

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg olaratumaba.

Jedna bočica od 19 ml sadrži 190 mg olaratumaba.

Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg olaratumaba.

Olaratumab je humano IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno u mišjim (NS0) stanicama tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 19 ml sadrži približno 22 mg (1 mmol) natrija.

Jedna bočica od 50 ml sadrži približno 57 mg (2,5 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra do blago opalescentna i bezbojna do bljedožuta otopina koja ne sadrži vidljive čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lartruvo je indiciran u kombinaciji s doksorubicinom za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva koji nisu pogodni za kurativno kirurško ili radioterapijsko liječenje i koji prethodno nisu bili liječeni doksorubicinom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju olaratumabom moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom na području onkologije. Bolesnike treba nadzirati tijekom infuzije zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija na infuziju, u okruženju u kojem je dostupna oprema za oživljavanje (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza olaratumaba je 15 mg/kg, a primjenjuje se intravenskom infuzijom 1. i 8. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Lartruvo se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom tijekom najviše 8 ciklusa liječenja, nakon čega se Lartruvo primjenjuje u monoterapiji u bolesnika u kojih bolest nije uznapredovala. Doksorubicin se primjenjuje 1. dana svakog ciklusa, nakon infuzije lijeka Lartruvo.

Premedikacija

U svih bolesnika treba intravenski primijeniti premedikaciju antagonistom H1 receptora (npr. difenhidraminom) i deksametazonom (ili ekvivalentnim lijekovima), 30 – 60 minuta prije doze olaratumaba 1. i 8. dana 1. ciklusa. U sljedećim ciklusima treba intravenski primijeniti premedikaciju antagonistom H1 receptora (npr. difenhidraminom) 30 – 60 minuta prije svake doze olaratumaba.

U bolesnika u kojih nastupi reakcija na infuziju 1. ili 2. stupnja potrebno je privremeno prekinuti infuziju te prema potrebi primijeniti paracetamol, antagonist H1 receptora i deksametazon (ili ekvivalentne lijekove). Kod svih sljedećih infuzija treba primijeniti premedikaciju sljedećim (ili ekvivalentnim) lijekovima: difenhidraminkloridom (intravenski), paracetamolom i deksametazonom.

U slučaju da nije moguće intravenski primijeniti antagonist H1 receptora, treba dati neki drugi ekvivalentan lijek (npr. oralni difenhidraminklorid najmanje 90 minuta prije infuzije).

Prilagodba doze olaratumaba

Za preporuke za prilagodbu doze doksorubicina vidjeti trenutno odobrene informacije o lijeku za doksorubicin.

Reakcije na infuziju

Preporuke za zbrinjavanje reakcija na infuziju kod primjene olaratumaba navedene su u Tablici 1.

Tablica 1 – Preporuke za zbrinjavanje reakcija na infuziju

Stupanj toksičnosti ^a	Preporuke za zbrinjavanje (svi događaji)
1. – 2. stupanj	• Prekinuti infuziju • Prema potrebi primijeniti paracetamol, antagonist H1 receptora i deksametazon (vidjeti odlomak o premedikaciji) • Nakon što se reakcije povuče, nastaviti infuziju 50% manjom brzinom.^b • Nadzirati bolesnika zbog mogućeg pogoršanja stanja. • Za daljnje infuzije vidjeti odlomak o premedikaciji.
3. – 4. stupanj	• Odmah trajno obustaviti liječenje olaratumabom (vidjeti dio 4.4).

^aStupanj prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)

^bNakon što se brzina infuzije smanji zbog reakcije na infuziju 1. ili 2. stupnja, preporučuje se i sve sljedeće infuzije primjenjivati tom smanjenom brzinom. Infuzija ne smije trajati dulje od 2 sata.

Druge nehematološke toksičnosti

U slučaju ozbiljne nehematološke toksičnosti ≥ 3 . stupnja koja se smatra povezanom s olaratumabom, primjenu doze olaratumaba treba odgoditi dok se toksičnost ne ublaži na ≤ 1 . stupanj ili vrati na početnu vrijednost prije liječenja. Kod svih sljedećih infuzija, dozu treba smanjiti na 12 mg/kg za ozbiljne toksičnosti 3. stupnja te na 10 mg/kg za toksičnosti 4. stupnja. Ako se unatoč smanjenju doze ponovno pojavi toksičnost 3. stupnja, dozu treba dodatno smanjiti na 10 mg/kg. U slučaju ponovne pojave toksičnosti 4. stupnja, liječenje olaratumabom mora se trajno obustaviti.

Neutropenija

Ako se pojavi neutropenijska vrućica/infekcija ili neutropenija 4. stupnja koja traje dulje od 1 tjedna, treba privremeno prekinuti primjenu olaratumaba dok apsolutni broj neutrofila ne dosegne vrijednost od 1000/ μ l ili više, a zatim nastaviti liječenje olaratumabom smanjenom dozom od 12 mg/kg. Ako se neutropenijska vrućica/infekcija ili neutropenija 4. stupnja koja traje dulje od 1 tjedna ponovno jave unatoč smanjenju doze, dozu treba dodatno smanjiti na 10 mg/kg.

Posebne populacije

Starije osobe (> 65 godina)

Podaci o primjeni u znatno starijih bolesnika (> 75 godina) vrlo su ograničeni (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Nisu potrebna druga sniženja doze osim onih koja se preporučuju za opću populaciju bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja olaratumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Podaci iz populacijske farmakokinetičke analize ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o primjeni olaratumaba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (izračunati klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja olaratumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Podaci iz populacijske farmakokinetičke analize ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Postoje vrlo ograničeni podaci o primjeni olaratumaba u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost olaratumaba u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Nakon razrjeđivanja u otopini natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), olaratumab se primjenjuje kao intravenska infuzija tijekom približno 60 minuta. Kako bi se prilagodilo većim infuzijskim volumenima koji bi mogli biti potrebni za bolesnike kojima trebaju veće doze, trajanje infuzije treba produljiti tako da maksimalna brzina infuzije ne prelazi 25 mg/min.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima olaratumaba prijavljene su reakcije na infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije. Većina tih reakcija nastupila je tijekom ili nakon prve infuzije olaratumaba. Simptomi reakcija na infuziju uključivali su navale crvenila, nedostatak zraka, bronhospazam ili vrućicu/zimicu, a u nekim su se slučajevima manifestirale kao teška hipotenzija, anafilaktički šok ili smrtonosan srčani zastoj. Teške reakcije na infuziju, poput anafilaktičkih reakcija, mogu nastupiti unatoč primjeni premedikacije. Bolesnike treba nadzirati tijekom infuzije zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija na infuziju, u okruženju u kojem je dostupna oprema za oživljavanje. Za zbrinjavanje i prilagodbu doze u bolesnika u kojih tijekom infuzije nastupi reakcija na infuziju 1. ili 2. stupnja, vidjeti dio 4.2. U bolesnika koji su prethodno doživjeli reakciju na infuziju 1. ili 2. stupnja preporučuje se premedikacija difenhidraminkloridom (intravenski), paracetamolom i deksametazonom. Liječenje olaratumabom mora se odmah trajno obustaviti bolesnika u kojih dođe do reakcije na infuziju 3. ili 4. stupnja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Neutropenija

U bolesnika koji primaju olaratumab i doksorubicin postoji rizik od neutropenije (vidjeti dio 4.8). Prije primjene olaratumaba 1. i 8. dana svakog ciklusa potrebno je odrediti broj neutrofila. Tijekom liječenja olaratumabom i doksorubicinom treba kontrolirati broj neutrofila te primijeniti potpuno liječenje, poput antibiotika ili G-CSF-a, u skladu s nacionalnim smjernicama. Za prilagodbu doze u slučaju neutropenije, vidjeti dio 4.2.

Slučajevi krvarenja

U bolesnika koji primaju olaratumab i doksorubicin postoji rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.8). Prije primjene olaratumaba 1. i 8. dana svakog ciklusa potrebno je odrediti broj trombocita. Potrebno je kontrolirati parametre koagulacije u bolesnika sa stanjima koja predstavljaju predispoziciju za krvarenje, kao što je primjena antikoagulansa. U ispitivanju olaratumaba u kombinaciji s liposomskim doksorubicinom zabilježen je jedan slučaj smrtonosnog intrakranijalnog krvarenja u bolesnika koji je doživio pad tijekom liječenja.

Bolesnici prethodno liječeni antraciklinima

Rizik od srčane toksičnosti povećava se s povećanjem kumulativnih doza antraciklina, uključujući doksorubicin. Nema podataka o primjeni kombinacije olaratumaba i doksorubicina u bolesnika prethodno liječenih antraciklinima, uključujući one prethodno liječene doksorubicinom (vidjeti dio 4.1).

Dijeta s ograničenim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži 22 mg natrija u svakoj bočici od 19 ml odnosno 57 mg natrija u svakoj bočici od 50 ml. To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Toksičnost za srce

Doksorubicin može uzrokovati kardiotoksičnost. Rizik od toksičnosti povećava se s povećanjem kumulativnih doza te je veći u osoba koje u anamnezi imaju kardiomiopatiju, zračenje sredoprsta ili otprije postojeću srčanu bolest. Da bi se minimizirala kardiotoksičnost povezana s doksorubicinom, u svih bolesnika treba razmotriti i isplanirati primjenu odgovarajućih kardioprotektivnih mjera (određivanje ejekcijske frakcije lijeve klijetke [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF], npr. ehokardiografijom ili radionuklidnom ventrikulografijom (MUGA), kontrola EKG-a i/ili primjena kardioprotektivnih lijekova) prije početka i tijekom trajanja liječenja.

Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za doksorubicin za preporuke za praćenje srčane funkcije.

U ispitivanju faze 2, bolesnici u obje liječene skupine koji su primili 5 ili više ciklusa doksorubicina primili su deksrazoksan prije svake doze doksorubicina od 5. ciklusa nadalje kako bi se minimizirao rizik od kardiotoksičnosti povezane s doksorubicinom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se doksorubicin brzo metabolizira i prvenstveno eliminira putem žučnog sustava, toksičnost doksorubicina pojačana je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za doksorubicin za odgovarajuće praćenje funkcije jetre i prilagodbu doze doksorubicina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Olaratumab je humano monoklonsko protutijelo. U posebnom ispitivanju interakcije između lijekova, u bolesnika nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između olaratumaba i doksorubicina.

Nisu provedena druga formalna ispitivanja interakcija između olaratumaba i lijekova koji se često koriste u bolesnika oboljelih od raka, uključujući one sa sarkomom mekog tkiva (npr. antiemetici, analgetici, antidijaroici, oralni kontraceptivi itd.).

Budući da monoklonska protutijela ne metaboliziraju enzimi citokroma P450 (CYP) ni drugi enzimi koji metaboliziraju lijekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija tih enzima uzrokovana

istodobnom primjenom drugih lijekova utjecati na farmakokinetiku olaratumaba. Isto tako, ne očekuje se da će olaratumab utjecati na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova.

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika imunokompromitiranih kemoterapeutikama, uključujući doksorubicin, može dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih infekcija. Cijepljenje živim cjepivom treba izbjegavati u bolesnika koji primaju olaratumab u kombinaciji s doksorubicinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja olaratumabom te ih treba upozoriti na mogući rizik za trudnoću i plod. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze olaratumaba.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni olaratumaba u trudnica ograničeni. Ispitivanje reproduktivne i razvojne toksičnosti provedeno u miševa korištenjem protutijela na mišji PDGFR- α pokazalo je malformacije ploda i skeletne promjene (vidjeti dio 5.3).

S obzirom na mehanizam djelovanja (vidjeti dio 5.1), olaratumab može naškoditi plodu. Ne preporučuje se koristiti olaratumab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim u slučajevima kada moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se olaratumab u majčino mlijeko. Budući da se humani IgG izlučuje u majčino mlijeko, ne preporučuje se dojenje tijekom liječenja olaratumabom i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učinku olaratumaba na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Olaratumab može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog česte pojave umora, bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Bolesnici liječeni olaratumabom iz ispitivanja faze 2

U skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom, najozbiljnije primijećene nuspojave lijeka (≥ 3 . stupnja) bile su neutropenija (54,7%) te mišićno-koštana bol (7,8%).

Najčešće nuspojave lijeka bile su mučnina, mišićno-koštana bol, neutropenija i mukozitis.

Najčešće nuspojave lijeka povezane s trajnom obustavom liječenja nastupile su u 3 (4,7%) bolesnika, a najčešće među njima bile u reakcije na infuziju (3,1%) i mukozitis (1,6%).

Poznate toksičnosti prijavljene kod primjene doksorubicina i primijećene kod liječenja kombinacijom olaratumaba i doksorubicina uključuju umor, anemiju, trombocitopeniju i alopeciju. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za doksorubicin za cjelovit opis svih nuspojava povezanih s liječenjem doksorubicinom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnika sa sarkomom mekog tkiva liječenih olaratumabom u kombinaciji s doksorubicinom u ispitivanju faze 2 navedene su u sljedećoj Tablici 2 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($\geq 1/10\ 000$)

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika koji su primali olaratumab plus doksorubicin za liječenje sarkoma mekog tkiva tijekom faze 2 u ispitivanju faze 1b/2

Organski sustav	Nuspojava ^a	Ukupna učestalost	Učestalost slučajeva 3./4. stupnja
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija	vrlo često	vrlo često
	limfopenija	vrlo često	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često	nijedan prijavljen slučaj
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često	često
	mukozitis	vrlo često	često
	mučnina	vrlo često	često
	povraćanje	vrlo često	nijedan prijavljen slučaj
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^b	vrlo često	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na infuziju ^c	vrlo često	često

^a Vidjeti NCI CTCAE kriterije (verzija 4.03) za svaki stupanj toksičnosti

^b Mišićno-koštana bol uključuje artralgiiju, bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, bol u preponama, bol u mišićima i kostima prsišta, bol u mišićima i kostima, mialgiju, grčeve u mišićima, bol u vratu i bol u ekstremitetu

^c Reakcije na infuziju uključuju anafilaktičke reakcije/anafilaktički šok.

Opisa odabranih nuspojava

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju prijavljene su u 12,5% bolesnika, a uglavnom se manifestiraju kao zimica, vrućica ili dispneja. Teške reakcije na infuziju, uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4), prijavljene su u 3,1% bolesnika, a uglavnom su se manifestirale kao nedostatak zraka, gubitak svijesti i hipotenzija. Sve teške reakcije na infuziju nastupile su tijekom ili neposredno nakon prve primjene olaratumaba.

Neutropenija

U ispitivanju faze 2, incidencija neutropenije iznosila je 59,4% (svi stupnjevi) i 54,7% (3. stupanj) u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom te 38,5% (svi stupnjevi) i 33,8% (3. stupanj) u skupini liječenoj samo doksorubicinom. Stopa febrilne neutropenije iznosila je 12,5% u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom te 13,8% u skupini liječenoj samo doksorubicinom. Za prilagodbu doze vidjeti dio 4.2.

Mišićno-koštana bol

U ispitivanju faze 2, incidencija mišićno-koštane boli iznosila je 64,1% (svi stupnjevi) i 7,8% (3. stupanj) u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom te 24,6% (svi stupnjevi) i 1,5% (3. stupanj) u skupini liječenoj samo doksorubicinom. U većine je bolesnika bol bila povezana s podležućim rakom ili metastazama ili otprije postojećim ili popratnim bolestima. Većina tih događaja nastupila je tijekom prva 4 ciklusa. Bol može potrajati od nekoliko dana do 200 dana. U nekih se bolesnika bol ponovno pojavila. Bol se nije pogoršala ni s vremenom ni kada se ponovno pojavila.

Toksičnost za srce

Nije primijećena klinički značajna razlika u kardiotsičnosti povezanoj s doksorubicinom između dviju liječenih skupina u ispitivanju. Stopa srčanih aritmija bila je slična u obje skupine (15,6% u ispitivanoj skupini te 15,4% u kontrolnoj skupini). Stopa srčane disfunkcije koja je nastupila tijekom liječenja bila je usporediva u obje liječene skupine (7,8% u ispitivanoj skupini te 6,2% u kontrolnoj skupini).

Slučajevi krvarenja

U ispitivanju faze 2, učestalost slučajeva krvarenja za koje se smatralo da su povezani s bilo kojim lijekom koji se primjenjivao u ispitivanju iznosila je 3,1% u svakoj liječenoj skupini. Svi ti događaji bili su 1./2. stupnja težine, a njihovo prepoznavanje otežavao je veći broj faktora. U programu kliničkog razvoja olaratumaba prijavljena su tri događaja ≥ 3 . stupnja, uključujući jedan sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Toksičnost u starijih osoba

U populaciji starijih bolesnika primijećena je viša incidencija nuspojava ≥ 3 . stupnja i nuspojava koje su dovele do obustave liječenja te viša stopa hematološke toksičnosti u odnosu na cjelokupnu ispitivanu populaciju (vidjeti dio 4.2). Stope obustave liječenja bile su usporedive među liječenim skupinama u svim dobnim skupinama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem lijekom Lartruvo iz kliničkih ispitivanja. Lartruvo se primjenjivao u ispitivanju faze 1 u dozama do 20 mg/kg 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa a da se nije dosegla maksimalna podnošljiva doza. U slučaju predoziranja, uvesti potpuno liječenje. Nema poznatog protutijeka za predoziranje lijekom Lartruvo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC27

Mehanizam djelovanja

Olaratumab je antagonist α receptora za faktor rasta koji potječe od trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptor- α* , PDGFR- α), koji se eksprimira na tumorskim i stromalnim stanicama. Olaratumab je ciljano, rekombinantno, potpuno humano monoklonsko protutijelo iz skupine imunoglobulina G podtipa 1 (IgG1), koje se specifično vezuje za PDGFR- α , blokirajući vezivanje faktora PDGF-AA, PDGF-BB i PDGF-CC te aktivaciju receptora. Zahvaljujući tome, olaratumab *in vitro* inhibira signalizaciju putem PDGFR- α u tumorskim i stromalnim stanicama. Osim toga, pokazalo se da olaratumab *in vivo* ometa signalizaciju putem PDGFR- α u tumorskim stanicama te inhibira rast tumora.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj lijek može imati imunogene učinke.

Sveukupno je u uzorcima iz kliničkog ispitivanja utvrđena niska incidencija i protutijela na lijek i neutralizirajućih protutijela nastalih tijekom liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost olaratumaba ocjenjivale su se u multicentričnom ispitivanju faze 1b/2 provedenom u bolesnika s histološki ili citološki potvrđenim uznapredovalim sarkomom mekog tkiva prethodno neliječenih antraciklinom koji nisu bili pogodni za kurativno kirurško ili radioterapijsko liječenje. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) ni Kaposijevim sarkomom. Dio ispitivanja faze 2 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje olaratumaba plus doksorubicina u odnosu na liječenje samo doksorubicinom. Ukupno su randomizirana 133 bolesnika, od kojih je njih 129 primilo najmanje jednu dozu ispitivanog liječenja (64 u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom i 65 u skupini liječenoj doksorubicinom). Bolesnici su morali imati histološki ili citološki potvrđen uznapredovali sarkom mekog tkiva i funkcionalni ECOG status 0 – 2. Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PDGFR- α (pozitivan naspram negativnog nalaza), broju prethodnih linija liječenja (0 naspram 1 ili više linija), histološkom tipu tumora (lejomiosarkom, sinovijalni sarkom i drugi) te funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 naspram 2).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje olaratumaba (15 mg/kg) 1. i 8. dana plus doksorubicina (75 mg/m²) 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tijekom najviše 8 ciklusa ili za primanje samo doksorubicina (75 mg/m²) 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa, također tijekom najviše 8 ciklusa. Olaratumab i doksorubicin primjenjivali se se intravenskom infuzijom. Od 5. do 8. ciklusa, u obje se skupine prema odluci ispitivača mogao primijeniti deksrazoksan (doziran u omjeru 10:1 u odnosu na primijenjenu dozu doksorubicina) 1. dana svakog ciklusa, radi smanjenja potencijalne kardiotoksičnosti povezane s doksorubicinom. Svi bolesnici koji su primili više od 4 ciklusa doksorubicina primili su deksrazoksan. Bolesnici u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom mogli su nastaviti liječenje monoterapijom olaratumabom do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili nastupa bilo kojeg drugog razloga za obustavu liječenja.

Demografske i početne značajke u dijelu kliničkog ispitivanja faze 2 bile su prilično slične među liječenim skupinama. Medijan dobi iznosio je 58 godina, a 42 bolesnika bila su u dobi od ≥ 65 godina. 86,4% bolesnika bili su bijelci. U tom je ispitivanju bilo zastupljeno više od 25 različitih podvrsta sarkoma mekog tkiva, od kojih su najčešći bili lejomiosarkom (38,4%), nediferencirani pleomorfni sarkom (18,1%) i liposarkom (17,3%). Ostale podvrste nisu bile često zastupljene. Bolesnici su prethodno primili od 0 do 4 linije liječenja za uznapredovalu bolest, no nisu prethodno bili liječeni antraciklinima. Broj bolesnika koji su nakon ispitivanja primili sistemsku terapiju bio je sličan u obje skupine. Deset bolesnika u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom i 5 bolesnika u skupini liječenoj doksorubicinom je nakon ispitivanja primilo samo radioterapiju. U 3 bolesnika u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom i 1 bolesnika u skupini liječenoj doksorubicinom je nakon ispitivanja izvršen samo kirurški zahvat. I radioterapiju i kirurško liječenje su nakon ispitivanja primila 2 bolesnika u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom, a nijedan bolesnik u skupini liječenoj doksorubicinom.

Medijan kumulativne doze doksorubicina iznosio je 487,6 mg/m² u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom te 299,6 mg/m² u skupini liječenoj samo doksorubicinom. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) (vidjeti Tablicu 3). Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda (PFS). PFS prema *post-hoc* ocjeni zaslijepljenog neovisnog povjerenstva iznosio je 8,2 mjeseca naspram 4,4 mjeseca; HR = 0,670; p = 0,1208. U cjelokupnoj je populaciji primijećeno statistički značajno poboljšanje OS-a u skupini liječenoj olaratumabom plus doksorubicinom u odnosu na liječenje samo doksorubicinom. Glavna

analiza provedena je u sljedeće dvije podskupine: lejomiosarkom (LMS) i ne-LMS (ostalo). Analiza OS-a prema podskupinama prikazana je na Slici 2. Razlika u stopi objektivnog odgovora (potpun odgovor [engl. *complete response*, CR] + djelomičan odgovor [engl. *partial response*, PR]) prema ocjeni ispitivača nije bila statistički značajna (18,2% u bolesnika randomiziranih za liječenje olaratumabom plus doksorubicinom naspram 11,9% u bolesnika randomiziranih za liječenje doksorubicinom).

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 3 te na Slikama 1 i 2.

Tablica 3. Sažetak podataka o preživljenju – populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT)

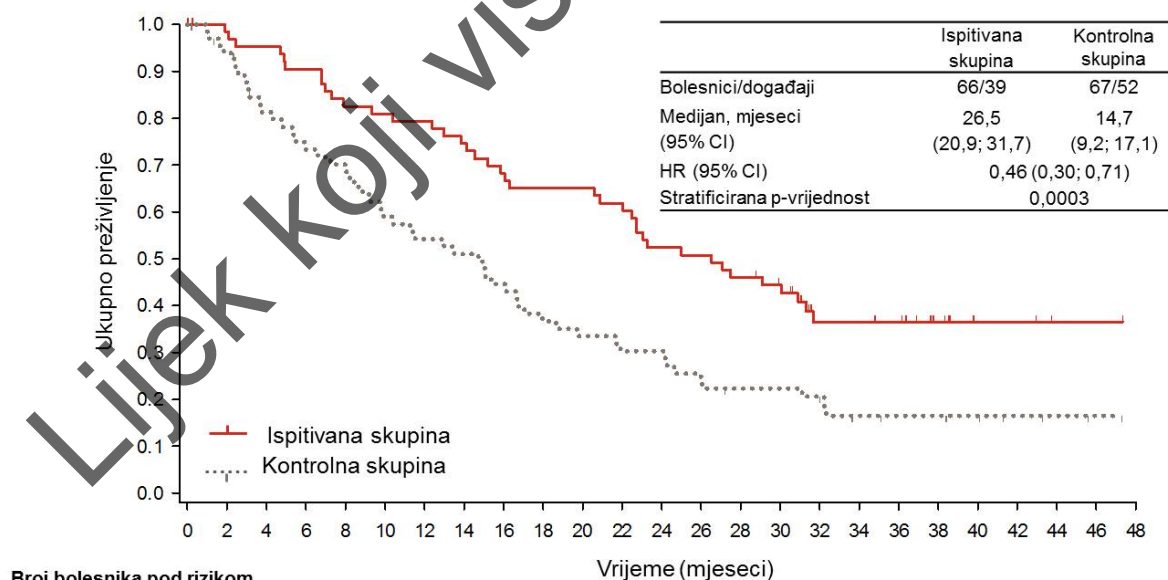
	Lartruvo plus doksorubicin (n = 66)	Samo doksorubicin (n = 67)
Preživljenje bez progresije bolesti, mjeseci*		
Medijan (95% CI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-vrijednost	0,0615**	
Ukupno preživljenje, mjeseci		
Medijan (95 % CI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-vrijednost	0,0003	

Kratice: CI = interval pouzdanosti

*Prema ocjeni ispitivača

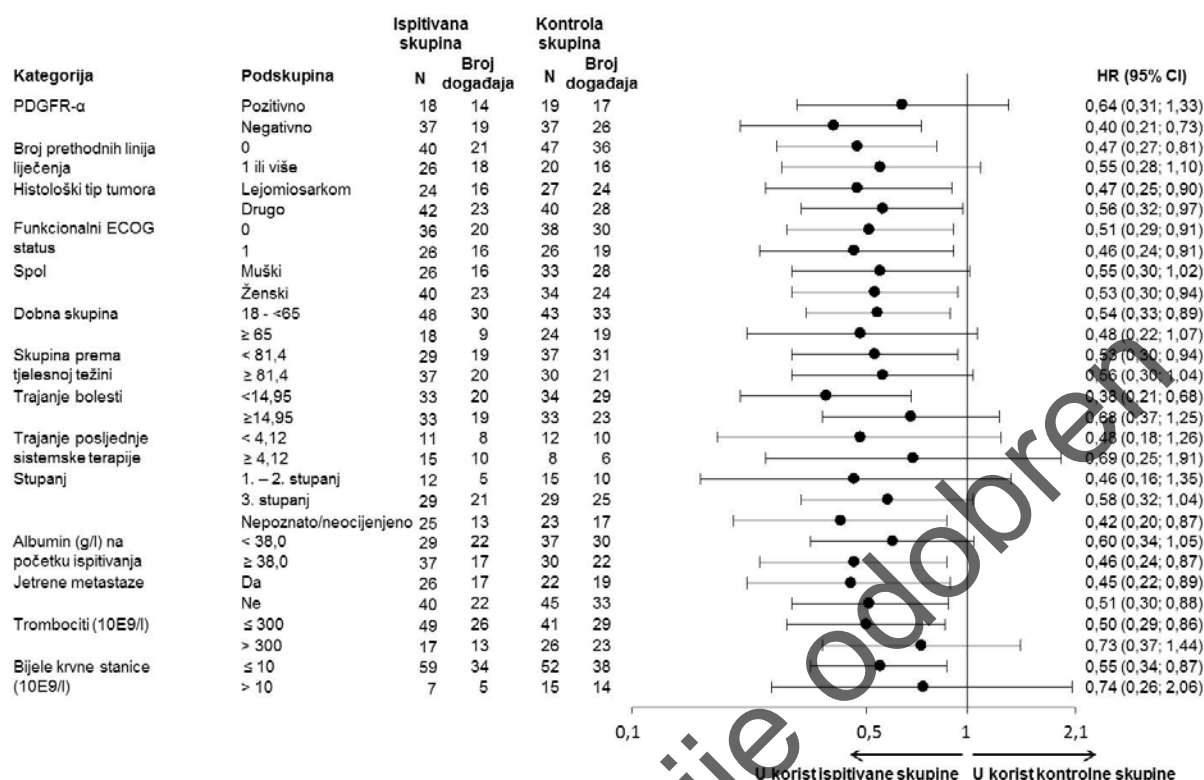
**Postigla razinu značajnosti od 0,19 definiranu u protokolu za fazu 2

Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja za Lartruvo plus doksorubicin u odnosu na samo doksorubicin



Ispitivana skupina	66	62	60	57	52	51	50	47	43	41	41	39	33	32	29	26	16	16	15	8	3	3	1	1	0
Kontrolna skupina	67	61	51	46	43	37	34	32	28	23	21	19	19	15	13	13	10	7	6	6	5	3	2	1	0

Slika 2. Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za analizu ukupnog preživljenja po podskupinama (ITT populacija)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja olaratumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje sarkoma mekog tkiva (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog 'uvjetnog odobrenja'. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Olaratumab se primjenjuje isključivo intravenskom infuzijom.

Distribucija

Srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije olaratumaba u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) prema populacijskom farmakokinetičkom modelu iznosila je 7,7 l (16%).

Eliminacija

Srednja vrijednost (CV%) klirensa olaratumaba prema populacijskom farmakokinetičkom modelu iznosila je 0,56 l/dan (33%). To odgovara srednjoj vrijednosti terminalnog poluvijeka od približno 11 dana.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob, spol i rasa nisu imali klinički značajnog učinka na farmakokinetiku olaratumaba. Klirens i volumen distribucije bili su u pozitivnoj korelaciji s tjelesnom težinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku olaratumaba. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu olaratumaba između bolesnika s blagim (izračunati klirens kreatinina [CLcr] 60 – 89 ml/min, n = 43) ili umjerenim (CLcr 30 – 59 ml/min, n = 15) oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (CLcr $\geq$ 90 ml/min, n = 85). Nije bilo dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 15 - 29 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku olaratumaba. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu olaratumaba između bolesnika s blagim (ukupni bilirubin unutar gornje granice normale [GGN] i AST > GGN ili ukupni bilirubin > 1,0 – 1,5 puta iznad GGN-a i bilo koja vrijednost AST-a, n = 16) ili umjerenim (ukupni bilirubin > 1,5 – 3,0 puta iznad GGN-a, n = 1) oštećenjem funkcije jetre i bolesnika s normalnom funkcijom jetre (ukupni bilirubin i AST $\leq$ GGN, n = 126). Nije bilo dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 3,0 puta iznad GGN-a i bilo koja vrijednost AST-a).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u majmuna.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ispitao kancerogeni i genotoksični potencijal olaratumaba ili njegovi mogući štetni učinci na plodnost. Primjena zamjenskog protutijela na mišji PDGFR- α u skotnih ženki miševa tijekom organogeneze u dozama od 50 i 150 mg/kg dovela je do povećanja malformacija (abnormalan razvoj očnih vjeđa) i skeletnih promjena (dodatno mjesto okoštavanja na frontalnoj/parijetalnoj kosti). Učinci na plod u ženki miševa kojima je primijenjeno zamjensko protutijelo nastupili su pri razinama izloženosti koje su bile niže od razine izloženosti koja se postiže maksimalnom preporučenom dozom olaratumaba za ljude od 15 mg/kg (na temelju AUC-a).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
glicin (E640)
natrijev klorid
L-histidinklorid hidrat
L-histidin
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije primjenjivati niti miješati s otopinama koje sadrže glukozu.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine.

Nakon razrjeđivanja

Ovaj lijek ne sadrži konzervanse. S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, otopinu treba čuvati u hladnjaku do najviše 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te do najviše dodatnih 8 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C), pod uvjetom

da je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Vrijeme čuvanja uključuje i trajanje infuzije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

19 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom od klorbutilnog elastomera, aluminijskim zaštitnim zatvaračem i polipropilenskim zatvaračem.

50 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom od klorbutilnog elastomera, aluminijskim zaštitnim zatvaračem i polipropilenskim zatvaračem.

Pakiranje s 1 bočicom od 19 ml.

Pakiranje s 2 bočice od 19 ml.

Pakiranje s 1 bočicom od 50 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu za infuziju potrebno je pripremiti korištenjem aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.

Svaka je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Nemojte tresti bočicu. Prije primjene potrebno je pregledati sadržaj bočica kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenio boju (koncentrat za otopinu za infuziju mora biti bistar do blago opalescentan te bezbojan do bljedožut, bez vidljivih čestica). Ako se utvrdi prisutnost čestica ili promjena boje, bočica se mora baciti. Potrebno je izračunati potrebnu dozu i volumen olaratumaba kako bi se mogla pripremiti otopina za infuziju. Bočice sadrže 190 mg ili 500 mg olaratumaba u obliku otopine koncentracije 10 mg/ml. Kao sredstvo za razrjeđivanje smije se koristiti samo otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Ako se koristi napunjeni spremnik za intravensku infuziju

Na temelju izračunatog volumena olaratumaba, potrebno je izvaditi odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) iz napunjenog spremnika za intravensku infuziju volumena 250 ml. Izračunati volumen olaratumaba treba aseptičnom tehnikom prenijeti u spremnik za intravensku primjenu. Konačan ukupni volumen u spremniku mora biti 250 ml. Spremnik treba nježno preokrenuti kako bi se osiguralo pravilno miješanje. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTITI.

Ako se koristi prazan spremnik za intravensku infuziju

Izračunati volumen olaratumaba potrebno je aseptičnom tehnikom prenijeti u prazan spremnik za intravensku infuziju. U spremnik treba dodati dovoljnu količinu otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) da bi se dobio ukupan volumen od 250 ml. Spremnik treba nježno preokrenuti kako bi se osiguralo pravilno miješanje. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTITI.

Lijek se primjenjuje infuzijskom pumpom. Za infuziju se mora upotrijebiti zasebna infuzijska linija, koja se po završetku infuzije mora isprati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Sav neupotrijebljen olaratumab preostao u bočici mora se baciti jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1143/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. studeni 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. rujan 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nije primjenjivo.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi dodatno potvrdio djelotvornost i sigurnost olaratumaba u liječenju bolesnika s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva, nositelj odobrenja treba dostaviti izvješće o kliničkom ispitivanju za ispitivanje faze III (JGDJ), u kojem se uspoređuju liječenje doksorubicinom plus olaratumabom i liječenje doksorubicinom u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim sarkomom mekog tkiva (uključujući eksploracijske podatke o biološkim biljezima).	31. siječnja 2020.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – bočica od 50 ml****1. NAZIV LIJEKA**

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
olaratumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg olaratumaba.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg olaratumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, glicin, natrijev klorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbit 20 i voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

500 mg/50 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1143/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – bočica od 19 ml****1. NAZIV LIJEKA**

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
olaratumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg olaratumaba.
Jedna bočica od 19 ml sadrži 190 mg olaratumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, glicin, natrijev klorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbat 20 i voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

190 mg/19 ml
1 bočica
2 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1143/002 – 1 bočica od 19 ml

EU/1/16/1143/003 – 2 bočice od 19 ml

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE - bočica od 50 ml

1. NAZIV LIJEKA

Lartruvo 10 mg/ml sterilni koncentrat
olaratumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg olaratumaba.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg olaratumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, glicin, natrijev klorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbit 20 i voda
za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

500 mg/50 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1143/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenačitanje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE - bočica od 19 ml

1. NAZIV LIJEKA

Lartruvo 10 mg/ml sterilni koncentrat
olaratumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg olaratumaba.
Jedna bočica od 19 ml sadrži 190 mg olaratumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, glicin, natrijev klorid, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, polisorbat 20 i voda
za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

190 mg/19 ml

1 bočica

2 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1143/002 – 1 bočica od 19 ml

EU/1/16/1143/003 – 2 bočice od 19 ml

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju olaratumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lartruvo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Lartruvo
3. Kako ćete primiti Lartruvo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lartruvo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lartruvo i za što se koristi

Lartruvo sadrži djelatnu tvar olaratumab, koja pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Olaratumab prepoznaje i specifično se vezuje za protein koji je poznat kao α receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptor- α* , PDGFR- α). PDGFR- α je u velikim količinama prisutan na nekim stanicama raka, gdje potiče rast i diobu tih stanica. Kada se olaratumab pričvrsti za PDGFR- α , može spriječiti rast i preživljenje stanica raka.

Lartruvo se koristi u kombinaciji s još jednim lijekom protiv raka, koji se zove doksorubicin, za liječenje odraslih osoba s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva koji se prethodno nisu liječili doksorubicinom. Sarkom mekog tkiva je jedna vrsta raka koji se počne razvijati u mekim tkivima, kao što su mišići, masno tkivo, hrskavica i krvne žile.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Lartruvo

Ne smijete primiti Lartruvo

- ako ste alergični na olaratumab ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Trebate obavijestiti svog liječnika:

- ako primete bilo kakvo liječenje za bolest srca ili bolest jetre

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se sljedeće odnosi na Vas (ili niste sigurni):

– Reakcija na infuziju

Tijekom liječenja lijekom Lartruvo mogu se javiti reakcije na infuziju. Takve reakcije mogu biti alergijske. Simptomi mogu uključivati bol u leđima, bol i/ili stezanje u prsnoj koži, zimicu, vrućicu, navale crvenila, otežano disanje i piskanje pri disanju. U teškim slučajevima možete imati vrlo nizak

krvni tlak, osjećaj da ćete se onesvijestiti i probleme s disanjem uzrokovane suženjem dišnih putova, što može biti opasno po život. Prije nego što primite Lartruvo, liječnik će Vam dati druge lijekove kako bi smanjio rizik od reakcija na infuziju. Liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas tijekom i nakon infuzije kako bi uočili moguće nuspojave. Ako imate tešku reakciju na infuziju, liječnik će možda preporučiti smanjenje doze lijeka Lartruvo ili posve prekinuti liječenje lijekom Lartruvo. Pogledajte dio 4. za više informacija o reakcijama na infuziju koje se mogu javiti tijekom ili nakon infuzije.

– Krvarenje

Lartruvo i doksorubicin mogu smanjiti broj krvnih pločica. Budući da trombociti pomažu u zgrušavanju krvi, nizak broj trombocita može povećati rizik od krvarenja. U slučaju značajnog krvarenja mogu se javiti simptomi poput izrazitog umora, slabosti, omaglice ili promjene boje stolice. Liječnik će provjeriti broj krvnih pločica prije liječenja lijekom Lartruvo.

– Smanjenje broja bijelih krvnih stanica

Lartruvo i doksorubicin mogu smanjiti broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutrofile). Bijele krvne stanice važne su za borbu protiv infekcija. Nizak broj bijelih krvnih stanica može povećati rizik od infekcije. Liječnik će provjeriti broj bijelih krvnih stanica prije liječenja lijekom Lartruvo.

Djeca i adolescenti

Lartruvo se ne smije davati bolesnicima mlađima od 18 godina jer nema podataka o tome kako lijek djeluje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lartruvo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Prije početka liječenja morate reći liječniku ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Izbjegavajte trudnoću tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Lartruvo jer ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj kontracepciji za Vas.

Nije poznato izlučuje li se olaratumab u majčino mlijeko i može li naškoditi dojenčetu. **Pitajte svog liječnika** smijete li dojiti tijekom ili nakon liječenja lijekom Lartruvo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato hoće li Lartruvo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima. Ako primijetite bilo koji simptom koji utječe na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, kao što je umor, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima sve dok se taj učinak ne povuče.

Lartruvo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 22 mg natrija u svakoj bočici od 19 ml odnosno 57 mg natrija u svakoj bočici od 50 ml. To treba uzeti u obzir ako ste na dijeti s ograničenim unosom natrija.

3. Kako ćete primiti Lartruvo

Terapiju lijekom Lartruvo nadzirat će liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Premedikacija

Prije nego što primite lijek Lartruvo, primit ćete lijekove koji će smanjiti rizik od pojave reakcije na infuziju.

Doza i primjena

Preporučena doza lijeka Lartruvo je 15 mg po kilogramu tjelesne težine, primijenjena 1. i 8. dana svakog 3-tjednog ciklusa. Lartruvo se daje u kombinaciji s lijekom koji se zove doksorubicin tijekom najviše 8 ciklusa, a nakon toga se primjenjuje samostalno. Broj infuzija koje ćete primiti ovisit će o tome koliko dobro i koliko dugo liječenje lijekom Lartruvo djeluje i koliko se dobro osjećate. O tome ćete razgovarati sa svojim liječnikom.

Ovaj se lijek primjenjuje infuzijom u venu kap po kap. Ukapavanje traje približno 60 minuta.

Detaljne upute za liječnika ili medicinsku sestru o tome kako pripremiti infuziju lijeka Lartruvo nalaze se na kraju ove upute (pogledajte odlomak 'Upute za rukovanje').

Prilagodba doze

Tijekom svake infuzije, liječnik ili medicinska sestra će Vas nadzirati kako bi uočili moguće nuspojave. Ako se tijekom liječenja pojave ozbiljne nuspojave, uključujući smanjenje broja bijelih krvnih stanica, liječnik će Vam možda dati nižu dozu ili odgoditi primjenu doze lijeka Lartruvo. Ako tijekom liječenja nastupi reakcija na infuziju, liječnik ili medicinska sestra možda će usporiti ili prekinuti infuziju lijeka Lartruvo.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će o tome razgovarati s Vama i objasniti Vam rizike i koristi liječenja.

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

Reakcije na infuziju

Lartruvo se povezuje s reakcijama na infuziju (pogledajte odlomak 'Upozorenja i mjere opreza' u dijelu 2.). **Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako se tijekom infuzije osjećate loše.** U nastavku slijedi popis nekih tipičnih simptoma povezanih s reakcijama na infuziju:

- osjećaj da ćete se onesvijestiti
- vrućica
- zimica
- navale crvenila
- nedostatak zraka

Mogu se javiti i drugi simptomi (pogledajte odlomak 'Upozorenja i mjere opreza' u dijelu 2.). Liječnik će možda razmotriti smanjenje brzine ili privremeni prekid infuzije lijeka Lartruvo kako bi zbrinuo te simptome.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- bol u mišićima, zglobovima ili kostima (mišićno-koštana bol)
- nizak broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutrofile i limfocite, što može povećati rizik od infekcije)
- bol ili ranice u ustima ili grlu (mukozitis)
- povraćanje
- proljev
- glavobolja
- reakcije na infuziju

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lartruvo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Bočica se ne smije zamrzavati ni tresti.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Otopina za infuziju: Lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja i pripreme. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne smije se čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C i najviše 8 dodatnih sati na sobnoj temperaturi (25°C). Otopina za infuziju ne smije se zamrzavati ni tresti. Nemojte primijeniti otopinu ako primijetite da sadrži čestice ili da je promijenila boju.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lartruvo sadrži

- Djelatna tvar je olaratumab. Jedan mililitar koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg olaratumaba.
Jedna bočica od 19 ml sadrži 190 mg olaratumaba.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg olaratumaba.
- Drugi sastojci su: manitol, glicin, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, natrijev klorid (*pogledajte odlomak 'Lartruvo sadrži natrij' u dijelu 2.*), polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako Lartruvo izgleda i sadržaj pakiranja

Lartruvo koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra do blago opalescentna te bezbojna do bljedožuta tekućina u staklenoj bočici s elastomernim čepom.

Dostupan je u pakiranjima od:

- 1 bočice volumena 19 ml
- 2 bočice volumena 19 ml
- 1 bočice volumena 50 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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-ΑΙΛΛΥ 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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{mjesec GGGG}>.

Ovom lijeku izdano je 'uvjetno odobrenje'. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

Upute za rukovanje
Lartruvo 10 mg/ml
koncentrat za otopinu za infuziju
olaratumab

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Pripremite otopinu za infuziju aseptičnom tehnikom kako biste osigurali sterilnost pripremljene otopine.

Svaka je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Pregledajte sadržaj bočica kako biste se uvjerali da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju. Koncentrat za otopinu za infuziju mora prije razrjeđivanja biti bistar do blago opalescentan te bezbojan do bljedožut. Ako se utvrdi prisutnost čestica ili promjena boje, bočica se mora baciti.

Bočice sadrže 190 mg ili 500 mg olaratumaba u obliku otopine koncentracije 10 mg/ml, izračunajte dozu i volumen olaratumaba potreban za pripremu otopine za infuziju. Kao sredstvo za razrjeđivanje smije se koristiti samo otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).

Primjena koristeći napunjene spremnike za intravensku infuziju

Na temelju izračunatog volumena olaratumaba, aseptičnom tehnikom izvadite odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) iz napunjenog spremnika za intravensku infuziju volumena 250 ml i zatim prenesite olaratumab u taj spremnik tako da konačan volumen u spremniku ponovno bude 250 ml. Nježno preokrenite spremnik da biste promiješali lijek. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Primjena koristeći prazne spremnike za intravensku infuziju

Aseptičnom tehnikom prebacite izračunati volumen olaratumaba u prazan spremnik za intravensku infuziju. Dodajte dovoljnu količinu otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) u spremnik kako biste dobili ukupan volumen od 250 ml. Nježno preokrenite spremnik da biste promiješali lijek. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Primijenite infuzijskom pumpom. Za infuziju se mora upotrijebiti zasebna infuzijska linija, koja se po završetku infuzije mora isprati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica. Ako primijetite čestice, bacite otopinu za infuziju.

Bacite sav neupotrijebljen olaratumab preostao u bočici jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Prilog IV.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta
odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za olaratumab, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Na temelju ocjene slučajeva anafilaktičke reakcije i anafilaktičkog šoka prijavljenih nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ove nuspojave trebaju se posebno navesti u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka, kao reakcije na infuziju. Učestalost anafilaktičkih reakcija/anafilaktičkog šoka već je izračunata u sklopu učestalosti reakcija na infuziju 3./4. stupnja, u tablici nuspojava u istom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka. Smatra se da trenutno odobreni tekst upute o lijeku na zadovoljavajući način upućuje na navedeni rizik.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za olaratumab, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) olaratumab nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Lijek koji više nije odobren