohydraat, L-histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

500 mg/50 ml
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1143/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON – 19 ml flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
olaratumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml concentraat bevat 10 mg olaratumab.
Een flacon van 19 ml bevat 190 mg olaratumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, glycine, natriumchloride, L-histidine-monohydrochloridemonohydraat, L-histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

190 mg/19 ml
1 flacon
1 flacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1143/002 – 1 flacon van 19 ml.
EU/1/16/1143/003 – 2 flacons van 19 ml.

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lartruvo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie olaratumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lartruvo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lartruvo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lartruvo bevat de werkzame stof olaratumab, dat tot een groep geneesmiddelen behoort die monoklonale antilichamen worden genoemd.

Olaratumab herkent een eiwit en maakt zich hier specifiek aan vast. Dit eiwit staat bekend als uit bloedplaatjes verkregen groeifactorreceptor- α (PDGFR- α). PDGFR- α wordt in grote hoeveelheden aangetroffen in sommige kankercellen, waar het de cel stimuleert te groeien en zich te delen. Als olaratumab zich vastmaakt aan PDGFR- α kan het voorkomen dat de kankercel kan groeien en overleven.

Lartruvo wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel tegen kanker, doxorubicine genaamd, dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met gevorderd wekedelensarcoom die niet eerder met doxorubicine zijn behandeld. Wekedelensarcoom is een vorm van kanker die in de weke delen begint, zoals in de spieren, in vet, kraakbeen of bloedvaten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U moet uw arts in alle gevallen van het volgende informeren:

- als u een behandeling krijgt voor een hartkwaal of leveraandoening

Neem **direct** contact op met uw arts of verpleegkundige als een van de volgende situaties op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet):

– Infusiegerelateerde reactie

Er kunnen infusiegerelateerde reacties optreden tijdens de behandeling met Lartruvo. Dit kunnen allergische reacties zijn. De verschijnselen zijn onder andere rugpijn, pijn en/of beklemmend gevoel op de borstkas, rillingen, koorts, blozen, moeite met ademen en piepende ademhaling. In ernstige gevallen kunt u erg lage bloeddruk krijgen, zich flauw voelen en ademnood krijgen, veroorzaakt door vernauwing van de luchtwegen, hetgeen levensbedreigend kan zijn. Uw arts zal u, voordat u olaratumab krijgt, andere geneesmiddelen geven om het risico op infusiegerelateerde reacties te beperken. Uw arts of verpleegkundige zal tijdens en na de infusie controleren of u last krijgt van bijwerkingen. Als u last krijgt van een ernstige infusiegerelateerde reactie, kan uw arts aanbevelen de dosis Lartruvo te verlagen of uw behandeling met Lartruvo stop te zetten. Zie rubriek 4 voor meer informatie over infusiegerelateerde reacties die zich tijdens of na de infusie kunnen voordoen.

– Bloedingen

Lartruvo en doxorubicine kunnen het aantal bloedplaatjes (telling) verlagen. Bloedplaatjes zorgen ervoor dat uw bloed samenklontert en een lage bloedplaatjestelling kan de kans op een bloeding verhogen. Als u een significante bloeding krijgt, kunnen de verschijnselen onder andere zijn extreme vermoeidheid, zwakte, duizeligheid of veranderingen in de kleur van uw ontlasting. Uw arts zal uw bloedplaatjestelling controleren voor het begin van de behandeling met Lartruvo.

– Verlaging van het aantal witte bloedcellen

Lartruvo en doxorubicine kunnen het aantal witte bloedcellen (waaronder neutrofielen) verlagen. Witte bloedcellen zijn belangrijk om een infectie te bestrijden. Een lage telling van witte bloedcellen kan uw kans op een infectie vergroten. Uw arts zal een telling van witte bloedcellen doen voor het begin van de behandeling met Lartruvo.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lartruvo mag niet worden toegediend aan patiënten onder de 18 jaar omdat er geen informatie is over de werking in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis Lartruvo dient u te voorkomen dat u zwanger wordt, aangezien dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind. Vraag uw arts wat voor u de meest geschikte anticonceptiemethode is.

Het is niet bekend of olaratumab in de moedermelk wordt uitgescheiden en of er risico's of nadelen aan dit geneesmiddel verbonden zijn voor zuigelingen. **Vraag uw arts** of u tijdens of na de behandeling met Lartruvo borstvoeding mag geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of Lartruvo invloed heeft op uw rijvaardigheid. Als u symptomen krijgt die uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden, zoals vermoeidheid, bestuur dan geen voertuigen en bedien geen machines tot deze symptomen verdwenen zijn.

Lartruvo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 22 mg natrium in elke flacon van 19 ml en 57 mg natrium in elke flacon van 50 ml. Hiermee moet rekening gehouden worden als u een natriumbepert dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker zal toezien op uw behandeling met Lartruvo.

Premedicatie

Voordat u Lartruvo krijgt, krijgt u geneesmiddelen die het risico op een infusiegerelateerde reactie verlagen.

Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering Lartruvo is 15 mg per kilogram lichaamsgewicht op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken. Lartruvo wordt gedurende maximaal 8 cycli in combinatie met het geneesmiddel doxorubicine gegeven en wordt daarna alleen gebruikt. Het aantal infusies dat u zult krijgen, hangt af van hoe goed en hoe lang de behandeling met Lartruvo werkt en hoe goed u zich voelt. Uw arts zal dit met u bespreken.

Dit geneesmiddel wordt toegediend als een infusie in een ader via een druppelinfuus. Het infuus duurt ongeveer 60 minuten.

Gedetailleerde instructies voor uw arts of uw verpleegkundige over het klaarmaken van de Lartruvo-infusie zijn aan het eind van deze bijsluiter gevoegd (zie de “Instructies voor gebruik”).

Dosisaanpassingen

Tijdens elke infusie zal uw arts of verpleegkundige controleren of u geen last heeft van bijwerkingen. Uw arts kan u ook een kleinere dosis Lartruvo geven of uw dosis uitstellen als u ernstige bijwerkingen krijgt, waaronder een verlaging van het aantal witte bloedcellen. Als u tijdens de behandeling een infusiegerelateerde reactie krijgt, kan uw arts of verpleegkundige uw druppelinfuus langzamer zetten of stoppen met uw Lartruvo-infusie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal deze met u bespreken en zal de mogelijke voor- en nadelen van uw behandeling uitleggen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Infusiereacties

Lartruvo wordt in verband gebracht met infusiereacties (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel”). **Als u zich onwel voelt tijdens de infusie moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen.** Hieronder staat een lijst met enkele typische verschijnselen die in verband staan met infusiereacties:

- Zich flauw voelen
- Koorts
- Rillingen
- Blozen
- Kortademigheid

Ook andere verschijnselen kunnen voorkomen (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel”). Uw arts kan overwegen de Lartruvo-infusie langzamer te zetten of te onderbreken om deze verschijnselen te behandelen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid;
- pijn in spieren, gewrichten of botten (skeletspierstelselpijn);

- verlaging van het aantal witte bloedcellen (lage tellingen), waaronder neutrofielen en lymfocyten, wat het risico op infectie kan verhogen;
- pijn of zweren in de mond of keel (mucositis);
- braken;
- diarree;
- hoofdpijn;
- infusiegerelateerde reacties.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

De flacon niet in de vriezer bewaren of schudden.

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Oplossing voor infusie: Na verdunning en bereiding moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -condities na bereiding en mag de bewaartijd niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2 tot 8°C en nog eens maximaal 8 uur bij kamertemperatuur (beneden 25 °C). De oplossing voor infusie niet in de vriezer bewaren of schudden. Dien de oplossing niet toe als u deeltjes of verkleuring opmerkt.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Resterende oplossing voor infusie niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is olaratumab. Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg olaratumab.
 - Elke injectieflacon van 19 ml bevat 190 mg olaratumab.
 - Elke injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg olaratumab.
- De andere stoffen zijn mannitol, glycine, L-histidine-monohydrochloridemonohydraat, L-histidine, natriumchloride (zie rubriek 2 "Lartruvo bevat natrium"), polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Lartruvo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lartruvo concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot licht gelige vloeistof die wordt geleverd in een glazen flacon met een elastomeer stop.

Lartruvo is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 flacon van:

1 flacon van 19 ml
2 flacons van 19 ml
1 flacon van 50 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met uw lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tel/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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{maand JJJJ}>.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik
Lartruvo 10 mg/ml
concentraat voor oplossing voor infusie
olaratumab

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruik bij het bereiden van de oplossing voor infusie een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Elke flacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Inspecteer de inhoud van de flacons op deeltjes en verkleuring. Het concentraat voor oplossing voor infusie moet vóór verdunning helder tot licht opaalachtig zijn en kleurloos tot licht gelig. Als er deeltjes of verkleuringen worden geconstateerd, dient de flacon te worden afgevoerd.

Flacons bevatten 190 mg of 500 mg als een 10 mg/ml oplossing van olaratumab; bereken de dosis en het volume olaratumab dat nodig is om de infusie te bereiden. Gebruik uitsluitend 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie als verdunningsmiddel.

Toediening met voorgevulde intraveneuze infuuszakken

Haal op basis van het berekende volume olaratumab, het daarmee overeenkomende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie op aseptische wijze uit de voorgevulde intraveneuze infuuszak van 250 ml en breng de olaratumab over naar de infuuszak, zodat het uiteindelijke volume in de infuuszak weer 250 ml bedraagt. Keer de infuuszak voorzichtig om voor een goede menging. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN. NIET verdunnen met andere oplossingen of toedienen in een infuus met andere elektrolyten of geneesmiddelen.

Toediening met lege intraveneuze infuuszakken

Breng het berekende volume olaratumab op aseptische wijze over naar een lege intraveneuze infuuszak. Voeg een voldoende volume 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie aan de infuuszak toe zodat het totale volume 250 ml bedraagt. Keer de infuuszak voorzichtig om voor een goede menging. De oplossing voor infusie NIET IN DE VRIEZER BEWAREN OF SCHUDDEN. NIET verdunnen met andere oplossingen of toedienen in een infuus met andere elektrolyten of geneesmiddelen.

Toedienen met een infuuspomp. Er moet een aparte infuuslijn gebruikt worden en de lijn moet na de infusie gespoeld worden met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel op deeltjes te worden geïnspecteerd. Voer de oplossing voor infusie af als er deeltjes worden waargenomen.

Vernietig eventueel ongebruikte in de flacon overgebleven porties olaratumab, daar het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor olaratumab, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gebaseerd op gevallen van anafylactische reactie en anafylactische shock die in de post-marketing setting zijn gemeld, dienen deze bijwerkingen specifiek te worden genoemd in de categorie van infusiegerelateerde reacties in rubriek 4.8 van de SmPC. De frequentie van anafylactische reacties / anafylactische shock is reeds berekend als onderdeel van graad 3-4 infusiegerelateerde reacties in de tabel bijwerkingen in dezelfde rubriek van de SmPC. De huidige bewoording in de bijsluiters om dit risico te communiceren, wordt als voldoende beschouwd.

Het CHMP stemt in met de wetenschappelijke conclusies die door de PRAC getrokken zijn.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor olaratumab is het CHMP van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van de geneesmiddelen die de werkzame stof olaratumab bevatten gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd