

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lartruvo 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg olaratumaba (*olaratumabum*).

Katrs 19 ml flakons satur 190 mg olaratumaba.

Katrs 50 ml flakons satur 500 mg olaratumaba.

Olaratumabs ir cilvēka IgG1 monoklonāla antivielas, iegūta peles (NS0) šūnās ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 19 ml flakons satur aptuveni 22 mg (1 mmol) nātrija.

Katrs 50 ml flakons satur aptuveni 57 mg (2,5 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs un bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lartruvo kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir progresējoša mīksto audu sarkoma, kas nepakļaujas radikālai ķirurģiskai ārstēšanai vai staru terapijai, un kuri iepriekš nav bijuši ārstēti ar doksorubicīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Olaratumaba terapija jāuzsāk un jāuzrauga onkoloģijā pieredzējušam ārstam. Infūzijas laikā ar reanimācijai nepieciešamo aprīkojumu apgādātos apstākļos pacienti jākontrolē, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju (*IRR*; *infusion related reaction*) pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Olaratumaba ieteicamā deva ir 15 mg/kg, ko ievada intravenozā infūzijā katra 3 nedēļu cikla 1. un 8. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieļaujamai toksicitātei. Lartruvo lieto kombinācijā ar

doksorubicīnu līdz 8 ārstēšanas cikliem, pēc tam pacientiem, kuriem slimība nav progresējusi, lieto Lartruvo monoterapijas veidā. Doksorubicīnu lieto katra cikla 1. dienā pēc Lartruvo infūzijas.

Premedikācija

30–60 minūtes pirms olaratumaba devas 1. cikla 1. un 8. dienā visiem pacientiem jāveic intravenoza premedikācija ar H1 antagonistu (piemēram, difenhidramīnu) un deksametazonu (vai līdzvērtīgām zālēm). Turpmākajos ciklos 30–60 minūtes pirms katras olaratumaba devas jāveic intravenoza premedikācija ar H1 antagonistu (piemēram, difenhidramīnu).

Pacientiem, kuriem rodas 1. vai 2. pakāpes *IRR*, infūzija jāpārtrauc un atbilstoši nepieciešamībai jāievada paracetamols, H1 antagonists un deksametazons (vai līdzvērtīgas zāles). Pirms visām turpmākajām infūzijām jāveic premedikācija ar šādām (vai līdzvērtīgām) zālēm: difenhidramīna hidrohlorīds (intravenozi), paracetamols un deksametazons.

Ja intravenoza H1 antagonista ievadīšana nav iespējama, jāveic līdzvērtīga alternatīva premedikācija (piemēram, perorāli difenhidramīna hidrohlorīds vismaz 90 minūtes pirms infūzijas).

Olaratumaba devas pielāgošana

Ieteikumus par devas pielāgošanu saistībā ar doksorubicīnu skatīt aktuālajā doksorubicīna zāļu aprakstā.

Ar infūziju saistītas reakcijas (IRR)

Olaratumaba *IRR* ārstēšanas ieteikumi sniegti 1. tabulā.

1. tabula – Ar infūziju saistītu reakciju (*IRR*) ārstēšanas ieteikumi

Toksicitātes pakāpe^a	Ārstēšanas ieteikumi (jebkurā gadījumā)
1. – 2. pakāpe	• Pārtraukt infūziju. • Atbilstoši nepieciešamībai jāievada paracetamols, H1 antagonists un deksametazons (skatīt sadaļu par premedikāciju). • Kad reakcija izzudusi, infūziju atsāk, samazinot infūzijas ātrumu par 50 %.^b • Kontrolēt, vai nepasliktinās pacienta stāvoklis. • Par turpmākām infūzijām lūdz, skatīt sadaļu par premedikāciju.
3. – 4. pakāpe	• Nekavējoties un pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar olaratumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

^a Toksicitātes pakāpes norādītas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem, 4.03 versiju (NCI CTCAE).

^b Tiklīdz infūzijas ātrums ir samazināts 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistītas reakcijas dēļ, ieteicams šo samazināto infūzijas ātrumu piemērot visu turpmāko infūziju laikā. Infūzijas ilgums nedrīkst pārsniegt 2 stundas.

Cita veida nehematoloģiska toksicitāte

Nopietnas ≥ 3 . pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā, ko uzskata par saistītu ar olaratumabu, olaratumaba lietošana jāatliek līdz toksicitātes smagums ir ≤ 1 . pakāpi vai ir atjaunojies sākotnējais stāvoklis, kāds bija pirms ārstēšanas. Turpmākās infūzijās deva jāsamazina līdz 12 mg/kg, ja ir bijusi smaga 3. pakāpes toksicitāte, un līdz 10 mg/kg, ja ir bijusi 4. pakāpes toksicitāte. Ja, neraugoties uz devas samazināšanu, atkal rodas 3. pakāpes toksicitāte, deva jāsamazina vēl līdz 10 mg/kg. Ja atkārtoti rodas 4. pakāpes toksicitāte, ārstēšana ar olaratumabu jāpārtrauc pilnīgi.

Neitropēnija

Ja rodas neitropēnisks drudzis/infekcija vai 4. pakāpes neitropēnija, kas ilgst vairāk par 1 nedēļu, olaratumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, kamēr neitrofilo leukocītu absolūtais skaits nav 1000/μl vai lielāks, un tad olaratumaba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu 12 mg/kg. Ja, neraugoties uz devas samazināšanu, atkārtoti rodas neitropēnisks drudzis/infekcija vai 4. pakāpes neitropēnija, kas ilgst ilgāk par 1 nedēļu, deva jāsamazina vēl līdz 10 mg/kg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (> 65 g. v.)

Datu par ļoti veciem pacientiem (> 75 g. v.) ir ļoti maz (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Cita devas samazināšana, izņemot vispārējai pacientu populācijai ieteikto, nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti oficiāli olaratumaba pētījumi. PopFK dati liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) datu par olaratumaba lietošanu nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti oficiāli olaratumaba pētījumi. PopFK dati liecina, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Datu par olaratumaba lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ļoti maz. Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Olaratumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, vēl nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām olaratumabu ievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 60 minūtēs. Lai ievadītu lielāku infūzijas tilpumu, kas varētu būt nepieciešams pacientiem, kuriem vajadzīgas lielākas devas, infūzijas ilgums jāpalielina, lai nepārsniegtu maksimālo infūzijas ātrumu – 25 mg minūtē.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītas reakcijas

Olaratumaba klīniskos pētījumos ziņots par reakcijām, kas saistītas ar infūziju (*IRR*), tai skaitā par anafilaktiskām reakcijām. Vairums šo reakciju radās olaratumaba pirmās infūzijas laikā vai pēc tās. *IRR* simptomi bija pietūkums, elpas trūkums, bronhu spazmas vai drudzis/drebuļi, un dažos gadījumos bija izteikta hipotensija, anafilaktisks šoks vai sirdsdarbības apstāšanās ar letālu iznākumu. Smagas *IRR*, piemēram, anafilaktiskas reakcijas, var rasties, neraugoties uz premedikāciju. Infūzijas laikā ar reanimācijas aprīkojumu pieejamos apstākļos pacienti jākontrolē, vai nerodas *IRR* pazīmes un simptomi. Par pacientu, kuriem infūzijas laikā rodas 1. vai 2. pakāpes *IRR*, ārstēšanu un devas pielāgošanu skatīt 4.2. apakšpunktā. Pacientiem, kuriem agrāk radusies 1. vai 2. pakāpes *IRR*, ieteicama premedikācija ar difenhidramīna hidrohlorīdu (intravenozi), paracetamolu un

deksametazonu. Pacienti, kuriem rodas 3. vai 4. pakāpes *IRR*, olaratumaba lietošana nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Neitropēnija

Pacienti, kuri saņem olaratumabu un doksorubicīnu, ir neitropēnijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Neitrofilo leukocītu skaits jāpārbauda pirms olaratumaba lietošanas katra cikla 1. un 8. dienā. Neitrofilo leukocītu skaits ārstēšanas laikā ar olaratumabu un doksorubicīnu ir jākontrolē, un jānozīmē atbalstoša aprūpe, piemēram, antibiotikas vai G-KSF atbilstoši vietējām vadlīnijām. Informāciju par devas pielāgošanu saistībā ar neitropēniju skatīt 4.2. apakšpunktā.

Hemorāģiski traucējumi

Pacienti, kuri saņem olaratumabu un doksorubicīnu, ir hemorāģisku traucējumu risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Trombocītu skaits jāpārbauda pirms olaratumaba lietošanas katra cikla 1. un 8. dienā. Pacienti, kuriem ir apstākļi, kas rada noslieci uz asiņošanu, piemēram, antikoagulantu lietošanas gadījumā, jākontrolē asinsreces rādītāji. Pētījumā, lietojot olaratumabu kombinācijā ar liposomālu doksorubicīnu, bija viens intrakraniālas asiņošanas gadījums ar letālu iznākumu pacientam, kurš ārstēšanas laikā pakrita.

Ar antraciklīnu iepriekš ārstēti pacienti

Kardiālās toksicitātes risks paaugstinās, palielinoties antraciklīnu, tai skaitā doksorubicīna kumulatīvajām devām. Datu par olaratumaba lietošanu kombinācijā ar doksorubicīnu un ar antraciklīnu iepriekš ārstētiem pacientiem, tai skaitā ar doksorubicīnu iepriekš ārstētiem pacientiem, nav (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Diēta ar samazinātu nātrija daudzumu

Šīs zāles satur 22 mg nātrija katrā 19 ml flakonā un 57 mg nātrija katrā 50 ml flakonā. Tas jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Kardiotoksicitāte

Doksorubicīns var izraisīt kardiotoksicitāti. Toksicitātes risks paaugstinās līdz ar kumulatīvo devu, un tas ir augstāks indivīdiem ar kardiomiopātiju anamnēzē, videnes apstarošanu vai ar jau esošu sirds slimību. Lai mazinātu ar doksorubicīnu saistīto kardiotoksicitāti, visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas un tās laikā jāapsver un jāplāno atbilstoši kardioprotektīvi pasākumi (KKIF noteikšana, piemēram, veicot *ECHO* vai *MUGA* skenēšanu, EKG kontrole un/vai kardioprotektīvu līdzekļu lietošana).

Ieteikumus par sirdsdarbības kontroli, lūdzu, skatīt doksorubicīna zāļu aprakstā.

Otrās fāzes pētījumā pacienti abās ārstēšanas grupās, kuri saņēma 5 vai vairāk doksorubicīna ciklus, sākot no 5. cikla, pirms katras doksorubicīna devas saņēma deksametazonu, lai samazinātu ar doksorubicīnu saistīto kardiotoksicitātes risku (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā doksorubicīns tiek strauji metabolizēts un izvadīts galvenokārt ar žulti, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem doksorubicīna toksicitāte palielinās. Informāciju par aknu darbības atbilstošu kontroli un doksorubicīna devas pielāgošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem skatīt doksorubicīna zāļu aprakstā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Olaratumabs ir cilvēka monoklonāla antivielā. Īpaši plānotā zāļu mijiedarbības pētījumā pacientiem nenovēroja farmakokinētisku mijiedarbību starp olaratumabu un doksorubicīnu.

Citi oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar olaratumabu un zālēm, kuras bieži lieto onkoloģiskiem pacientiem, tai skaitā pacientiem ar mīksto audu sarkomu (piemēram, pretvemšanas, pretspāpju, pretcaurejas, perorāliem kontracepcijas līdzekļiem) nav veikti.

Tā kā citohroma P450 (CYP) vai citi zāles metabolizējoši enzīmi monoklonālās antivielas nemetabolizē, nav gaidāms, ka vienlaicīgi lietotu zāļu izraisītā šo enzīmu inhibīcija vai indukcija ietekmēs olaratumaba farmakokinētiku. Un otrādi, nav paredzams, ka olaratumabs ietekmēs vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku.

Dzīvus vai dzīvus novājinātus mikroorganismu saturošu vakcīnu ievadīšana pacientiem, kuriem ir pavājināta imunitāte ķīmijterapijas līdzekļu, tai skaitā doksorubicīna lietošanas dēļ, var izraisīt smagas vai letālas infekcijas. Pacientiem, kuri saņem olaratumabu kombinācijā ar doksorubicīnu, jāizvairās no vakcinācijas ar dzīvus mikroorganismus saturošām vakcīnām.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā ar olaratumabu izsargāties no grūtniecības un jāinformē par iespējamo risku grūtniecībai un auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās olaratumaba devas saņemšanas lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Datu par olaratumaba lietošanu grūtniecēm nav vai to ir maz. Pelēm ar pretpeļu no trombocītiem iegūtā augšanas faktora receptora- α (*platelet derived growth factor receptor- α - PDGFR α*) antivielām veiktajā reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumā konstatēja augļa anomālijas un skeleta izmaiņas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā tā darbības mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu), olaratumabs var kaitēt auglim. Olaratumabu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus, ja vien iespējamais ieguvums neaizvair no iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai olaratumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Cilvēka IgG izdalās mātes pienā, tāpēc ārstēšanas laikā ar olaratumabu un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Datu par olaratumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Olaratumabs var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Sakarā ar bieži novērojamo nespēku, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ar olaratumabu ārstētie pacienti no 2. fāzes pētījuma

Olaratumaba un doksorubicīna grupā novērotās visnopietnākās (≥ 3 . pakāpes) zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) bija neitropēnija (54,7 %) un skeleta un muskuļu sāpes (7,8 %).

Visbiežāk novērotās NBP bija slikta dūša, skeleta un muskuļu sāpes, neitropēnija un mukozīts.

Ar pilnīgu terapijas pārtraukšanu saistītas visbiežākās NBP radās 3 (4,7 %) pacientiem, no kurām visbiežākās bija ar infūziju saistītas reakcijas (3,1 %) un mukozīts (1,6 %).

Saistībā ar doksorubicīnu ziņotā zināmā toksicitāte, kas novērota, lietojot olaratumaba un doksorubicīna kombināciju, ir nespēks, anēmija, trombocitopēnija un alopēcija. Visu ar doksorubicīna terapiju saistīto nevēlamo blakusparādību pilnīgu aprakstu skatīt doksorubicīna zāļu aprakstā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

NBP, par kurām ziņots pacientiem ar mīksto audu sarkomu, kuri 2. fāzes pētījumā ārstēti ar olaratumaba un doksorubicīna kombināciju, norādītas turpmāk 2. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, biežumam un smaguma pakāpei. Biežuma klasifikācijai izmantots šāds iedalījums:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$);

ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā NBP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma olaratumabu un doksorubicīnu mīksto audu sarkomas ārstēšanai 1.b/2. fāzes pētījuma 2. fāzes daļā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība ^a	Kopējais biežums ^b	3./4. pakāpes traucējumu biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Limfopēnija	Ļoti bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži	Nav ziņots
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	Bieži
	Mukozīts	Ļoti bieži	Bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži	Bieži
	Vemšana	Ļoti bieži	Nav ziņots
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^b	Ļoti bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ar infūziju saistītas reakcijas ^c	Ļoti bieži	Bieži

^a Skatīt NCICTCAE kritērijus (Versija 4.03) par katru toksicitātes pakāpi.

^b Skeleta-muskuļu sāpes ietver artralģiju, muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes sānos, sāpes cirksnī, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, skeleta-muskuļu sāpes, mialģiju, muskuļu spazmas, kakla sāpes un sāpes ekstremitātē.

^c Ar infūziju saistītās reakcijas ietver anafilaktiskas reakcijas/ anafilaktisko šoku.

Atsevišķu NBP apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas (IRR)

IRR ziņotas 12,5 % pacientu, un pārsvarā tās izpaudās ar drebuļiem, drudzi vai aizdusu. Par smagām IRR, tai skaitā arī letāliem gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu), ziņots 3,1 % pacientu, un pārsvarā tās izpaudās ar elpas trūkumu, samaņas zudumu un hipotensiju. Visas smagās IRR radās pirmajā olaratumaba ievadīšanas reizē vai uzreiz pēc tam.

Neitropēnija

Otrās fāzes pētījumā neitropēnijas sastopamība bija 59,4 % (visas pakāpes) un 54,7 % (3. pakāpe) olaratumaba un doksorubicīna grupā un 38,5 % (visas pakāpes) un 33,8 % (3. pakāpe) doksorubicīna monoterapijas grupā. Febrilas neitropēnijas rādītājs bija 12,5 % olaratumaba un doksorubicīna grupā un 13,8 % tikai doksorubicīna grupā. Informāciju par devas pielāgošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Skeleta-muskuļu sāpes

Otrās fāzes pētījumā skeleta-muskuļu sāpju sastopamība bija 64,1 % (visas pakāpes) un 7,8 % (3. pakāpe) olaratumaba un doksorubicīna grupā un 24,6 % (visas pakāpes) un 1,5 % (3. pakāpe) doksorubicīna monoterapijas grupā. Vairumam pacientu sāpes bija saistītas ar pacientam esošo vēzi vai metastāzēm vai arī pārslimotām vai vienlaicīgi esošām slimībām. Vairumā gadījumu šie traucējumi radās pirmo 4 ciklu laikā. Sāpes var ilgt no dažām līdz pat 200 dienām. Dažiem pacientiem sāpes radās atkārtoti. Sāpes laika gaitā vai atkārtotas rašanās gadījumā nepastiprinājās.

Kardiotoksicitāte

Klīniski nozīmīga ar doksorubicīnu saistītās kardiotoksicitātes atšķirība starp divām pētījuma ārstēšanas grupām nav novērota. Sirds aritmiju rādītājs abās grupās bija līdzīgs (15,6 % pētāmajā grupā un 15,4 % kontrolgrupā). Ārstēšanas izraisītu sirds funkcijas traucējumu rādītājs abās ārstēšanas grupās bija salīdzināms (7,8 % pētāmajā grupā un 6,2 % kontrolgrupā).

Hemorāģiski traucējumi

Otrās fāzes pētījumā hemorāģisku traucējumu, kurus uzskatīja par saistītiem ar jebkādam pētījuma zālēm, biežums bija 3,1 % katrā terapijas grupā. Visi šie traucējumi bija 1./2. pakāpes un tos ietekmēja vairāki faktori. Olaratumaba klīniskās izstrādes programmā ziņots par trijiem ≥ 3 . pakāpes gadījumiem, tai skaitā, vienu letālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Toksicitāte gados vecākiem cilvēkiem

Gados vecāku cilvēku populācijā ≥ 3 . pakāpes nevēlamo blakusparādību, nevēlamo blakusparādību, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, sastopamība un hematoloģiskās toksicitātes rādītājs bija lielāki nekā kopējā pētījuma populācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītāji visās vecuma grupās ārstēšanas grupās bija salīdzināmi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos cilvēkam nav pieredzes par Lartruvo pārdozēšanu. Lartruvo 1. fāzes pētījumā lietots līdz 20 mg/kg 1. un 8. dienā 21 dienu ciklā, nesasniedzot maksimālo panesamo devu. Pārdozēšanas gadījumā jālieto atbalstoša terapija. Antidots Lartruvo pārdozēšanas gadījumā nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATĶ kods: L01XC27

Darbības mehānisms

Olaratumabs ir no trombocītiem iegūtā augšanas faktora receptora- α (PDGFR- α), kas ekspresēts uz audzēja un stromas šūnām, antagonists. Olaratumabs ir mērķēta, rekombinanta, pilnībā cilvēka

imūnglobulīna G 1. apakšgrupas (IgG1) monoklonāla antivielu, kas specifiski saistās ar PDGFR- α , bloķējot PDGF AA, -BB un -CC saistīšanos un receptora aktivāciju. Tādējādi *in vitro* olaratumabs inhibē PDGFR- α ceļa signālu pārvadi audzēja un stromas šūnās. Turklāt konstatēts, ka *in vivo* olaratumabs pārtrauc PDGFR- α ceļu audzēja šūnās un inhibē audzēja augšanu.

Imūngenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu lietošanas gadījumā, pastāv imūngenitātes iespējamība.

Kopumā klīniskā pētījuma paraugos atklāta neliela gan terapijas izraisītu antivielu pret zālēm, gan neitralizējošu antivielu veidošanās sastopamība.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Olaratumaba efektivitāte un drošums vērtēts 1.b/2. fāzes daudzcentru pētījumā ar antraciklīnu iepriekš neārstētiem pacientiem ar histoloģiski vai citoloģiski apstiprinātu progresējošu mīksto audu sarkomu, kas nav piemērota radikālai ķirurģiskai vai staru terapijai. Pacienti ar gastrointestināliem stromas audzējiem (GIST) vai Kapoši sarkomu nebija iekļauti. Pētījuma 2. fāzes daļa bija randomizēts, atklāts olaratumaba kopā ar doksorubicīnu pētījums salīdzinājumā ar doksorubicīna monoterapiju. Kopā bija randomizēti 133 pacienti, no tiem 129 saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu (64 olaratumaba kopā ar doksorubicīnu grupā un 65 doksorubicīna grupā). Pacientiem vajadzēja būt histoloģiski vai citoloģiski apstiprinātai progresējošai mīksto audu sarkomai un ECOG funkcionālajam stāvoklim 0-2. Randomizācija bija stratificēta pēc PDGFR- α ekspresijas (pozitīva, salīdzinot ar negatīvu), iepriekšējo ārstēšanas ciklu skaita (0, salīdzinot ar 1 vai vairāk), histoloģiskā audzēja tipa (leiomyosarkoma, sinoviāla sarkoma un cits) un ECOG funkcionālā stāvokļa (0 vai 1, salīdzinot ar 2).

Pacienti tika randomizēti 1:1 attiecībā, lai saņemtu vai nu olaratumabu (15 mg/kg) katra 21 dienu cikla 1. dienā un 8. dienā kopā ar doksorubicīnu (75 mg/m²) 1. dienā 8 ciklus, vai tikai doksorubicīnu (75 mg/m²) katra 21 dienu cikla 1. dienā – arī līdz 8 kursiem. Olaratumabu un doksorubicīnu ievadīja intravenozā infūzijā. Abās grupās no 5. līdz 8. cikla 1. dienā pēc pētnieka ieskatiem drīkstēja ievadīt deksametazonu (attiecībā 10:1 pret ievadīto doksorubicīna devu), lai mazinātu iespējamo ar doksorubicīnu saistīto kardiotoxicitāti. Visi pacienti, kuri saņēma vairāk nekā 4 doksorubicīna ciklus, saņēma deksametazonu. Pacienti olaratumaba kopā ar doksorubicīnu grupā varēja turpināt olaratumaba monoterapiju līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai jebkuram citam ārstēšanas pārtraukšanas iemeslam.

Klīniskā pētījuma 2. fāzes daļā demogrāfiskie un sākotnējie rādītāji ārstēšanas grupās bija diezgan līdzīgi. Vecuma mediāna bija 58 gadi, 42 pacientiem pārsniedzot ≥ 65 gadu vecumu. 86,4 % pacientu bija baltās rases pārstāvji. Šajā pētījumā bija pārstāvēti vairāk nekā 25 dažādi mīksto audu sarkomas apakštipi, biežāk sastopamie bija leiomyosarkoma (38,4 %), nediferencēta pleomorfa sarkoma (18,1 %) un liposarkoma (17,3 %). Citi apakštipi bija pārstāvēti reti. Pacienti bija saņēmuši 0-4 iepriekšējus terapijas ciklus progresējošas slimības ārstēšanai, bet nebija iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar antraciklīniem. Pacientu skaits, kas saņēma sistēmisku terapiju pēc pētījuma, grupās bija līdzīgs. Desmit pacientu olaratumaba un doksorubicīna grupā un 5 pacienti doksorubicīna grupā pēc pētījuma saņēma tikai staru terapiju. 3 pacientiem olaratumaba un doksorubicīna grupā un 1 pacientam doksorubicīna grupā pēc pētījuma tika veikta tikai operācija. 2 pacientiem olaratumaba un doksorubicīna grupā pēc pētījuma tika veikta staru terapija un operācija, doksorubicīna grupā šādu pacientu nebija.

Doksorubicīna kumulatīvās devas mediāna bija 487,6 mg/m² olaratumaba kopā ar doksorubicīnu grupā un 299,6 mg/m² tikai doksorubicīna grupā. Primārais efektivitātes iznākums bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression free survival*) pēc pētnieka vērtējuma. Galvenie sekundārie efektivitātes iznākumi bija kopējā dzīvildze (OS; *overall survival*) un objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR; *objective response rate*) (skatīt 3. tabulu). Pētījumā tika sasniegts tā primārais mērķa kritērijs (PFS). PFS saskaņā ar *post-hoc*, maskētu, neatkarīgu vērtējumu bija 8,2 mēneši salīdzinājumā ar 4,4 mēnešiem; RA = 0,670; p = 0,1208. Olaratumaba kopā ar doksorubicīnu grupā novēroja statistiski nozīmīgu OS palielināšanos vispārējā populācijā salīdzinājumā ar ārstēšanu ar doksorubicīna

monoterapiju. Galveno analīzi veica šādās divās apakšgrupās: leiomiosarkoma (LMS) un ne-LMS (cita). OS analīze apakšgrupās ir atainota 2. attēlā. Objektīvās atbildes reakcijas rādītāja [pilnīga atbildes reakcija (CR; *complete response*) + daļēja atbildes reakcija (PR; *partial response*)] atšķirība saskaņā ar pētnieka vērtējumu nebija statistiski ticama (18,2 % salīdzinājumā ar 11,9 % attiecīgi pacientiem, kas randomizēti olaratumaba kopā ar doksorubicīnu lietošanai, un pacientiem, kas randomizēti doksorubicīna lietošanai).

Efektivitātes rezultāti parādīti 3. tabulā un 1. un 2. attēlā.

3. tabula. Dzīvildzes datu kopsavilkums – ITT populācija

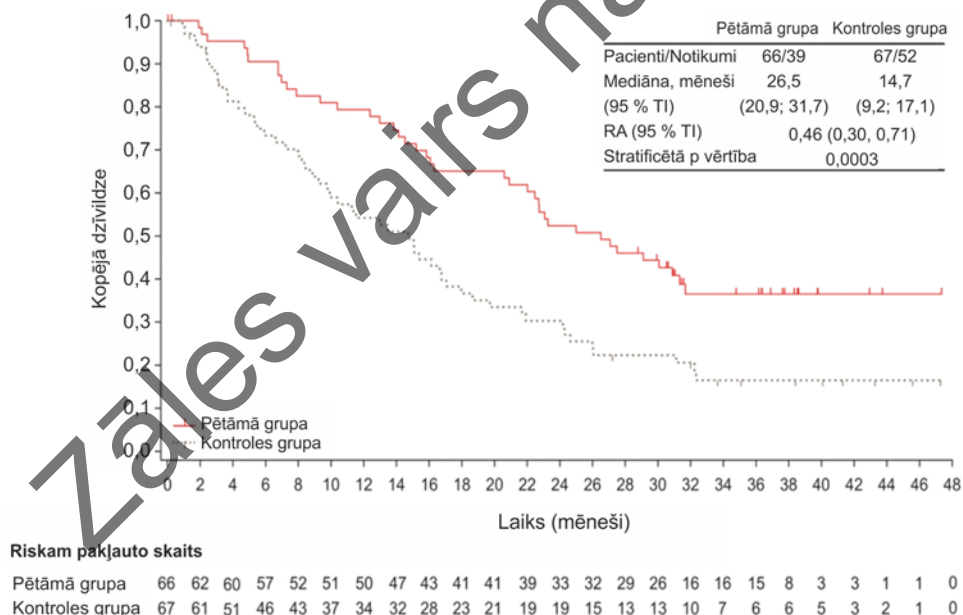
	Lartruvo kopā ar doksorubicīnu (n = 66)	Doksorubicīna monoterapija (n = 67)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši*		
Mediāna (95 % TI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Riska attiecība (95 % TI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p vērtība	0,0615**	
Kopējā dzīvildze, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Riska attiecība (95 % TI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p vērtība	0.0003	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls.

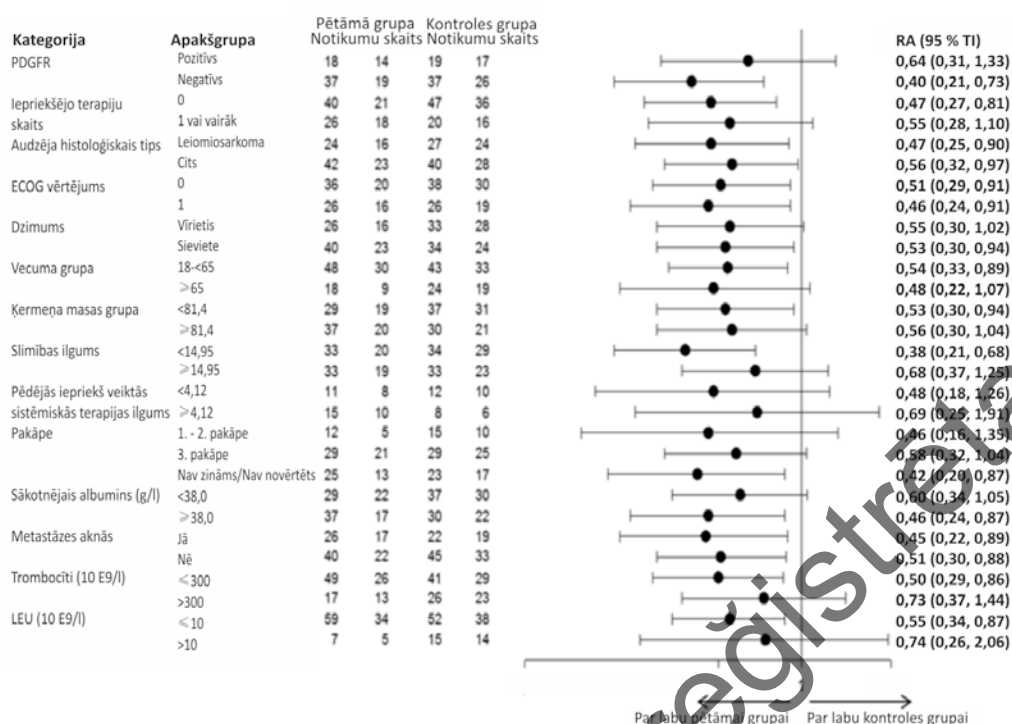
* Atbilstoši pētnieka vērtējumam.

**Atbilda 2. fāzes protokolā definētajam statistiskās ticamības līmenim 0,19.

1. attēls. Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes līknes Lartruvo kopā ar doksorubicīnu, salīdzinot ar doksorubicīna monoterapiju



2. attēls. Metaanalīzes diagramma kopējās dzīvildzes apakšgrupu analīzei (ITT populācija)



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus olaratumabam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par mīksto audu sarkomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Olaratumabu ievada tikai intravenozā infūzijā.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas (PopFK) modeļa vidējais (CV %) olaratumaba izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī (Vss) bija 7,7 l (16 %).

Eliminācija

PopFK modeļa vidējais (CV %) olaratumaba klīrenss bija 0,56 l dienā (33 %). Tas atbilst vidējam terminālajam eliminācijas pusperiodam, kas ir aptuveni 11 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Vecumam, dzimumam un rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz olaratumaba FK, ņemot vērā PopFK analīzi. Klīrensam un izkļiedes tilpumam bija pozitīva korelācija ar ķermeņa masu.

Nieru darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi, lai izvērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz olaratumaba FK, nav veikti. Pamatojoties uz PopFK analīzi, pacientiem ar viegliem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss [CLcr] 60-89 ml/min, n = 43) vai vidēji smagiem (CLcr 30-59 ml/min, n = 15) nieru darbības traucējumiem nav novērotas klīniski nozīmīgas olaratumaba klīrensa atšķirības salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (CLcr $\geq$ 90 ml/min, n = 85). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr 15-29 ml/min) nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi, lai izvērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz olaratumaba FK, nav veikti. Pamatojoties uz PopFK analīzi, pacientiem ar viegliem (kopējais bilirubīns normas augšējās robežas ietvaros [NAR] un AsAT > NAR, vai kopējais bilirubīns > 1,0-1,5 reizes pārsniedz NAR un jebkāds AsAT līmenis, n = 16) vai vidēji smagiem (kopējais bilirubīns > 1,5-3,0 reizes pārsniedz NAR, n = 1), aknu darbības traucējumiem nav novērotas klīniski nozīmīgas olaratumaba klīrensa atšķirības salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība (kopējais bilirubīns un AsAT $\leq$ NAR, n = 126). Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > 3,0 reizes pārsniedz NAR un jebkāds AsAT līmenis) nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam, ņemot vērā atkārtotu devu toksicitātes pētījumus ar pērtiķiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai pārbaudītu iespējamo olaratumaba izraisīto kancerogenitāti, genotoksicitāti vai fertilitātes traucējumus, nav veikti. Pretpeļu PDGFR- α specifiskas antivielas ievadīšana grūsnām pelēm 50 un 150 mg/kg devā organoģenēzes laikā izraisīja vairāk malformāciju (patoloģiska plakstiņu veidošanās) un skeleta izmaiņas (papildu frontāla/parietāla pārkaulošanās vieta). Ietekme uz augli pelēm, kam ievadīta surogāta antiViela, radās kopējās iedarbības gadījumā, kas bija mazāka nekā AUC kopējā iedarbība, lietojot olaratumaba maksimālo ieteicamo devu cilvēkam – 15 mg/kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Glicīns (E640)
Nātrijs hlorīds
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
L-histidīns
Polisorbāts 20 (E432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst ievadīt vai sajaukt (lietot maisījumā) ar glikozi saturošiem šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Šīs zāles nesatur konservantu. No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāievada nekavējoties. Ja to neievada nekavējoties, šķīdumu drīkst uzglabāt ledusskapī līdz 24 stundām 2 °C –

8 °C temperatūrā un pēc tam vēl papildu 8 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ar nosacījumu, ka atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Uzglabāšanas laiks ietver infūzijas laiku.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2° C - 8° C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

19 ml šķīduma flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar hlorbutila elastomēra aizbāzni, alumīnija aizzīmogojumu un polipropilēna vāciņu.

50 ml šķīduma flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar hlorbutila elastomēra aizbāzni, alumīnija aizzīmogojumu un polipropilēna vāciņu.

Iepakojumā ir 1 flakons pa 19 ml.

Iepakojumā ir 2 flakoni pa 19 ml.

Iepakojumā 1 flakons pa 50 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdums infūzijai jāpagatavo, izmantojot aseptisku tehniku, lai nodrošinātu pagatavotā šķīduma sterilitāti.

Flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Nekratīt flakonu. Pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai flakonā nav citu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa (koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam, bez redzamām daļiņām). Ja konstatē cietas daļiņas vai krāsas izmaiņas, flakons jāizmet. Jāaprēķina infūzijas šķīduma pagatavošanai nepieciešamā olaratumaba deva un tilpums. Flakonā ir 190 mg vai 500 mg olaratumaba 10 mg/ml šķīduma veidā. Atšķaidīšanai izmantojiet tikai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ja tiek lietots jau iepriekš piepildīts intravenozās infūzijas konteiners

Pamatojoties uz aprēķināto olaratumaba tilpumu, no iepriekš piepildītā 250 ml intravenozās infūzijas konteina jāizvada atbilstošs 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpums.

Aprēķinātais olaratumaba tilpums aseptiski jāpārnes intravenozās infūzijas konteinerā. Kopējam beigu tilpumam konteinerā jābūt 250 ml. Infūzijas konteiners viegli jāpasvārsta, lai nodrošinātu pietiekamu samaisīšanos. Infūzijas šķīdumu NEDRĪKST SASALDĒT VAI KRATĪT.

Ja tiek lietots tukšs intravenozās infūzijas konteiners

Aprēķinātais olaratumaba tilpums aseptiski jāpārnes tukšā intravenozās infūzijas konteinerā.

Konteineram jāpievieno pietiekams 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpums, lai kopējais tilpums būtu 250 ml. Infūzijas konteiners viegli jāpasvārsta, lai nodrošinātu pietiekamu samaisīšanos. Infūzijas šķīdumu NEDRĪKST SASALDĒT VAI KRATĪT.

Ievadīšana ar infūzijas sūkni. Jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma un infūzijas beigās tā jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Flakonā atlikusī olaratumaba daļa jāizlej, jo zāles nesatur nekādus pretmikrobu konservantus.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1143/001- 003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 9. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 21. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Nav piemērojams.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai iegūtu papildu apstiprinājumu olaratumaba efektivitātei un drošumam, ārstējot pacientus ar progresējošu mīksto audu sarkomu, RAĪ jāiesniedz klīniskā pētījuma ziņojums par 3. fāzes pētījumu JGDJ, kurā doksorubicīns un olaratumabs salīdzināts ar doksorubicīnu pacientiem ar progresējošu vai metastātisku mīksto audu sarkomu (tai skaitā biomarķieru pētnieciskos datus).	2020. gada 31. janvāris

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE- 50 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lartruvo 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
olaratumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 10 mg olaratumaba.
Viens 50 ml flakons satur 500 mg olaratumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, glicīns, nātrija hlorīds, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

500 mg/50 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1143/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE- 19 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lartruvo 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
olaratumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 10 mg olaratumaba.
Viens 19 ml flakons satur 190 mg olaratumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, glicīns, nātrija hlorīds, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

190 mg/19 ml
1 flakons
2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1143/002- 1 flakons pa 19ml

EU/1/16/1143/003- 2 flakoni pa 19ml

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE- 50 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lartruvo 10 mg/ml sterils koncentrāts
olaratumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 10 mg olaratumaba.
Viens 50 ml flakons satur 500 mg olaratumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, glicīns, nātrija hlorīds, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

500 mg/50 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu kartona kastītē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1143/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE- 19 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lartruvo 10 mg/ml sterils koncentrāts
olaratumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 10 mg olaratumaba.
Viens 19 ml flakons satur 190 mg olaratumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, glicīns, nātrija hlorīds, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

190 mg/19 ml

1 flakons

2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu kartona kastītē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1143/002 – 1 flakons pa 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 flakoni pa 19 ml.

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Lartruvo 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai olaratumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lartruvo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Lartruvo
3. Kā lieto Lartruvo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lartruvo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lartruvo un kādam nolūkam to lieto

Lartruvo satur aktīvo vielu olaratumabu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām.

Olaratumabs atpazīst un specifiski piesaistās olbaltumvielai, kuras nosaukums ir “no trombocītiem iegūtais augšanas faktora receptors α (PDGFR- α)”. PDGFR- α lielā daudzumā atrodams uz dažu vēža šūnu virsmas, kur tas stimulē šūnu augšanu un dalīšanos. Kad olaratumabs piesaistās pie PDGFR- α , tas var traucēt vēža šūnas augšanu un izdzīvošanu.

Lartruvo kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ko sauc par doksorubicīnu, lieto pieaugušo ar progresējošu mīksto audu sarkomu ārstēšanai, kuri iepriekš nav ārstēti ar doksorubicīnu. Mīksto audu sarkoma ir vēzis, kas sākas mīkstajos audos, piemēram, muskuļos, taukaudos, skrimšļos un asinsvados.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Lartruvo

Jums nedrīkst ievadīt Lartruvo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret olaratumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jums jāinformē ārsts:

- ja Jūs saņemat kādas zāles sirds vai aknu slimības ārstēšanai.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kaut kas no tālāk minētā (vai neesat par to pārliecināts).

– Ar infūziju saistīta reakcija

Ārstēšanas laikā ar Lartruvo iespējamas ar infūziju saistītas reakcijas. Šādas reakcijas var būt alerģiskas. Simptomi var būt muguras sāpes, sāpes un/vai saspringuma sajūta krūškurvī, drebuļi, drudzis, pietvīkums, apgrūtināta elpošana un sēkšana. Smagos gadījumos Jums var būt ļoti zems

asinsspiediens, ģībonis un elpošanas traucējumi, ko izraisa elpceļu sašaurināšanās un kas var būt bīstami dzīvībai. Pirms Lartruvo ievadīšanas ārsts Jums iedos citas zāles, lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku. Ārsts vai medmāsa infūzijas laikā un pēc tās pārbaudīs, vai nav blakusparādību. Ja Jums būs smaga ar infūziju saistīta reakcija, ārsts var ieteikt samazināt Lartruvo devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Lartruvo. Vairāk par reakcijām, saistītām ar infūziju, kas iespējamās infūzijas laikā vai pēc tās, skatīt 4. punktā.

- Asiņošana

Lartruvo un doksorubicīns var samazināt trombocītu skaitu. Trombocīti palīdz asinīm sarecēt, un maza trombocītu skaita gadījumā var paaugstināties asiņošanas risks. Ja Jums rodas nozīmīga asiņošana, tās simptomi var būt ārkārtējs nogurums, vājums, reibonis vai fēču krāsas izmaiņas. Pirms ārstēšanas ar Lartruvo ārsts Jums pārbaudīs trombocītu skaitu.

- Balto asins šūnu skaita samazināšanās

Lartruvo un doksorubicīns var samazināt balto asins šūnu (tai skaitā neitrofilo leikocītu) skaitu. Baltās asins šūnas ir nozīmīgas cīņā ar infekciju. Maza balto asins šūnu skaita gadījumā var paaugstināties infekcijas risks. Pirms ārstēšanas ar Lartruvo ārsts Jums pārbaudīs balto asins šūnu skaitu.

Bērni un pusaudži

Lartruvo nedrīkst ievadīt pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo nav informācijas par to, kā tas iedarbojas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Lartruvo

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc Lartruvo pēdējās devas izsargājieties no grūtniecības, jo šīs zāles var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam. Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas līdzekli.

Nav zināms, vai olaratumabs izdalās mātes pienā un vai ar krūti barots zīdains ir pakļauts kaitējuma riskam. **Konsultējieties ar ārstu**, vai ārstēšanas laikā ar Lartruvo un pēc tās drīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai Lartruvo ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli. Ja rodas kādi simptomi, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt, piemēram, nogurums, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, līdz ietekme nav izzudusi.

Lartruvo satur nātriju

Šīs zāles satur 22 mg nātrija katrā 19 ml flakonā un 57 mg nātrija katrā 50 ml flakonā. Tas jāņem vērā, ja Jūs ievērojat kontrolētu nātrija diētu.

3. Kā lieto Lartruvo

Jūsu ārstēšanu ar Lartruvo uzraudzīs ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Premedikācija

Pirms Lartruvo ievadīšanas Jums nozīmēs zāles, lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku.

Deva un ievadīšana

Lartruvo ieteicamā deva ir 15 mg uz kilogramu ķermeņa masas katra 3 nedēļu cikla 1. un 8. dienā. Lartruvo lieto kombinācijā ar zālēm doksorubicīnu līdz 8 cikliem, pēc tam to nozīmē vienu pašu.

Infūziju skaits, ko Jums ievadīs, atkarīgs no tā, cik labi un cik ilgi ārstēšana ar Lartruvo iedarbosies un kā Jūs jutīsieties. Ārsts to apspriedīs ar Jums.

Šīs zāles ievada pilienu infūzijas veidā vēnā. Infūzijas ilgums ir aptuveni 60 minūtes.

Sīkāki norādījumi ārstam vai medmāsei par Lartruvo infūzijas pagatavošanu sniegti šīs lietošanas instrukcijas beigās (skatīt „Norādījumi par pagatavošanu”).

Devas pielāgošana

Katras infūzijas laikā ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai nav radušās blakusparādības. Ārsts var arī ievadīt Jums mazāku devu vai atlikt Lartruvo devas ievadīšanu, ja Jums būs smagas blakusparādības, piemēram, balto asins šūnu skaita samazināšanās. Ja ārstēšanas laikā Jums būs ar infūziju saistīta reakcija, ārsts vai medmāsa var palēnināt vai pārtraukt Lartruvo infūziju.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts to apspriedīs ar Jums un paskaidros ar terapiju saistīto risku un ieguvumus.

Ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Infūzijas izraisītas reakcijas

Lartruvo lietošana ir bijusi saistīta ar infūzijas izraisītajām reakcijām (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). **Ja infūzijas laikā nejūtaties labi, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.** Turpmāk sniegts dažu tipisku, ar infūzijas izraisītām reakcijām saistītu simptomu saraksts:

- ģīboņa sajūta;
- drudzis;
- drebuļi;
- pietvīkums;
- elpas trūkums.

Var rasties arī citi simptomi (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Lai novērstu šos simptomus, Jūsu ārsts var apsvērt Lartruvo infūzijas palēnināšanu vai pārtraukšanu.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- sāpes muskuļos, locītavās vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes);
- mazs balto asins šūnu (tai skaitā neitrofilo leukocītu un limfocītu) skaits (kā rezultātā var paaugstināties infekcijas risks);
- sāpes vai čūlas mutē vai rīklē (mukozīts);
- vemšana;
- caureja;
- galvassāpes;
- ar infūziju saistītas reakcijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lartruvo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt vai nekratīt flakonu.

Uzglabāt flakonu kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Šķīdums infūzijai: pēc atšķaidīšanas un pagatavošanas zāles jāievada nekavējoties. Ja neievada uzreiz, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs, un parasti tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 – 8 °C temperatūrā un vēl papildu 8 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C). Šķīdumu infūzijai nedrīkst sasaldēt vai kratīt. Neievadīt šķīdumu, ja ievērojat kādas cietas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neuzglabāt neievadīto infūzijas šķīduma daļu atkārtotai ievadīšanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lartruvo satur

- Aktīvā viela ir olaratumabs. Katrs mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg olaratumaba.
Katrs 19 ml flakons satur 190 mg olaratumaba.
Katrs 50 ml flakons satur 500 mg olaratumaba.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, glicīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, nātrija hlorīds (*skatīt 2. punktu “Lartruvo satur nātriju”*), polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Lartruvo ārējais izskats un iepakojums

Lartruvo koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni.

Iepakojumā ir:

- 1 flakons pa 19 ml
- 2 flakoni pa 19 ml
- 1 flakons pa 50 ml

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nīderlande

Ražotājs

Lilly S.A.

Avda de la Industria, 30

28108 Alcobendas

Madrid

Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{GGGG. mēnesis}>.

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Norādījumi par pagatavošanu
Lartruvo 10 mg/ml
koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
olaratumabum

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lai nodrošinātu pagatavotā šķīduma sterilitāti, šķīdums infūzijai jāpagatavo, izmantojot aseptisku tehniku.

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pirms ievadīšanas pārbaudiet, vai flakonā nav citu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai pirms atšķaidīšanas jābūt dzidram vai nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Ja konstatē cietas daļiņas vai krāsas izmaiņas, flakons jālikvidē.

Flakonā ir 190 mg vai 500 mg olaratumaba 10 mg/ml šķīduma veidā. Aprēķiniet infūzijas šķīduma pagatavošanai nepieciešamo olaratumaba devu un tilpumu. Atšķaidīšanai izmantojiet tikai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ja tiek lietots jau iepriekš piepildīts intravenozās infūzijas konteiners

Pamatojoties uz aprēķināto olaratumaba tilpumu, no iepriekš piepildītā 250 ml intravenozās infūzijas konteintera aseptiski izvadiet atbilstošo 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu un pārnēsiet olaratumabu intravenozās infūzijas konteinerā, lai beigu tilpums konteinerā atkal būtu 250 ml. Infūzijas konteiners viegli jāpasvārsta, lai sajauktu šķīdumu. Infūzijas šķīdumu NEDRĪKST SASALDĒT VAI SAKRATĪT. Atšķaidīšanai NEDRĪKST izmantot citu šķīdumu, kā arī ievadīt vienlaicīgi ar citiem elektrolītiem vai zālēm.

Ja tiek lietots tukšs intravenozās infūzijas konteiners

Aseptiski pārnēsiet aprēķināto olaratumaba tilpumu tukšā intravenozās infūzijas konteinerā. Pievienojiet pietiekamu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu konteinerā, lai kopējais tilpums būtu 250 ml. Infūzijas konteiners viegli jāpasvārsta, lai sajauktu šķīdumu. Infūzijas šķīdumu NEDRĪKST SASALDĒT VAI SAKRATĪT. Atšķaidīšanai NEDRĪKST izmantot citu šķīdumu, kā arī ievadīt vienlaicīgi ar citiem elektrolītiem vai zālēm.

Ievadīšana caur infūzijas sūkni. Jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma un infūzijas beigās tā jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Zāles parenterālai lietošanai pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav cietu daļiņu. Ja konstatē cietas daļiņas, šķīdums infūzijām jāizmet.

Flakonā atlikušais neizlietotais olaratumabs ir jāizmet, jo zāles nesatur pretmikrobu konservantus.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAINU PAMATOJUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par olaratumaba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Tā kā pēcreģistrācijas periodā ir konstatēti ziņojumi par anafilaktiskām reakcijām un anafilaktisko šoku, šīs zāļu nevēlamās blakusparādības būtu īpaši jāpiemin ar infūziju saistīto reakciju kategorijā zāļu apraksta 4.8 apakšpunktā. Anafilaktisko reakciju/ anafilaktiskā šoka biežums jau ir aprēķināts kā daļa no 3.-4. pakāpes ar infūziju saistītajām reakcijām nevēlamo blakusparādību tabulā, tajā pašā zāļu apraksta sadaļā. Patreizējais lietošanas instrukcijas teksts tiek uzskatīts par pietiekošu, lai aprakstītu minēto risku.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par olaratumabu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu olaratumabu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.