

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lartruvo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum 10 mg olaratumabot tartalmaz.

190 mg olaratumab 19 ml-es injekciós üvegenként.

500 mg olaratumab 50 ml-es injekciós üvegenként.

Az olaratumab egy humán IgG1 monoklonális antitest, amelyet rekombináns DNS technikával egér (NS0) sejteken állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

Egy 19 ml-es injekciós üveg körülbelül 22 mg (1 mmol) nátriumot tartalmaz.

Egy 50 ml-es injekciós üveg körülbelül 57 mg (2,5 mmol) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum tiszta - kissé opaleszkáló és színtelen - halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lartruvo doxorubicinnel kombinációban olyan, előrehaladott lágyrész sarcomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak kuratív sebészi vagy sugárkezelésre, és korábban nem részesültek doxorubicin-kezelésben (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az olaratumab-kezelést az onkológiában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie. A betegeknél az infúzió alatt monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciók (infusion-related reaction, IRR) okozta panaszokat és tüneteket, és az újraélesztéshez szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Az olaratumab ajánlott dózisa 15 mg/kg intravénás infúzióban, a betegség progressziójáig vagy a nem elfogadható toxicitásig adott minden 3 hetes ciklus 1. és 8. napján. A Lartruvo-t doxorubicinnel kombinációban kell adni legfeljebb 8 kezelési cikluson át, majd azoknál a betegeknél, akiknél a

betegség nem progrediált, a kezelést Lartruvo-monoterápiával kell folytatni. A doxorubicint minden kezelési ciklus 1. napján, a Lartruvo infúziót követően kell adni.

Premedikáció

Az első ciklus 1. és 8. napján minden betegnek premedikációként H1-antagonistát (pl. difenhidramin) és dexametazont (vagy ekvivalens gyógyszereket) kell adni, intravénásan, 30-60 perccel az olaratumab adagok előtt. A további ciklusok során premedikációként H1-antagonistát (pl. difenhidramin) kell adni intravénásan, 30-60 perccel minden olaratumab dózis előtt.

Azoknál a betegeknél, akiknél 1. vagy 2. fokú IRR jelentkezik, az infúzió adását meg kell szakítani, és szükség szerint paracetamolt, H1-antagonistát és dexametazont (vagy ekvivalens gyógyszereket) kell adni. Minden további infúzió során premedikációként a következőket (vagy ekvivalens gyógyszereket) kell adni: difenhidramin-hidroklorid (intravénásan), paracetamol és dexametazon.

Abban az esetben, ha H1-antagonista intravénás adása nem lehetséges, ekvivalens alternatív premedikációt kell adni (pl. orális difenhidramin-hidroklorid legalább 90 perccel az infúzió adása előtt).

Az olaratumab adagolásának módosítása

A doxorubicin adagolásának módosításával kapcsolatos ajánlásokat lásd a doxorubicin aktuális alkalmazási előírásában.

Infúzióval összefüggő reakciók (IRR)

Az olaratumab infúzióval összefüggő reakciók kezelésére vonatkozó javaslatok az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat Az infúzióval összefüggő reakciók (IRR) kezelésére vonatkozó javaslatok

A toxicitás foka^a	Kezelési javaslatok (bármilyen előfordulás esetén)
1-2. fok	• Az infúziót le kell állítani. • Szükség szerint paracetamolt, H1-antagonistát és dexametazont kell adni (lásd a premedikációra vonatkozó részt). • Ha a reakció megszűnt, az infúziós kezelés 50%-ra csökkentett sebességgel újraindítható.^b • Ellenőrizni kell, hogy nem romlik-e a beteg állapota. • A további infúziós kezelések tekintetében lásd a premedikációról szóló részt.
3-4. fok	• Azonnal és véglegesen abba kell hagyni az olaratumab-kezelést (lásd 4.4 pont).

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03 szerinti besorolás.

^b Ha az infúzió sebességét az 1. vagy 2. fokú infúzióval összefüggő reakció miatt csökkentették, a további infúziók során is javasolt ezt a csökkentett sebességet alkalmazni. Az infúzió beadásának időtartama nem haladhatja meg a 2 órát.

Egyéb nem hematológiai toxicitások

Az olaratumabnak tulajdonított súlyos, 3. fokú vagy annál súlyosabb, nem hematológiai toxicitás esetén az olaratumab adagolását fel kell függeszteni, amíg a toxicitás 1. vagy annál kisebb fokúra nem csökken, vagy vissza nem áll a kezelést megelőző kiindulási szintjére. A további infúziók során a dózist súlyos, 3. fokú toxicitás esetén 12 mg/kg-ra, 4. fokú toxicitás esetén 10 mg/kg-ra kell csökkenteni. Amennyiben a dózis csökkentése ellenére a 3. fokú toxicitás visszatér, a dózist tovább kell csökkenteni 10 mg/kg-ra. 4. fokú toxicitás visszatérése esetén az olaratumab-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Neutropenia

Ha neutropeniás láz/infekció vagy 1 hétnél tovább tartó 4. fokú neutropenia jelentkezik, az olaratumab adását átmenetileg fel kell függeszteni, amíg az abszolút neutrophilszám eléri vagy meghaladja az 1000/μl értéket, és ezt követően az olaratumab dózisát 12 mg/kg-os csökkentett dózissal kell újraindítani. Amennyiben a dóziscsökkentés ellenére újból neutropeniás láz/infekció vagy 1 hétnél tovább tartó 4. fokú neutropenia lép fel, a dózist tovább kell csökkenteni 10 mg/kg-ra.

Speciális betegcsoportok

Idősek (> 65 év)

A nagyon idős (>75 év) betegekre vonatkozó adatok mennyisége nagyon korlátozott (lásd 4.8 és 5.1 pontok).

Egyéb dóziscsökkentésre, mint ami minden betegcsoportnál alkalmazandó, nincs szükség.

Vesekárosodás

Formális vizsgálatot nem végeztek az olaratumabban szenvedő betegeknél. A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy nem szükséges a dózis módosítása enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén. Nem állnak rendelkezésre az olaratumab súlyos vesekárosodásban (számított kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél történő adására vonatkozó adatok (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Formális vizsgálatot nem végeztek az olaratumabban szenvedő betegeknél. A populációs farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy nem szükséges a dózis módosítása enyhe májkárosodás esetén. Nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre az olaratumab közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő adására vonatkozó adatok. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az olaratumab biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval történt hígítást követően az olaratumabot intravénás infúzióban kell beadni, körülbelül 60 perc alatt. Nagyobb térfogatú infúzió beadásához, amire nagyobb dózisokat igénylő betegek esetében lehet szükség, az infúzió beadásának időtartama növelhető úgy, hogy a maximális infúziós sebesség a 25 mg/percet ne lépje túl.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infúzióval összefüggő reakciók

Az olaratumabban végzett klinikai vizsgálatokban infúzióval összefüggő reakciók (IRR), köztük anaphylaxiás reakciók előfordulását jelentették. Ezeknek a reakcióknak a többsége az első olaratumab infúzió alatt vagy azt követően jelentkezett. Az IRR tünetei között a következők fordultak elő: hőhullám, légszomj, bronchospasmus vagy láz/hidegrázás, illetve néhány esetben súlyos hypotensio, anaphylaxiás shock vagy halálos kimenetelű szívmegállás formájában jelentkezett. Súlyos infúzióval összefüggő reakciók, mint pl. az anaphylaxiás reakciók, premedikáció alkalmazása ellenére is jelentkezhetnek. A betegeknél az infúzió alatt monitorozni kell az IRR okozta panaszokat és tüneteket, miközben az újraélesztéshez szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. A kezelésre és a

dózismódosításra vonatkozó utasításokat azokra a betegekre vonatkozóan, akiknél 1. vagy 2. fokú IRR-t észleltek az infúzió alatt, lásd a 4.2 pontban. Azoknál a betegeknek, akiknél korábban 1. vagy 2. fokú IRR-t észleltek, premedikációként difenhidramin-hidroklorid (intravénásan), paracetamol és dexametazon ajánlott. Az olaratumab alkalmazását azonnal és végleg le kell állítani azoknál a betegeknek, akiknél 3. vagy 4. fokú IRR-t észlelnek (lásd 4.2 és 4.8 pontok).

Neutropenia

Az olaratumabbal és doxorubicinnel kezelt betegeknek fennáll a neutropenia kockázata (lásd 4.8 pont). A neutrophilszámot minden ciklus 1. és 8. napján, az olaratumab adását megelőzően ellenőrizni kell. Az olaratumabbal és doxorubicinnel folytatott terápia során a neutrophilszámot monitorozni kell, és a helyi előírásoknak megfelelően szupportív kezelést, pl. antibiotikumokat vagy G-CSF-et kell alkalmazni. A neutropeniával kapcsolatos dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

Vérzéses események

Az olaratumabbal és doxorubicinnel kezelt betegeknek fennáll a vérzéses események kockázata (lásd 4.8 pont). A vérlemezkeszámot minden ciklus 1. és 8. napján, az olaratumab adását megelőzően ellenőrizni kell. Azoknál a betegeknek, akiknél vérzésre hajlamosító állapotok, pl. antikoagulánsok alkalmazása állnak fenn, az alvadási paramétereket monitorozni kell. Liposzomális doxorubicinnel kombinációban alkalmazott olaratumabbal végzett klinikai vizsgálatban egy esetben fordult elő halálos kimenetelű intracranialis vérzés egy olyan betegnél, aki a kezelés ideje alatt elesett.

Antraciklinnel előzetesen kezelt betegek

Az antraciklinek, így a doxorubicin kumulatív dózisának növekedésével együtt nő a cardialis toxicitás kockázata. Nem állnak rendelkezésre adatok az antraciklinnel előzetesen kezelt betegek olaratumab és doxorubicin kombinációjával történő kezelésére vonatkozóan, beleértve a doxorubicinnel előzetesen kezelt betegeket is (lásd 4.1 pont).

Csökkentett nátriumtartalmú étrend

A készítmény 19 ml-es injekciós üvegenként 22 mg nátriumot, illetve 50 ml-es injekciós üvegenként 57 mg nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

Cardialis toxicitás

A doxorubicin kardiotoxicitást okozhat. A kumulatív dózis növekedésével nő a toxicitás kockázata, és nagyobb azoknál a betegeknek, akiknek az anamnézisében cardiomyopathia, mediastinalis irradiáció, vagy fennálló szívbetegség szerepel. A doxorubicinnel kapcsolatos kardiotoxicitás minimalizálása érdekében mérlegelni és tervezni kell a megfelelő kardioprotektív intézkedéseket (LVEF mérése pl. ECHO- vagy MUGA-vizsgálattal, EKG monitorozás és/vagy kardioprotektív szerek alkalmazása) minden betegnél a kezelés megkezdését megelőzően, illetve annak időtartama alatt.

A kardiológiai monitorozásra vonatkozó ajánlást lásd a doxorubicin alkalmazási előírásában.

A II. fázisú klinikai vizsgálatban mindkét kezelési csoportban minden beteg, aki 5 vagy annál több doxorubicin kezelési ciklusban részesült, minden egyes doxorubicin dózis előtt az 5. ciklustól kezdve dexrazoxánt kapott, hogy a doxorubicinnel kapcsolatos kardiotoxicitás kockázatát minimalizálják (lásd 4.8 és 5.1 pontok).

Májkárosodás

Mivel a doxorubicin gyorsan metabolizálódik, és főként az epeutakon keresztül eliminálódik, a doxorubicin toxicitása fokozott a májkárosodásban szenvedő betegeknek. A májfunkciók megfelelő monitorozása, illetve károsodott májműködésű betegek esetében a doxorubicin adagolásának módosítása tekintetében lásd a doxorubicin alkalmazási előírását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az olaratumab egy humán monoklonális antitest. Egy célzott gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat során a betegeknek farmakokinetikai interakciót nem figyeltek meg az olaratumab és doxorubicin között.

Az olaratumabbal és egyéb, a tumoros betegeknél (beleértve a lágyszöveti carcinomában szenvedőket is) gyakran alkalmazott gyógyszerekkel (pl. antiemetikumok, analgetikumok, diarrhoea elleni gyógyszerek, orális fogamzásgátlók, stb.) más, formális gyógyszerköölcsönhatás-vizsgálatot nem végeztek.

Mivel a monoklonális antitesteket a citokróom P450 (CYP) enzimek vagy más gyógyszer-lebontó enzimek nem metabolizálják, ezeknek az enzimeknek az együttesen adott gyógyszerekkel történő gátlása vagy indukciója feltehetően nincsen hatással az olaratumab farmakokinetikájára. Ugyanúgy nem várható, hogy az olaratumab hatással lenne az együttesen alkalmazott gyógyszerek farmakokinetikájára.

A kemoterápiás szerek, közülük a doxorubicin miatt károsodott immunrendszerű betegeknél élő vagy élő, attenuált vakcina alkalmazása súlyos vagy halálos kimenetelű fertőzésekhez vezethet. Az olaratumab és doxorubicin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél az élő vakcinával történő immunizálás kerülendő.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők /fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes korban levő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést az olaratumab-kezelés alatt, és tájékoztatni kell őket a terhességre és a magzatra vonatkozó potenciális veszélyről. A fogamzóképes korban levő nőknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert a kezelés alatt és az olaratumab utolsó dózisa után még legalább 3 hónapig.

Terhesség

A terhes nőknél végzett olaratumab-kezelésre vonatkozóan nincs vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Egy egér PDGFR- α -ellenes antitesttel végzett, a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálat fejlődési rendellenességeket és csontvázrendszeri elváltozásokat mutatott ki (lásd 5.3 pont).

A hatásmechanizmus alapján (lásd 5.1 pont) az olaratumab potenciálisan magzati károsodást okozhat. Az olaratumab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes korban levő nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a potenciális előnyök felülmúlják a potenciális magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az olaratumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe, ezért a szoptatás nem javasolt az olaratumab-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 3 hónapig.

Termékenység

Nincsenek az olaratumab humán fertilitásra kifejtett hatására vonatkozó adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az olaratumab kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A fáradtság gyakori előfordulása miatt a betegeket óvatosságra kell inteni, ha gépjárművet vezetnek vagy gépet kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Olaratumabbal kezelt betegek a II. fázisú vizsgálatban

Az olaratumab plusz doxorubicin karon megfigyelt legsúlyosabb (3. fokú vagy súlyosabb) gyógyszer-mellékhatások (adverse drug reaction, ADR) a neutropenia (54,7%) és a musculoskeletális fájdalom (7,8%) voltak.

A leggyakrabban előforduló mellékhatások a hányinger, musculoskeletalis fájdalom, neutropenia és mucositis voltak.

A kezelés végleges leállítását szükségessé tevő leggyakoribb mellékhatások 3 betegnél (4,7%) jelentkeztek, amelyek közül a leggyakoribb az infúzióval összefüggő reakciók (3,1%) és a mucositis (1,6%) voltak.

A doxorubicinnel kapcsolatosan jelentett ismert toxicitásokat, köztük a fáradtságot, anaemiát, thrombocytopeniát és alopeciát megfigyelték az olaratumab és doxorubicin kombináció esetén is. A doxorubicin-kezeléssel kapcsolatos összes mellékhatás teljes körű leírását lásd a doxorubicin alkalmazási előírásában.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A II. fázisú vizsgálat során a doxorubicinnel kombinációban alkalmazott olaratumab-kezelésben részesülő, lágyrész sarcomában szenvedő betegeknél jelentett gyógyszer-mellékhatások a MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás, a gyakoriság és a súlyosság alapján kerülnek felsorolásra lent a 2. táblázatban. A gyakoriság osztályozása a következő megállapodás szerint történt:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Mellékhatások olaratumabbal plusz doxorubicinnel kezelt, lágyrész sarcomában szenvedő betegeknél az Ib/II. fázisú vizsgálat II. fázisa során

Szervrendszer	Mellékhatás ^a	Teljes gyakoriság	3/4. fokú súlyosság gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Lymphopenia	Nagyon gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem jelentettek
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	Gyakori
	Mucositis	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori	Nem jelentettek
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^b	Nagyon gyakori	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Infúzióval összefüggő reakciók ^c	Nagyon gyakori	Gyakori

^a Lásd NCI CTCAE kritériumok (4.03 verzió) az egyes toxicitási fokozatokra vonatkozóan.

^b A musculoskeletalis fájdalomba a következők tartoznak: arthralgia, hátfájás, csontfájdalom, deréktáji fájdalom, ágyéki fájdalom, musculoskeletalis mellkasi fájdalom, musculoskeletalis fájdalom, izomfájdalom, izomgörcs, nyakfájdalom és végtagfájdalom.

^c Az infúzióval összefüggő reakciók közé a következők tartoznak: anaphylaxiás reakciók/anaphylaxiás shock.

Egyes mellékhatások leírása

Infúzióval összefüggő reakciók (IRR)

Az infúzióval összefüggő reakciók előfordulását a betegek 12,5%-nál jelentették, és főként hidegrázás, láz vagy dyspnoe formájában jelentkeztek. Súlyos IRR-t a betegek 3,1%-nál jelentettek, köztük egy halálos kimenetelű esetet is (lásd 4.4 pont), és főként légszomj, eszméletvesztés és hypotensio formájában jelentkezett. Minden súlyos IRR az olaratumab első alkalmazása alatt vagy közvetlenül azt követően fordult elő.

Neutropenia

A II. fázisú vizsgálat során a neutropenia incidenciája 59,4% (minden súlyossági fok), illetve 54,7% (3. súlyossági fok) volt az olaratumab plusz doxorubicin karon, és 38,5% (minden súlyossági fok), illetve 33,8% (3. súlyossági fok) az önmagában alkalmazott doxorubicin karon. A lázas neutropenia aránya 12,5% volt olaratumab plusz doxorubicin karon, és 13,8% az önmagában alkalmazott doxorubicin karon. Az adagolás módosítása tekintetében lásd a 4.2 pontot.

Musculoskeletalis fájdalom

A II. fázisú vizsgálat során a musculoskeletalis fájdalom incidenciája 64,1% (minden súlyossági fok), illetve 7,8% (3. súlyossági fok) volt az olaratumab plusz doxorubicin karon, és 24,6% (minden súlyossági fok), illetve 1,5% (3. súlyossági fok) az önmagában alkalmazott doxorubicin karon. A betegek többségénél a fájdalom a beteg tumoros alapbetegségével vagy metasztázisaival, illetve korábban meglevő vagy egyidejűleg fennálló betegségével állt összefüggésben. Ezeknek az eseményeknek a többsége az első 4 ciklus alatt fordult elő. A fájdalom néhány naptól kezdve akár 200 napig is tarthat. Néhány beteg esetében a fájdalom visszatért. A fájdalom az idő múlásával vagy visszatérése esetén nem súlyosbodott.

Cardialis toxicitás

A vizsgálat során a két kezelési kar között nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a doxorubicinnel összefüggő kardiotoxicitásban. A szívritmuszavarok gyakorisága hasonló volt mindkét kar esetén (15,6% a vizsgálati karon és 15,4% a kontroll karon). A kezelést szükségessé tevő szív működési zavarok gyakorisága a két kezelési kar között összehasonlítható volt (7,8% a vizsgálati karon és 6,2% a kontroll karon).

Vérzéses események

A II. fázisú vizsgálat során a bármelyik vizsgálati gyógyszerrel összefüggésbe hozott vérzéses események előfordulásának gyakorisága mindkét karon 3,1% volt. Ezen események mindegyike 1/2. súlyossági fokú volt, és több tényezőn alapult. Az olaratumab klinikai fejlesztési programja során három 3. fokú vagy annál súlyosabb eseményt, köztük egy halálos kimenetelűt jelentettek (lásd 4.4 pont).

Toxicitás időseknél

Nagyobb gyakorisággal fordultak elő 3. fokú vagy annál súlyosabb, illetve a kezelés leállításához vezető mellékhatások, illetve magasabb arányban lépett fel hematológiai toxicitás az időseknél a teljes vizsgálati populációhoz viszonyítva (lásd 4.2 pont). A kezelés leállításának gyakorisága összehasonlítható volt a kezelési karok között minden korcsoportban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincs a Lartruvo túladagolására vonatkozó tapasztalat a humán klinikai vizsgálatokban. A Lartruvo-t egy I. fázisú vizsgálatban legfeljebb 20 mg/kg dózsig adták a 21 napos kezelési ciklus 1. és 8. napján a maximális tolerálható dózis elérése nélkül. Túladagolás esetén szupportív kezelést kell alkalmazni. A Lartruvo-túladagolásnak nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC kód: L01XC27

Hatásmechanizmus

Az olaratumab a daganatos és stroma sejteken expresszáldó, thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor- α (platelet derived growth factor receptor- α , PDGFR- α) antagonistája. Az olaratumab egy célzott, rekombináns, teljesen humán immunglobulin G1-es alosztályú (IgG1) monoklonális antitest, ami specifikusan kötődik a PDGFR- α -hoz, blokkolja a PDGF AA, -BB, és -CC kötődést és a receptor aktivációt. Ennek eredményeképpen *in vitro* az olaratumab gátolja a PDGFR- α úton történő jelátvitelt a daganatos és stroma sejtekben. Ezenkívül kimutatták, hogy *in vivo* az olaratumab megszakítja a PDGFR- α jelátviteli utat a daganatsejtekben, és gátolja a tumor növekedését.

Immunogenitás

Mint minden terápiás célú fehérje esetében, az olaratumab potenciálisan immunogén lehet.

Általánosságban, mind a kezelés miatt kialakuló gyógyszerellenes antitestek, mind a neutralizáló antitestek alacsony incidenciáját mutatták ki a klinikai vizsgálati mintákban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az olaratumab hatásosságát és biztonságosságát egy Ib/II. fázisú, multicentrikus klinikai vizsgálatban vizsgálták olyan, korábban antraciklinnel nem kezelt betegeknél, akik szövettanilag vagy citológiaiilag megerősített, előrehaladott lágyrész sarcomában szenvedtek, amely nem volt alkalmas kuratív sebészeti vagy sugárkezelésre. A gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST) vagy Kaposi-sarcomában szenvedő betegeket nem vonták be a vizsgálatba. A vizsgálat II. fázisú szakasza randomizált és nyílt volt, amelyben az olaratumab plusz doxorubicin- és az önmagában adott doxorubicin-kezelést hasonlították össze. Összesen 133 beteget randomizáltak, akik közül 129 kapott legalább egy adag vizsgálati kezelést (64 az olaratumab plusz doxorubicin karon és 65 a doxorubicin karon). A bevonási kritériumok a betegeknél a szövettanilag vagy citológiaiilag megerősített, előrehaladott lágyrész sarcoma, és az ECOG 0-2 performance státusz voltak. A randomizálást a PDGFR- α -expresszió (pozitív versus negatív), a korábbi kezelési vonalak száma (0 versus 1 vagy több vonal), a szövettani daganattípus (leiomyosarcoma, synovialis sarcoma és egyéb) és az ECOG performance státusz (0 vagy 1 versus 2) szerint stratifikálták.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták a 21 napos kezelési ciklusok 1. és 8. napján adott olaratumab (15 mg/kg) plusz a kezelési ciklusok 1. napján adott doxorubicin (75 mg/m²) csoportba, illetve a 21 napos ciklusok 1. napján önmagában adott doxorubicin (75 mg/m²) csoportba. Mindkét kezelést legfeljebb 8 cikluson át adták. Az olaratumabot és a doxorubicint intravénás infúzióban adták. Az 5-8. ciklusok során mindkét karon dexrazoxánt (a doxorubicin dózisához viszonyítva 10:1 arányú dózisban) lehetett adni a kezelési ciklusok 1. napján, a vizsgáló döntése alapján, hogy csökkentsék a doxorubicin potenciális kardiotoxicitását. A több mint 4 ciklus doxorubicinnel kezelt betegek mindegyike kapott dexrazoxánt. Az olaratumab plusz doxorubicin karon lévő betegek folytathatták az olaratumab-monoterápiát a betegség progressziójáig, az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, vagy amíg bármely más okból a kezelést meg nem kellett szakítani.

A demográfiai és kiindulási paraméterek a klinikai vizsgálat II. fázisú szakaszában a két kezelési kar között nagymértékben hasonlóak voltak. Az életkor medián értéke 58 év volt, 42 beteg volt ≥ 65 éves. A betegek 86,4%-a volt fehér bőrű. A vizsgálatba bekerült betegeknek több mint 25 féle lágyrész sarcoma altípusa volt, leggyakoribbak a leiomyosarcoma (38,4%), differenciálatlan pleiomorf sarcoma (18,1%) és a liposarcoma (17,3%) voltak. Az egyéb altípusok ritkán fordultak elő. A betegek 0-4 korábbi kezelési vonalban részesültek az előrehaladott betegség miatt, de nem kaptak korábban antraciklin-kezelést. A vizsgálat utáni (post-study) szisztémás kezelésben részesülő betegek száma a két kezelési karon hasonló volt. A vizsgálat után az olaratumab plusz doxorubicin karon 10 beteg, a doxorubicin karon 5 beteg kizárólag sugárkezelést kapott. A vizsgálat után az olaratumab plusz doxorubicin karon 3 beteg, a doxorubicin karon 1 beteg kizárólag sebészeti kezelésben részesült. Sebészeti és sugárkezelésben egyaránt az olaratumab plusz doxorubicin karon 2 beteg részesült, míg a doxorubicin karon egy sem.

A doxorubicin kumulatív dózisének medián értéke $487,6 \text{ mg/m}^2$ volt az olaratumab plusz doxorubicin karon és $299,6 \text{ mg/m}^2$ az önmagában adott doxorubicin karon. Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt a vizsgáló értékelése alapján. A kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival, OS) és az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt (lásd 3. táblázat). A vizsgálatban teljesült az elsődleges végpont (PFS). A PFS egy post-hoc, vakosított, független elemzés szerint 8,2 hónap vs. 4,4 hónap volt; HR = 0,670; $p = 0,1208$. Az OS statisztikailag szignifikáns javulását észlelték az olaratumab plusz doxorubicin karon az önmagában adott doxorubicin-kezeléssel összehasonlítva a teljes populációban. A fő elemzést az alábbi két alcsoportban végezték, leiomyosarcoma (LMS) és nem-LMS (egyéb). Az OS alcsoport-elemzést a 2. ábra mutatja. A különbség az objektív válaszarány tekintetében [teljes remisszió (complete response, CR) + parciális remisszió (partial response, PR)] a vizsgálói értékelés alapján nem volt statisztikailag szignifikáns (18,2% vs. 11,9% volt az olaratumab plusz doxorubicinre randomizált betegeknel, illetve a doxorubicinre randomizált betegeknel).

A hatásossági eredményeket a 3. táblázat, illetve az 1. és 2. ábra mutatja.

3. táblázat A túlélési adatok összefoglalása – ITT (kezelni szándékozott) populáció

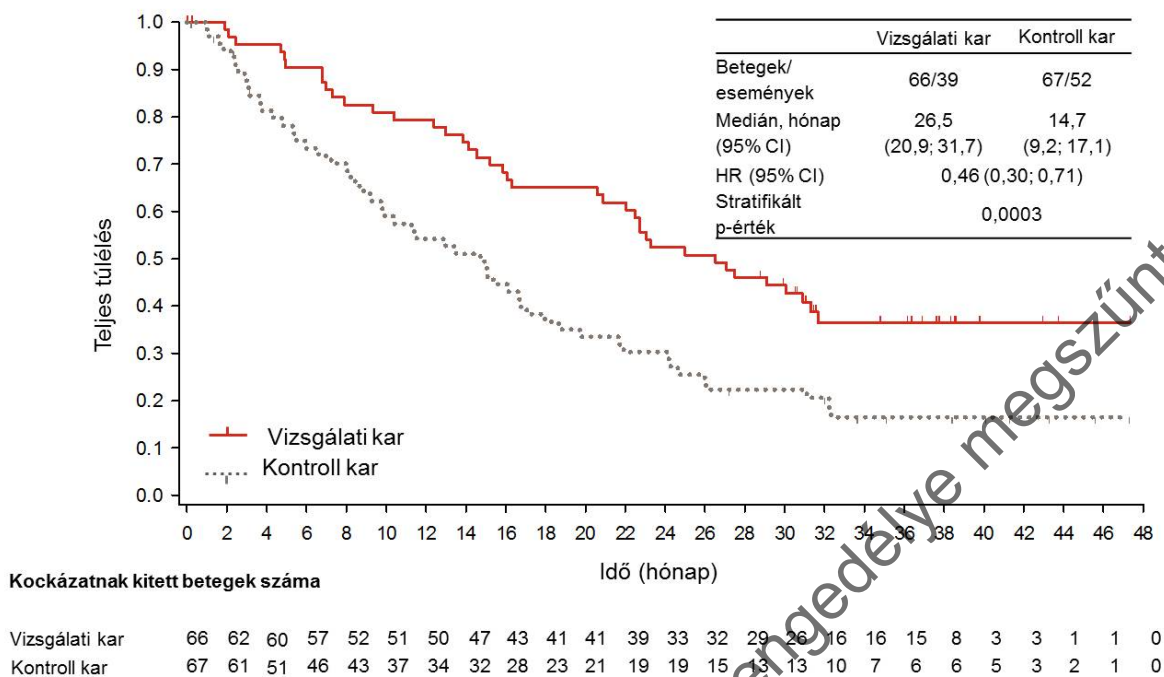
	Lartruvo plusz doxorubicin (n = 66)	Doxorubicin önmagában (n = 67)
Progressziómentes túlélés, hónapok*		
medián (95% CI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
relatív hazard (95% CI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-érték	0,0615**	
Teljes túlélés, hónapok		
medián (95% CI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
relatív hazard (95% CI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-érték	0,0003	

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum

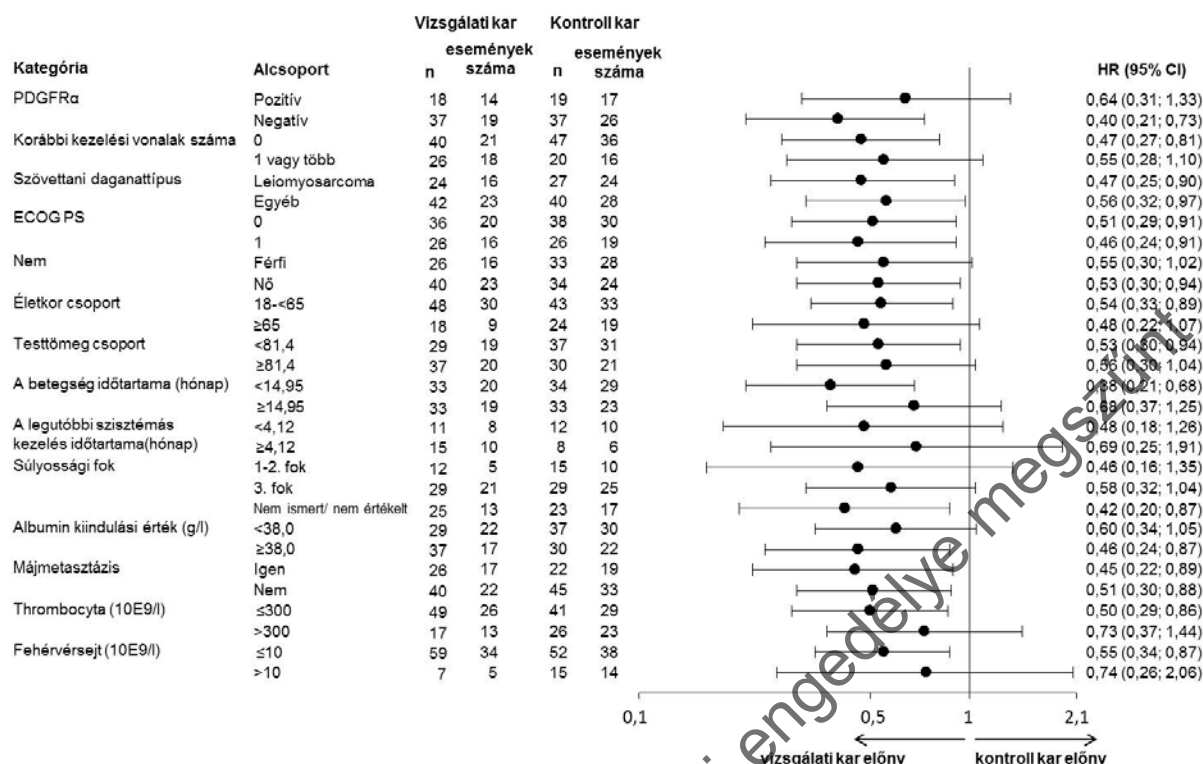
* A vizsgáló értékelése szerint.

**Elérte a II. fázis protokollja által meghatározott 0,19-es szignifikancia szintet.

1. ábra A teljes túlélés Kaplan-Meier görbéinek összehasonlítása a Lartruvo plusz doxorubicin, illetve az önmagában adott doxorubicin esetében



2. ábra A teljes túlélés alcsoport-analízis „forest plot” ábrája (ITT populáció)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az olaratumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően lágyszarcomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az olaratumab kizárólag intravénás infúzióban adható.

Eloszlás

Az olaratumab populációs farmakokinetikai modell alapú átlagos (CV%) eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban (Vss) 7,7 l (16%) volt.

Elimináció

Az olaratumab populációs farmakokinetikai modell alapú átlagos (CV%) clearance-e 0,56 l/nap (33%) volt. Ez körülbelül 11 napos átlagos terminális felezési időnek felel meg.

Speciális betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor, nem és rassz nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben az olaratumab farmakokinetikáját. A clearance és az eloszlási térfogat a testtömeggel egyenes arányban változott.

Vesekárosodás

Nem végeztek formális, a vesekárosodás olaratumab farmakokinetikájára kifejtett hatásait elemző vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az olaratumab clearance-ében az enyhe (számított kreatinin-clearance [CLcr] 60-89 ml/perc, n = 43), vagy a közepesen súlyos (CLcr 30-59 ml/perc, n = 15) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a normál veseműködésűekkel (CLcr $\geq$ 90 ml/perc, n = 85) összehasonlítva. Nem állnak rendelkezésre súlyos vesekárosodásban (CLcr 15-29 ml/perc) szenvedő betegekre vonatkozó adatok.

Májkárosodás

Nem végeztek formális, a májkárosodás olaratumab farmakokinetikájára kifejtett hatásait elemző vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az olaratumab clearance-ében az enyhe (összbilirubin a normálérték felső határa (ULN) alatt és AST > ULN, vagy az összbilirubin $> 1,0-1,5 \times$ ULN és bármilyen AST-szint; n = 16), vagy a közepesen súlyos (összbilirubin $> 1,5-3,0 \times$ ULN, n = 1) májkárosodásban szenvedő betegeknél a normál májműködésűekkel (összbilirubin és AST $\leq$ ULN, n = 126) összehasonlítva. Nem állnak rendelkezésre súlyos májkárosodásban (összbilirubin $> 3 \times$ ULN és bármilyen AST-szint) szenvedő betegekre vonatkozó adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A majmokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az olaratumab karcinogenitási, genotoxicitási vagy fertilitás-károsodást okozó potenciáljára vonatkozó állatkísérleteket nem végeztek. Egér PDGFR- α -ellenes helyettesítő antitest adása vemhes egereknek 50 és 150 mg/kg dózisban az organogenezis idején fejlődési rendellenességek (kóros szemhéjfejlődés) és csontvázrendszeri elváltozások (frontális/parietális járulékos csontosodási helyek) kialakulását okozta. Egereknél helyettesítő antitest alkalmazása mellett a magzati hatások már a maximális javasolt humán 15 mg/kg-os olaratumab dózisánál kisebb AUC expozíció esetén is előfordultak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
glicin (E640)
nátrium-klorid
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
L-hisztidin
poliszorbát 20 (E432)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem adható együtt vagy nem keverhető dextrózt tartalmazó oldatokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Hígítást követően

A készítmény tartósítószer-mentes. Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, az adagolásra kész oldatot hűtőszekrényben kell tárolni, 2°C - 8°C között legfeljebb 24 órán át, majd legfeljebb további 8 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), feltéve hogy a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt. A tárolási idő magában foglalja az infúzió beadásának időtartamát is.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C között) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

19 ml oldat klórbutil elastomer dugóval, alumínium fémmzárral és polipropilén kupakkal lezárt (I-es típusú) injekciós üvegben.

50 ml oldat klórbutil elastomer dugóval, alumínium fémmzárral és polipropilén kupakkal lezárt (I-es típusú) injekciós üvegben.

1 db 19 ml-es injekciós üveg kiszerelésenként.

2 db 19 ml-es injekciós üveg kiszerelésenként.

1 db 50 ml-es injekciós üveg kiszerelésenként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A kész oldat sterilizálásának biztosítása érdekében az infúziós oldatot aszeptikus technikával kell elkészíteni.

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Ne rázza fel az injekciós üveget! Alkalmazás előtt az injekciós üveg tartalmát meg kell vizsgálni, hogy részecskétől és elszíneződéstől mentes-e (a koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménynek tisztának - kissé opaleszkálónak és színtelennek - halványsárgának, látható részecskétől mentesnek kell lennie). Ha részecskék vagy az oldat elszíneződése észlelhető, az injekciós üveget ki kell dobni. Ki kell számolni az infúziós oldat elkészítéséhez szükséges oldatumab adagját és térfogatát. Az injekciós üvegek 190 mg vagy 500 mg oldatumabot tartalmaznak, 10 mg/ml oldat formájában. Kizárólag 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció használható a hígításhoz.

Előretöltött intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

Ki kell számolni az oldatumab számított térfogatának megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az előretöltött 250 ml-es intravénás tartályból. A számított mennyiségű oldatumabot aszeptikus technikával az intravénás tartályba kell fecskendezni. A tartályban a végső térfogatnak 250 ml-nek kell lennie. A tartályt óvatosan meg kell fordítani, hogy az oldat összekeveredjen. Az infúziós oldatot NEM SZABAD FAGYASZTANI VAGY FELRÁZNI!

Üres intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

A számított térfogatú oldatumabot aszeptikus technikával az üres intravénás infúziós tartályba kell fecskendezni. Megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell fecskendezni a tartályba, hogy az össztérfogat 250 ml legyen. A tartályt óvatosan meg kell fordítani, hogy az oldat összekeveredjen. Az infúziós oldatot NEM SZABAD FAGYASZTANI VAGY FELRÁZNI!

Infúziós pumpával kell beadni. Különálló infúziós szerelékert kell alkalmazni, és az infúzió beadásának végén a szerelékert 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

Az olaratumab bármely, az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részét meg kell semmisíteni, mivel a gyógyszer nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószeret.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1143/001-003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. november 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS
KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Nem értelmezhető.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az előrehaladott lágyrész sarcomában szenvedő betegek kezelésében alkalmazott olaratumab hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a doxorubicin plusz olaratumabot a doxorubicinnel előrehaladott vagy metasztatikus lágyrész sarcomában szenvedő betegeknél összehasonlító, III. fázisú JGDJ vizsgálat klinikai vizsgálati jelentését (beleértve a feltáró biomarker adatokat is).	2020. január 31.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 50 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lartruvo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
olaratumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml koncentrátum 10 mg olaratumabot tartalmaz.
500 mg olaratumab 50 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, glicin, nátrium-klorid, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

500 mg/50 ml
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYSZÁMA(I)

EU/1/16/1143/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 19 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lartruvo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
olaratumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml koncentrátum 10 mg olaratumabot tartalmaz.
190 mg olaratumab 19 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, glicin, nátrium-klorid, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

190 mg/19 ml
1 db injekciós üveg
2 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Hígítást követően intravenás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYSZÁMA(I)

EU/1/16/1143/002 – 1 db 19 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1143/003 – 2 db 19 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 50 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lartruvo 10 mg/ml steril koncentrátum
olaratumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml koncentrátum 10 mg olaratumabot tartalmaz.
500 mg olaratumab 50 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, glicin, nátrium-klorid, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

500 mg/50 ml
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően iv. alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYSZÁMA(I)

EU/1/16/1143/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE – 19 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lartruvo 10 mg/ml steril koncentrátum
olaratumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml koncentrátum 10 mg olaratumabot tartalmaz.
190 mg olaratumab 19 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, glicin, nátrium-klorid, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

190 mg/19 ml
1 db injekciós üveg
2 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően iv. alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYSZÁMA(I)

EU/1/16/1143/002 – 1 db 19 ml-es injekciós üveg
EU/1/16/1143/003 – 2 db 19 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lartruvo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz olaratumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lartruvo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lartruvo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Lartruvo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lartruvo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lartruvo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lartruvo hatóanyaga az olaratumab, amely a monoklonális ellenanyagoknak (antitesteknek) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Az olaratumab felismeri az úgynevezett vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor- α (PDGFR- α) nevű fehérjét, és specifikusan kapcsolódik hozzá. A PDGFR- α nagy számban van jelen egyes tumoros sejteken, ahol növekedésre és osztódásra serkenti a daganatos sejteket. Amikor az olaratumab kapcsolódik a PDGFR- α -hoz, megelőzheti a daganatsejtek növekedését és túlélését.

A Lartruvo-t egy másik daganatellenes gyógyszerrel, a doxorubicinnel kombinációban alkalmazzák olyan előrehaladott lágyszarkómában szenvedő felnőttek kezelésére, akik korábban még nem részesültek doxorubicin-kezelésben. A lágyszarkóma egy olyan rosszindulatú daganat, amely a lágyszarkómákban, mint például izomban, zsírban, porcban vagy erekben keletkezik.

2. Tudnivalók a Lartruvo alkalmazása előtt

Nem kaphat Lartruvo-t:

- ha allergiás az olaratumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát az alábbiak bármelyikéről:

- ha szív- vagy májbetegség miatt bármilyen kezelés alatt áll.

Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre (akkor is, ha nem biztos benne):

- **Infúzióval összefüggő reakció**

A Lartruvo-kezelés során infúzióval összefüggő reakciók jelentkezhetnek. Ezek a reakciók allergiás jellegűek lehetnek. A tünetek közt lehet hátfájdalom, mellkasi fájdalom és/vagy szorító érzés, hidegrázás, láz, hőhullám, nehézlégzés és sípoló légzés. Súlyos esetekben nagyon alacsony vérnyomást tapasztalhat, ájulásérzés alakulhat ki, illetve a légutak szűkülete miatt kialakuló légzési elégtelenség léphet fel, melyek akár életveszélyesek is lehetnek. Kezelőorvosa más gyógyszereket is fog Önnek adni, mielőtt megkapja a Lartruvo-t, hogy csökkentse az infúzióval összefüggő reakciók kockázatát. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az infúzió beadása alatt és után ellenőrizni fogja, nem léptek-e fel mellékhatások. Amennyiben Önnél súlyos infúzióval összefüggő reakció jelentkezik, kezelőorvosa javasolhatja a Lartruvo adagjának csökkentését, vagy leállíthatja a Lartruvo-kezelést. Az infúzió beadása alatt vagy után fellépő lehetséges infúzióval összefüggő reakciókról a további részleteket lásd még a 4. pontban.

- **Vérzés**

A Lartruvo és a doxorubicin csökkentheti Önnél a vérlemezkeszámot. A vérlemezkek segítik a véralvadást, így az alacsony vérlemezkeszám növelheti a vérzés kockázatát. Amennyiben jelentős vérzést tapasztal, a tünetek közt lehet extrém fokú fáradtság, gyengeség, szédülés, illetve a széklet színének megváltozása. Kezelőorvosa a Lartruvo-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja az Ön vérlemezkeszámát.

- **A fehérvérsejtek számának csökkenése**

A Lartruvo és a doxorubicin csökkentheti a fehérvérsejtek (köztük a neutrofilek) számát. A fehérvérsejtek a fertőzések elleni védekezésben fontosak. Az alacsony fehérvérsejtszám növelheti Önnél a fertőzések kockázatát. Kezelőorvosa a Lartruvo-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja az Ön fehérvérsejtszámát.

Gyermekek és serdülők

A Lartruvo-t nem szabad 18 évesnél fiatalabb betegeknek adni, mivel ebben a korcsoportban a hatásáról nem áll rendelkezésre információ.

Egyéb gyógyszerek és a Lartruvo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a kezelés megkezdése előtt beszélnie kell kezelőorvosával.

Kerülje el a teherbeesést, amíg ezt a gyógyszert kapja, és a Lartruvo utolsó adagja után legalább 3 hónapig, mivel ez a gyógyszer károsíthatja a magzatát. Beszélje meg kezelőorvosával az Ön számára legalkalmasabb fogamzásgátlási módszert.

Nem ismert, hogy az olaratumab kiválasztódik-e az anyatejbe, illetve hogy a szoptatott csecsemőnél fennáll-e a károsodás kockázata. **Kérdezze meg kezelőorvosát**, hogy szoptathat-e a Lartruvo-kezelés alatt vagy azt követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a Lartruvo befolyásolja-e a gépjárművezetéshez szükséges képességeket. Ha a koncentráció- vagy reakcióképességét befolyásoló bármilyen tünet, például fáradtság lép fel, a hatás megszűnéséig ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

A Lartruvo nátriumot tartalmaz

A készítmény 22 mg nátriumot tartalmaz 19 ml-es injekciós üvegenként, illetve 57 mg nátriumot tartalmaz 50 ml-es injekciós üvegenként, amit figyelembe kell venni, amennyiben Ön kontrollált nátrium diétán van.

3. Hogyan fogja kapni a Lartruvo-t?

A Lartruvo-kezelést a daganatellenes kezelésben jártas orvos fogja felügyelni.

Előkészítés (premedikáció)

Az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése céljából más gyógyszereket is fog kapni a Lartruvo beadása előtt.

Az adagolás és az alkalmazás módja

A Lartruvo ajánlott adagja 15 mg testtömeg-kilogrammonként minden 3 hetes kezelési ciklus 1. és 8. napján. A Lartruvo-t doxorubicin nevű gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák, legfeljebb 8 kezelési cikluson keresztül, majd azt követően önmagában adják. Az Önnek adott infúziók száma attól függ, hogy mennyire és mennyi ideig működik a Lartruvo-kezelés, és attól, hogy mennyire érzi jól magát. Ezt a kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel.

A gyógyszert vénába adott cseppinfúzióon keresztül kapja meg. A cseppinfúzió beadásának időtartama körülbelül 60 perc.

A Lartruvo infúzió előkészítésére vonatkozó, az Ön kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek szóló részletes információkat a betegtájékoztató végén található „Kezelési útmutató” tartalmazza.

Az adag módosításai

Minden infúzió során a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja, hogy jelentkezik-e mellékhatás. Kezelőorvosa kisebb adagot adhat vagy elhalaszthatja a Lartruvo alkalmazását, ha Önnél súlyos mellékhatás, például a fehérvérsejtszám csökkenése jelentkezik. Ha a kezelés során infúziós reakciója van, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember lelassíthatja, vagy leállíthatja a Lartruvo infúziót.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa ezeket megbeszéli Önnel, és elmagyarázza a kezelésével kapcsolatos előnyöket és kockázatokat.

A következő mellékhatásokat jelentették:

Infúzióval összefüggő reakciók

A Lartruvo-hoz infúzióval összefüggő reakciók társultak (lásd a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontot). **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az infúzió során rosszul érzi magát.** Az alábbiakban néhány, az infúziós reakciókra jellemző tünet van felsorolva:

- ájulásérzés
- láz
- hidegrázás
- hőhullám
- légszomj

Más tünetek is előfordulhatnak (lásd a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontot). Kezelőorvosa fontolóra veheti a Lartruvo infúzió beadásának lelassítását vagy megszakítását, hogy kezelje ezeket a tüneteket.

Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthetnek):

- hányinger
- izom-, ízületi- vagy csontfájdalom (muszkuloszkeletális fájdalom)

- alacsony fehérvérsejtszám (beleértve a neutrofileket és a limfocitákat is, mely fokozhatja a fertőzés kockázatát)
- fájdalom vagy fekély a szájüregben vagy a torokban (mukozitisz)
- hányás
- hasmenés
- fejfájás
- infúzióval összefüggő reakciók

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lartruvo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Az injekciós üveget nem szabad fagyasztani vagy felrázni.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Infúziós oldat: hígítás és elkészítés után a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és a felhasználást megelőző körülményekért a felhasználó a felelős, ez általános esetben 2°C - 8°C-on tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, és további legfeljebb 8 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on). Nem szabad fagyasztani vagy felrázni az infúziós oldatot. Bármilyen részecske vagy elszíneződés észlelése esetén az oldat nem adható be.

A gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Az infúziós oldat fel nem használt részét ne tárolja további felhasználás céljára. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lartruvo?

- A készítmény hatóanyaga az olaratumab. A koncentrátum oldatos infúzióhoz 10 mg olaratumabot tartalmaz milliliterenként.
190 mg olaratumab 19 ml-es injekciós üvegenként.
500 mg olaratumab 50 ml-es injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: mannit, glicin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, nátrium-klorid (lásd a 2. pontban a „A Lartruvo nátriumot tartalmaz” részt), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Lartruvo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lartruvo koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tiszta-kissé opaleszkáló és színtelen-halvány sárga oldat elasztomer dugóval lezárt injekciós üvegben.

Az alábbi kiszerezésekben kapható:

- 1 db 19 ml-es injekciós üveg
- 2 db 19 ml-es injekciós üveg
- 1 db 50 ml-es injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Norge

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

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

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

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

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Kezelési útmutató
Lartruvo 10 mg/ml
koncentrátum oldatos infúzióhoz
olaratumab

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A kész oldat sterilizálásának biztosítása érdekében az infúziós oldatot aseptikus technikával készítse el.

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Vizsgálja meg az injekciós üveg tartalmát, hogy részecskétől és elszíneződéstől mentes-e. A koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménynek a hígítás előtt tisztának-kissé opaleszkálónak és színtelennek-halványsárgának kell lennie. Ha részecskék vagy az oldat elszíneződése észlelhető, az injekciós üveget ki kell dobni.

Az injekciós üvegek 190 mg vagy 500 mg olaratumabot tartalmaznak 10 mg/ml oldat formájában; számolja ki az infúziós oldat elkészítéséhez szükséges olaratumab adagját és térfogatát. Kizárólag 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció használható a hígításhoz.

Előretöltött intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

Aszeptikus módon szívjon ki az olaratumab számított térfogatának megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az előretöltött 250 ml-es intravénás tartályból, és fecskendezze be az olaratumab gyógyszert, hogy a tartály tartalma végül újra 250 ml legyen. Fordítsa meg óvatosan a tartályt, hogy az oldat összekeveredjen. Az infúziós oldat NEM FAGYASZTHATÓ ÉS NEM SZABAD FELRÁZNI azt. NEM SZABAD más oldattal hígítani, illetve más elektrolit oldattal vagy gyógyszerrel egyidejűleg infúzióként beadni.

Üres intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

Aszeptikus technikával fecskendezze be a számított térfogatú olaratumabot az üres intravénás infúziós tartályba. Fecskendezzen megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót a tartályba, hogy az össztérfogat 250 ml legyen. Fordítsa meg óvatosan a tartályt, hogy az oldat összekeveredjen. Az infúziós oldat NEM FAGYASZTHATÓ ÉS NEM SZABAD FELRÁZNI azt. NEM SZABAD más oldattal hígítani, illetve más elektrolit oldattal vagy gyógyszerrel egyidejűleg infúzióként beadni.

Infúziós pumpával kell beadni. Az infúziót különálló infúziós szerelékkel kell alkalmazni, és az infúzió beadásának végén a szereléket 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy tartalmazznak-e részecskéket. Ha részecskék láthatóak, az infúziós oldatot ki kell dobni.

Semmisítse meg az olaratumab bármely, az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részét, mivel a gyógyszer nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószert.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az olaratumabra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A forgalomba hozatal követő időszakban jelentett anaphylaxiás reakció és anaphylaxiás shock esetek alapján ezeket a gyógyszer mellékhatásokat az Alkalmazási előírás 4.8 pontjában az „infúzióval összefüggő reakciók” kategóriában külön meg kell említeni. Az anaphylaxiás reakció/anaphylaxiás shock gyakoriságát az Alkalmazási előírás ugyanezen pontjának gyógyszer mellékhatásokat felsoroló táblázatában a 3/4. fokú súlyossági gyakoriság részeként már figyelembe vették. A Betegtájékoztató jelenlegi megfogalmazása a kockázat kommunikációja szempontjából elegendőnek tekinthető.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az olaratumabra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az olaratumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt