

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lartruvo 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg olaratumabu.

Każda fiolka o pojemności 19 ml zawiera 190 mg olaratumabu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg olaratumabu.

Olaratumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 wytwarzanym w komórkach mysich (NS0) metodą rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 19 ml zawiera około 22 mg (1 mmol) sodu.

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera około 57 mg (2,5 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Koncentrat jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lartruvo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich w stadium zaawansowanym, nie kwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego ani radykalnej radioterapii, nieleczonych wcześniej doksorubicyną (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie olaratumabem musi być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w onkologii. Podczas podawania wlewu należy obserwować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji na wlew w pomieszczeniu, w którym dostępny jest sprzęt do resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka olaratumabu to 15 mg/kg mc., podawane we wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie, do czasu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Produkt leczniczy Lartruvo podawany jest w skojarzeniu z doksorubicyną do 8 cykli leczenia, i następnie u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby w monoterapii. Doksorubicynę podaje się w 1. dniu każdego cyklu, po zakończeniu podawania produktu Lartruvo we wlewie dożylnym.

Premedykacja

W ramach premedykacji w 1. i 8. dniu pierwszego cyklu leczenia wszystkim pacjentom należy podać dożylnie antagonistę receptora H1 (np. difenhydraminę) i deksametazon (lub równoważny produkt leczniczy) 30–60 minut przed podaniem olaratumabu. W następnych cyklach w ramach premedykacji należy podać dożylnie antagonistę receptora H1 (np. difenhydraminę) 30–60 minut przed podaniem każdej dawki olaratumabu.

U pacjentów, u których wystąpiła reakcja na wlew stopnia 1. lub 2., należy przerwać wlew i w razie potrzeby podać paracetamol, antagonistę receptora H1 i deksametazon (lub równoważny produkt leczniczy). Przed każdym następnym wlewem dożylnym należy w ramach premedykacji zastosować następujące produkty lecznicze (lub ich odpowiedniki): chlorowodorek difenhydraminy (dożylnie), paracetamol i deksametazon.

W przypadku gdy podanie dożylnie antagonisty receptora H1 jest niemożliwe, w ramach premedykacji należy zastosować inny lek równoważny (np. chlorowodorek difenhydraminy doustnie co najmniej 90 minut przed rozpoczęciem wlewu).

Modyfikacja dawkowania olaratumabu

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki dotyczące doksorubicyny podano w aktualnych drukach informacyjnych doksorubicyny.

Reakcje na wlew

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia reakcji na wlew olaratumabu podano w tabeli 1.

Tabela 1 – Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia reakcji na wlew

Stopień ciężkości objawów toksyczności^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania (w każdym przypadku)
Stopień 1.–2.	• Przerwać podawanie wlewu dożylnego. • W razie potrzeby podać paracetamol, antagonistę receptora H1 i deksametazon (patrz punkt dotyczący premedykacji). • Po ustąpieniu reakcji wznowić podawanie wlewu z szybkością zmniejszoną o 50%^b. • Obserwować, czy stan pacjenta nie pogarsza się. • Następne wlewy dożylne – patrz punkt dotyczący premedykacji.
Stopień 3.–4.	• Natychmiast i definitywnie zakończyć leczenie olaratumabem (patrz punkt 4.4).

^a Klasyfikacja według ogólnych kryteriów terminologicznych zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) w wersji 4.03

^b Po zmniejszeniu szybkości podawania wlewu z powodu wystąpienia reakcji na wlew stopnia 1. lub 2. zaleca się podawanie wszystkich kolejnych wlewów dożylnych w wolniejszym tempie. Czas trwania wlewu nie powinien przekraczać 2 godzin.

Inne pozahematologiczne objawy toksyczności

W przypadku wystąpienia ciężkich pozahematologicznych objawów toksyczności stopnia ≥ 3 , uznanych za związane z olaratumabem należy zaprzestać podawania olaratumabu do momentu gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia ≤ 1 , lub powrócą do poziomu sprzed terapii. Podczas następnych wlewów należy zmniejszyć dawkę olaratumabu do 12 mg/kg mc. w przypadku wystąpienia objawów toksyczności stopnia 3, oraz do 10 mg/kg mc. w przypadku wystąpienia objawów toksyczności stopnia 4. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności stopnia 3, pomimo zmniejszenia dawki, dawkę należy zmniejszyć do 10 mg/kg mc. Należy definitywnie zakończyć stosowanie olaratumabu w przypadku ponownego wystąpienia objawów toksyczności stopnia 4.

Neutropenia

Jeśli wystąpi gorączka neutropeniczna/infekcja związana z neutropenią lub neutropenia stopnia 4, utrzymująca się powyżej 1 tygodnia, należy wstrzymać podawanie olaratumabu, dopóki bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych nie zwiększy się przynajmniej do 1000/ μ l, a następnie należy wznowić podawanie olaratumabu w zmniejszonej dawce 12 mg/kg mc. Jeśli gorączka neutropeniczna/infekcja związana z neutropenią lub neutropenia stopnia 4, utrzymująca się powyżej 1 tygodnia wystąpi ponownie pomimo zmniejszenia dawki, dawkę należy dalej zmniejszyć do 10 mg/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Ilość danych dotyczących pacjentów w bardzo podeszłym wieku (> 75 lat) jest bardzo ograniczona (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Brak jest szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla ogółu populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań olaratumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Populacyjne dane farmakokinetyczne (PopPK) wskazują na to, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna. Brak jest

danych dotyczących podawania olaratumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań olaratumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane PopPK wskazują na to, że u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Ilość danych dotyczących podawania olaratumabu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest bardzo ograniczona. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania olaratumabu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu wynoszącym 9 mg/ml (0,9%) olaratumab podawany jest we wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut. Aby możliwe było podanie we wlewie większej objętości roztworu, koniecznej np. u pacjentów wymagających większych dawek leku, czas trwania wlewu dożylnego należy wydłużyć w taki sposób, by nie przekroczyć maksymalnej szybkości wlewu wynoszącej 25 mg/min.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych olaratumabu zgłaszano występowanie reakcji na wlew, w tym reakcji anafilaktycznych. Większość tych reakcji odnotowano w trakcie lub po zakończeniu podawania pierwszego wlewu dożylnego z olaratumabu. Do objawów reakcji na wlew zalicza się nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność, skurcz oskrzeli lub gorączkę/dreszcze, a w niektórych przypadkach ciężkie niedociśnienie, wstrząs anafilaktyczny lub zatrzymanie akcji serca prowadzące do śmierci. Ciężkie reakcje na wlew, takie jak reakcje anafilaktyczne, mogą wystąpić pomimo zastosowania premedykacji. Podczas podawania wlewu należy obserwować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji na wlew w pomieszczeniu, w którym dostępny jest sprzęt do resuscytacji. Sposób postępowania oraz zasady modyfikacji dawki u pacjentów, u których podczas podawania wlewu wystąpiła reakcja na wlew stopnia 1. lub 2., patrz punkt 4.2. U pacjentów, u których wystąpiła wcześniej reakcja na wlew stopnia 1. lub 2., zaleca się podanie w ramach premedykacji chlorowodorku difenhydraminy (dożylnie), paracetamolu i deksametazonu. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja na wlew stopnia 3. lub 4., należy natychmiast i definitywnie zakończyć stosowanie olaratumabu (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących olaratumab i doksorubicynę istnieje ryzyko wystąpienia neutropenii (patrz punkt 4.8). Przed podaniem olaratumabu w 1. i 8. dniu każdego cyklu należy sprawdzić liczbę granulocytów obojętnochłonnych. W trakcie leczenia olaratumabem i doksorubicyną należy monitorować liczbę granulocytów obojętnochłonnych i zgodnie z lokalnymi wytycznymi stosować leczenie wspomagające, na przykład antybiotyki lub czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Wskazówki dotyczące modyfikacji dawek w związku z wystąpieniem neutropenii podano w punkcie 4.2.

Zdarzenia krwotoczne

U pacjentów otrzymujących olaratumab i doksorubicynę istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń krwotocznych (patrz punkt 4.8). Przed podaniem olaratumabu w 1. i 8. dniu każdego cyklu należy sprawdzić liczbę płytek krwi. W stanach, w których występuje predyspozycja do krwawień, np. u osób stosujących leki przeciwzakrzepowe, należy monitorować parametry krzepnięcia krwi. W badaniu dotyczącym stosowania olaratumabu w skojarzeniu z liposomalną doksorubicyną stwierdzono jeden przypadek śmiertelnego krwotoku wewnątrzczaszkowego u pacjenta, który w trakcie leczenia doznał upadku.

Pacjenci leczeni uprzednio antracykliną

Ryzyko wystąpienia działań kardi toksycznych wzrasta w miarę zwiększania się łącznych skumulowanych dawek antracyklin, w tym także doksorubicyny. Nie ma danych dotyczących stosowania olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną u pacjentów leczonych uprzednio antracyklinami, z doksorubicyną włącznie (patrz punkt 4.1).

Ograniczenie spożycia sodu w diecie

Ten produkt leczniczy zawiera 22 mg sodu w każdej fiole o pojemności 19 ml i 57 mg sodu w każdej fiole o pojemności 50 ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę wymagającą kontroli spożycia sodu.

Objawy kardi toksyczności

Doksorubicyna może mieć działanie kardi toksyczne. Ryzyko wystąpienia objawów kardi toksyczności wzrasta w miarę zwiększania się łącznych skumulowanych dawek i jest wyższe u osób, u których w przeszłości rozpoznano kardiomiopatię, u których zastosowano napromienianie śródpiersia lub stwierdzono wcześniej chorobę serca. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów kardi toksyczności związanych ze stosowaniem doksorubicyny u wszystkich pacjentów należy rozważyć i zaplanować podjęcie odpowiednich działań kardioprotekcyjnych (pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF] za pomocą ECHO lub MUGA, kontrola EKG i (lub) podanie leków kardioprotekcyjnych) przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego doksorubicyny w celu poznania zaleceń dotyczących monitorowania funkcji serca.

W badaniu fazy 2. pacjenci z obydwu grup leczonych, u których ukończono co najmniej 5 cykli leczenia doksorubicyną otrzymywali deksrazoksan przed każdą dawką doksorubicyny, począwszy od cyklu 5., w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia objawów kardi toksyczności związanych ze stosowaniem doksorubicyny (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby

Doksorubicyna jest szybko metabolizowana i usuwana głównie przez drogi żółciowe, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby toksyczność doksorubicyny nasila się. Informacje dotyczące odpowiedniego monitorowania czynności wątroby i modyfikacji dawki doksorubicyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego doksorubicyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Olaratumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. W dedykowanych badaniach interakcji lekowych (ang. drug-drug interactions, DDI) nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych u pacjentów między olaratumabem a doksorubicyną.

Nie przeprowadzono żadnych innych oficjalnych badań interakcji z innymi lekami dotyczących olaratumabu i produktów leczniczych często stosowanych u pacjentów z chorobą nowotworową, w tym z mięsakiem tkanek miękkich (np. leków przeciwwymiotnych, przeciwbólowych, przeciwbiegunkowych, doustnych środków antykoncepcyjnych, itp.).

Przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) ani inne enzymy metabolizujące leki, dlatego przewiduje się, że zahamowanie lub indukcja aktywności tych enzymów przez podawane jednocześnie produkty lecznicze nie wpłynie na farmakokinetykę olaratumabu. Przewiduje się również, że olaratumab nie wpłynie na farmakokinetykę podawanych jednocześnie produktów leczniczych.

Podanie szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane drobnoustroje u pacjentów z odpornością osłabioną przez leki stosowane w ramach chemioterapii, w tym także dokсорubicynę, może spowodować rozwój poważnych lub śmiertelnych zakażeń. U pacjentów otrzymujących olaratumab w skojarzeniu z dokсорubicyną należy unikać podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę podczas stosowania olaratumabu. Należy je również poinformować o możliwych zagrożeniach dla przebiegu ciąży i dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki olaratumabu.

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania olaratumabu u kobiet w ciąży lub ilość dostępnych danych jest ograniczona. Badanie dotyczące toksycznego wpływu olaratumabu na rozród i rozwój potomstwa przeprowadzone na myszach z zastosowaniem anty-mysiego przeciwciała PDGFR- α wykazało powstanie wad rozwojowych płodu i zmian w układzie kostnym (patrz punkt 5.3).

Na podstawie mechanizmu działania olaratumabu (patrz punkt 5.1) ustalono, że lek może powodować uszkodzenie płodu. Nie zaleca się stosowania olaratumabu w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji, chyba że potencjalne korzyści usprawiedliwiają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy olaratumab jest wydzielany do pokarmu kobiecego. Ludzka IgG wydzielana jest do pokarmu kobiecego, dlatego nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia olaratumabem i co najmniej przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki leku.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu olaratumabu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Olaratumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na częste występowanie uczucia zmęczenia pacjentów należy pouczyć, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pacjenci leczeni olaratumabem w badaniu fazy 2.

W grupie pacjentów, którym podawano olaratumab łącznie z dokсорubicyną najbardziej poważnymi (stopień ≥ 3 .) działaniami niepożądanymi jakie obserwowano były: neutropenia (54,7%) i bóle kostno-mięśniowe (7,8%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nudności, bóle kostno-mięśniowe, neutropenia i zapalenie błon śluzowych.

Najczęstsze działania niepożądane wymagające definitywnego zakończenia leczenia wystąpiły u 3 (4,7%) pacjentów, u których najczęściej obserwowano reakcje na wlew (3,1%) i zapalenie błon śluzowych (1,6%).

Do znanych objawów toksyczności doksorubicyny obserwowanych w przypadku stosowania doksorubicyny w skojarzeniu z olaratumabem zalicza się zmęczenie, niedokrwistość, trombocytopenię i łysienie. Pełny opis wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem doksorubicyną znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego doksorubicyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2. poniżej wymieniono niepożądane działania leku zgłaszane u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich leczonych olaratumabem w skojarzeniu z doksorubicyną w badaniu fazy 2., zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, według częstości występowania i stopnia ciężkości. Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących olaratumab w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu mięsaków tkanek miękkich podczas fazy 2. badania fazy 1b/2

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane ^a	Częstość ogólna	Częstość występowania działań stopnia 3./4.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
	Limfopenia	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Brak doniesień
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Często
	Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często	Często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Wymioty	Bardzo często	Brak doniesień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle kostno-mięśniowe ^b	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje na wlew ^c	Bardzo często	Często

^a Objawy toksyczności każdego stopnia opisano w kryteriach NCI CTCAE (wersja 4.03).

^b Bóle kostno-mięśniowe obejmują: bóle stawów, bóle kręgosłupa, bóle kości, ból w boku, ból w pachwinie, bóle kostno-mięśniowe klatki piersiowej, bóle kostno-mięśniowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból szyi oraz ból kończyn.

^c Reakcje na wlew obejmują reakcje anafilaktyczne i (lub) wstrząs anafilaktyczny.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje na wlew

Występowanie reakcji na wlew obserwowano u 12,5% pacjentów. Reakcje te przebiegały głównie pod postacią dreszczy, gorączki lub duszności. Ciężkie reakcje na wlew, w tym przypadek śmiertelny (patrz punkt 4.4), odnotowano u 3,1% pacjentów. Reakcje te objawiały się głównie w postaci duszności, utraty przytomności i niedociśnienia. Wszystkie ciężkie reakcje na wlew wystąpiły podczas podawania lub bezpośrednio po podaniu pierwszej dawki olaratumabu.

Neutropenia

W badaniu fazy 2. częstość występowania neutropenii wyniosła 59,4% (wszystkich stopni) i 54,7% (stopnia 3.) w grupie leczonej olaratumabem z doksorubicyną oraz 38,5% (wszystkich stopni) i 33,8% (stopnia 3.) w grupie leczonej samą doksorubicyną. Częstość występowania gorączki neutropenicznej wyniosła 12,5% w grupie leczonej olaratumabem z doksorubicyną oraz 13,8% w grupie leczonej samą doksorubicyną. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawki - patrz punkt 4.2.

Bóle kostno-mięśniowe

W badaniu fazy 2. częstość występowania bólów kostno-mięśniowych wyniosła 64,1% (wszystkich stopni) i 7,8% (stopnia 3.) w grupie leczonej olaratumabem z doksorubicyną oraz 24,6% (wszystkich stopni) i 1,5% (stopnia 3.) w grupie leczonej samą doksorubicyną. U większości pacjentów bóle związane były z podstawową chorobą nowotworową lub z przerzutami, albo z chorobami stwierdzonymi wcześniej lub współistniejącymi. Większość tego typu zdarzeń występowała w pierwszych 4 cyklach leczenia. Dolegliwości bólowe mogą utrzymywać się przez okres od kilku dni do 200 dni. U niektórych pacjentów ból nawracał. Nasilenie dolegliwości bólowych nie zwiększało się z czasem ani w przypadku ich nawrotu.

Objawy kardi toksyczności

W badaniu nie obserwowano znaczących klinicznie różnic między dwiema grupami leczonymi dotyczących kardi toksycznych działań doksorubicyny. Częstość występowania zaburzeń rytmu serca była zbliżona w obydwu grupach (15,6% w grupie stosującej badany schemat leczenia i 15,4% w grupie kontrolnej). Częstość występowania wynikających z leczenia zaburzeń funkcji serca była porównywalna w dwóch grupach leczonych (7,8% w grupie stosującej badany schemat leczenia i 6,2% w grupie kontrolnej).

Zdarzenia krwotoczne

W badaniu fazy 2. częstość występowania zdarzeń krwotocznych uznanych za związane z podawaniem dowolnego leku badanego wyniosła 3,1% w każdej grupie leczonej. Wszystkie te incydenty były zdarzeniami stopnia 1./2., a ich ocenę zakłócały liczne czynniki. W klinicznej fazie programu prac rozwojowych nad olaratumabem zgłoszono trzy zdarzenia stopnia ≥ 3 ., w tym jeden przypadek śmiertelny (patrz punkt 4.4).

Objawy toksyczności u osób w podeszłym wieku

W grupie osób w podeszłym wieku zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ., zdarzenia niepożądane będące przyczyną rezygnacji z leczenia oraz toksyczność hematologiczna występowały częściej niż w całej grupie pacjentów uczestniczących w badaniu (patrz punkt 4.2). Częstość występowania przypadków rezygnacji była porównywalna w obu grupach leczonych we wszystkich grupach wiekowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego z przedawkowaniem produktu leczniczego Lartruvo w badaniach klinicznych z udziałem ludzi. Produkt leczniczy Lartruvo podawano w badaniu fazy 1. w dawkach dochodzących do 20 mg/kg masy ciała w 1. i 8. dniu cyklu trwającego 21 dni i nie osiągnięto maksymalnej dawki tolerowanej. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko produktowi Lartruvo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC27

Mechanizm działania

Olaratumab jest antagonistą receptora α płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR- α), którego ekspresję stwierdza się na komórkach nowotworowych i komórkach podścieliska. Olaratumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim celowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które wiąże się swoiście z PDGFR- α , hamując wiązanie PDGF AA, -BB i -CC oraz aktywację receptora. W wyniku tego olaratumab hamuje szlak sygnałowy PDGFR- α w komórkach nowotworowych i w komórkach podścieliska w warunkach *in vitro*. Ponadto wykazano, że w warunkach *in vivo* olaratumab zakłóca szlak PDGFR- α w komórkach nowotworowych i hamuje wzrost nowotworu.

Immunogenność

Podobnie jak wszystkie białka stosowane w terapii, olaratumab może być immunogenny.

Ogólnie w próbkach z badań klinicznych zarówno przeciwciała antylekowe powstające w związku z leczeniem, jak i przeciwciała neutralizujące występowały rzadko.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaratumabu oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 1b/2 u nieleczonych wcześniej antracyklinami pacjentów z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym lub cytologicznym mięsakiem tkanek miękkich w zaawansowanym stadium rozwoju, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego ani radykalnej radioterapii. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumours, GIST) lub z mięsakiem Kaposiego. Faza 2. tego badania była badaniem z losowym doбором chorych prowadzonym metodą otwartej próby dotyczącym porównania stosowania olaratumabu w skojarzeniu z doksorubicyną wobec samej doksorubicyny. Łącznie w sposób losowy do leczenia włączono 133 pacjentów, z których 129 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku (64 w grupie leczonej olaratumabem i doksorubicyną oraz 65 w grupie leczonej tylko doksorubicyną). Koniecznym kryterium kwalifikacji był potwierdzony w badaniu histopatologicznym lub cytologicznym mięsak tkanek miękkich w zaawansowanym stadium rozwoju oraz stan sprawności 0–2 w skali ECOG. Losowy dobór chorych był stratyfikowany na podstawie ekspresji PDGFR- α (dodatnia lub ujemna), liczby stosowanych wcześniej linii leczenia (0 lub co najmniej 1), typu histologicznego nowotworu (mięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy i inne) oraz stanu sprawności ogólnej wg ECOG (0 lub 1 wobec 2).

Pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej olaratumab (15 mg/kg mc.) w 1. i 8. dniu w skojarzeniu z doksorubicyną (75 mg/m² pc.) podawaną w 1. dniu każdego cyklu trwającego 21 dni maksymalnie do 8 cykli, lub do grupy otrzymującej samą doksorubicynę (75 mg/m² pc.) w 1. dniu każdego cyklu trwającego 21 dni maksymalnie do 8 cykli.

Olaratumab i doksorubicynę podawano we wlewie dożylnym. Zależnie od decyzji badacza, w obydwu grupach leczonych w cyklach 5–8 można było podawać deksrazoksan (w dawce wynoszącej 10:1 w stosunku do dawki doksorubicyny) w 1. dniu każdego cyklu w celu ograniczenia potencjalnych kardiotoxyczności związanej z podawaniem doksorubicyny. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli więcej niż 4 cykle leczenia doksorubicyną otrzymywali deksrazoksan. Pacjenci z grupy leczonej olaratumabem podawanym w skojarzeniu z doksorubicyną mogli kontynuować leczenie olaratumabem w monoterapii do czasu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub stwierdzenia innych czynników stanowiących powód rezygnacji z leczenia.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów były bardzo podobne we wszystkich grupach leczonych w fazie 2. tego badania klinicznego. Mediana wieku wyniosła 58 lat, przy czym 42 pacjentów ukończyło co najmniej 65 lat. 86,4% pacjentów stanowiły osoby rasy białej (kaukaskiej). W tym badaniu stwierdzono ponad 25 różnych podtypów mięsaka tkanek miękkich, przy czym najczęściej występował mięsak gładkokomórkowy (38,4%), niezróżnicowany mięsak pleomorficzny (18,1%) i tłuszczakomięsak (17,3%). Inne podtypy były rzadko reprezentowane. Pacjenci otrzymali wcześniej 0–4 linii leczenia z powodu nowotworu w zaawansowanym stadium rozwoju, ale nie byli dotychczas leczeni antracyklinami. Liczba pacjentów otrzymujących leczenie systemowe po zakończeniu udziału w badaniu była podobna w grupach leczonych. U dziesięciu pacjentów z grupy leczonej olaratumabem i doksorubicyną oraz u 5 pacjentów z grupy leczonej samą doksorubicyną po badaniu zastosowano wyłącznie radioterapię. U 3 pacjentów z grupy leczonej olaratumabem i doksorubicyną oraz u 1 pacjenta z grupy leczonej samą doksorubicyną po zakończeniu udziału w badaniu zastosowano wyłącznie leczenie chirurgiczne. U dwu pacjentów z grupy leczonej olaratumabem i doksorubicyną po zakończeniu udziału w badaniu zastosowano zarówno radioterapię, jak i leczenie chirurgiczne, czego nie zastosowano u żadnego pacjenta z grupy leczonej samą doksorubicyną.

Średnia łączna skumulowana dawka doksorubicyny wyniosła 487,6 mg/m² pc. w grupie leczonej olaratumabem i doksorubicyną oraz 299,6 mg/m² pc. w grupie otrzymującej samą doksorubicynę. Pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS), określany na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy. Najważniejszymi drugorzędowymi parametrami oceny skuteczności były: czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) i odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) (patrz tabela 3.). W omawianym badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS). Czas przeżycia wolnego od progresji choroby określony na podstawie niezależnej, zaślepionej oceny *post-hoc* wyniósł 8,2 miesiąca w porównaniu z 4,4 miesiąca; HR = 0,670, p = 0,1208. W grupie leczonej olaratumabem i doksorubicyną wykazano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z leczeniem doksorubicyną stosowaną w monoterapii w całej badanej populacji. Główną analizę przeprowadzono z uwzględnieniem danych z następujących dwóch podgrup: pacjentów z mięsakiem gładkokomórkowym i pacjentów z nowotworami innymi niż mięsak gładkokomórkowy (pozostałych). Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono na rycinie 2. Różnica odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (odpowieź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR)) określonych na podstawie oceny badaczy nie była istotna statystycznie (18,2% w porównaniu z 11,9% odpowiednio w przypadku pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej olaratumabem i doksorubicyną w porównaniu z pacjentami randomizowanymi do grupy leczonej samą doksorubicyną).

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli 3. oraz na rycinie 1. i rycinie 2.

Tabela 3. Podsumowanie danych dotyczących przeżycia – populacja ITT

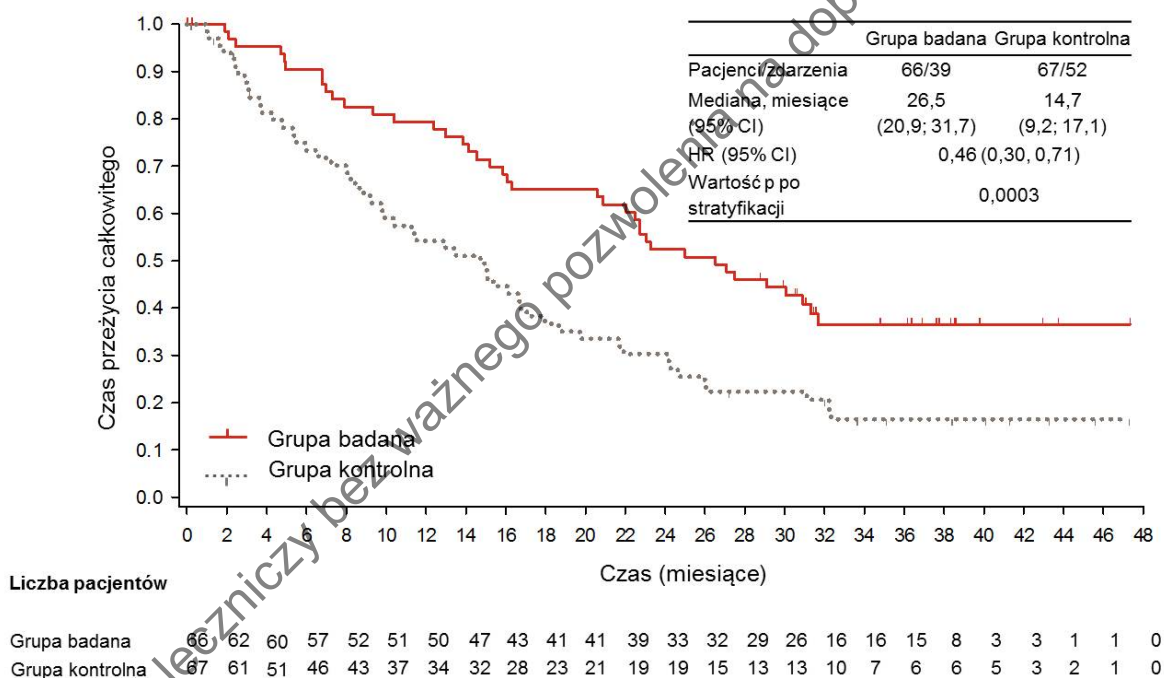
	Lartruvo w skojarzeniu z doksorubicyną (n = 66)	Sama doksorubicyna (n = 67)
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące*		
Mediana (95% CI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Ryzyko względne (HR, 95% CI)	0,672 (0,442; 1,021)	
Wartość p	0,0615**	
Czas przeżycia całkowitego, miesiące		
Mediana (95% CI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Ryzyko względne (HR, 95% CI)	0,463 (0,301; 0,710)	
Wartość p	0,0003	

Wykaz skrótów: CI (confidence interval) – przedział ufności

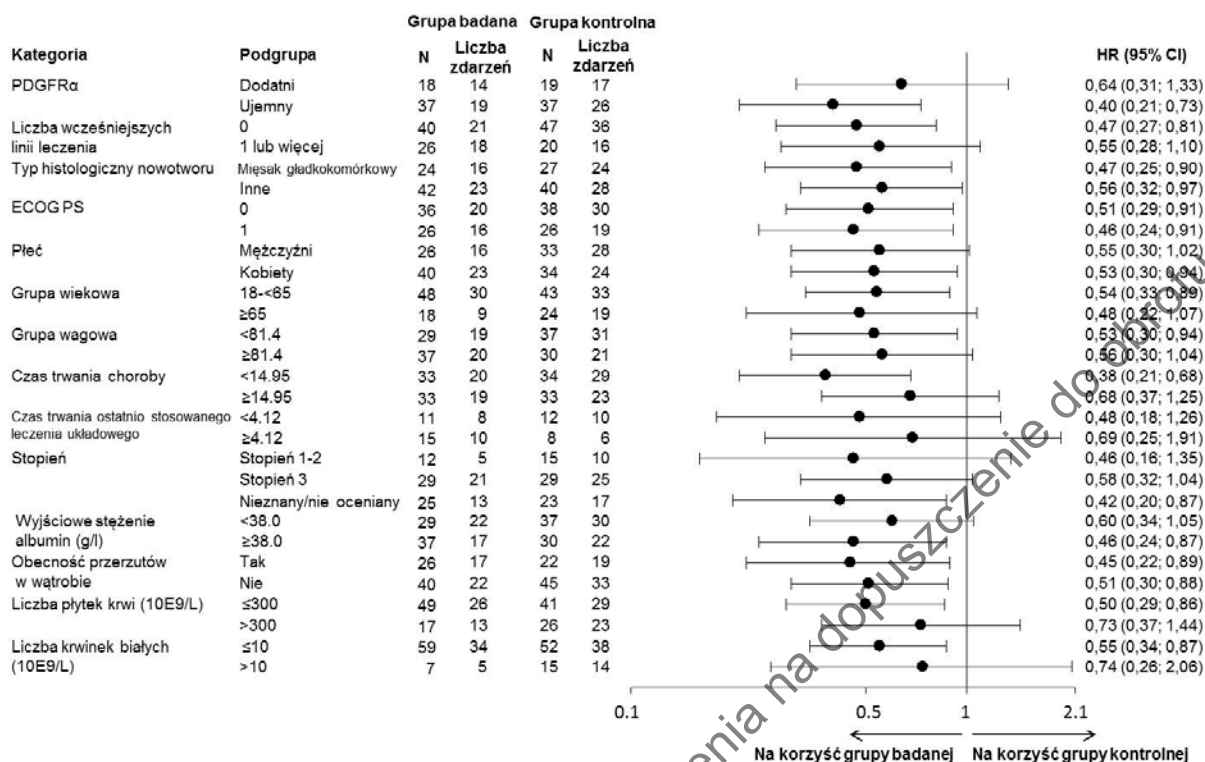
* Według oceny badacza

** Osiągnięto zdefiniowany w protokole badania fazy 2. poziom istotności wynoszący 0,19.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego w przypadku stosowania produktu Lartruvo łącznie z doksorubicyną w porównaniu ze stosowaniem samej doksorubicyny



Rycina 2. Wykres drzewkowy dla analizy czasu przeżycia całkowitego w podgrupach (populacja ITT)



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań olaratumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mięsaka tkanek miękkich (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym¹, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Olaratumab podawany jest wyłącznie we wlewie dożylnym.

Dystrybucja

Średnia (CV%) objętość dystrybucji olaratumabu w stanie stacjonarnym (Vss) wyliczona w oparciu o model farmakokinetyki populacyjnej (PopPK) wynosi 7,7 L (16%).

Eliminacja

Średnia (CV%) wartość klirensu olaratumabu wyliczona w oparciu o PopPK wynosi 0,56 L na dobę (33%). Odpowiada to średniemu końcowemu okresowi półtrwania wynoszącemu około 11 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie analizy PopPK ustalono, że wiek, płeć ani rasa nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę olaratumabu. Stwierdzono dodatnią korelację między klirensiem i objętością dystrybucji a masą ciała pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę olaratumabu. Na podstawie analizy PopPK wykazano nieobecność znaczących klinicznie różnic klirensu olaratumabu u pacjentów z łagodnymi (wyliczony klirens kreatyniny [CL_{Cr}] 60–89 ml/min, n = 43) lub umiarkowanymi (CL_{Cr} 30–59 ml/min, n = 15) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min, n = 85). Nie ma dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} 15–29 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę olaratumabu. Na podstawie analizy PopPK wykazano nieobecność znaczących klinicznie różnic klirensu olaratumabu u pacjentów z łagodnymi (stężenie bilirubiny całkowitej mieszczące się w górnej granicy normy [GGN] i AspAT > GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 1,0–1,5-krotnie GGN i dowolny poziom AspAT, n = 16) lub umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 1,5–3,0-krotnie GGN, n = 1) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i AST ≤ GGN, n = 126). Nie ma dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3,0-krotnie GGN i dowolny poziom AspAT).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących oceny potencjału rakotwórczego, genotoksyczności ani niekorzystnego wpływu olaratumabu na płodność. Podawanie anty-mysiego przeciwciała zastępczego przeciwko PDGFR-α ciężarnym samicom myszy w okresie organogenezy w dawce wynoszącej 50 i 150 mg/kg spowodowało zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych (nieprawidłowy rozwój powiek) i zmian w układzie kostnym (dodatkowe punkty kostnienia w kości czołowej/ciemieniowej). U płodów myszy, którym podawano zastępcze przeciwciało, działania niepożądane występowały, gdy narażenie było mniejsze niż wartość AUC po maksymalnej dawce olaratumabu zalecanej u ludzi wynoszącej 15 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Glicyna (E640)

Chlorek sodu

Monochlorowodorek L-histydyny jednowodny

L-histydyna

Polisorbat 20 (E432)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy podawać z roztworami zawierającymi dekstran ani z nimi mieszać.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata.

Po rozcieńczeniu

Ten produkt nie zawiera substancji konserwujących. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany do podania roztwór należy zużyć niezwłocznie. Jeśli roztwór nie został niezwłocznie użyty należy go przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny i dodatkowo maksymalnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C), pod warunkiem że produkt rozcieńczono z zachowaniem kontrolowanych i walidowanych warunków aseptyki. Czas przechowywania obejmuje czas trwania wlewu dożylnego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

19 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z elastomeru chlorobutyłowego z aluminiowym uszczelnieniem i zatyczką z polipropylenu.

50 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z elastomeru chlorobutyłowego z aluminiowym uszczelnieniem i zatyczką z polipropylenu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę o pojemności 19 ml.

Opakowanie zawiera 2 fiołki o pojemności 19 ml.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę o pojemności 50 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość roztworu.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie należy wstrząsać fiolką.

Przed podaniem zawartość fiolki należy sprawdzić w celu wykrycia obecności zanieczyszczeń stałych i zmiany zabarwienia (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub barwy jasnożółtej i wolny od widocznych zanieczyszczeń stałych).

W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych lub zmiany barwy roztworu fiolkę należy wyrzucić. Należy obliczyć dawkę i objętość koncentratu olaratumabu konieczną do przygotowania roztworu do infuzji. Fiolki zawierają 190 mg lub 500 mg olaratumabu w postaci roztworu o stężeniu wynoszącym 10 mg/ml. Jako rozcieńczalnika należy używać wyłącznie roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Użycie fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

Opierając się na wyliczonej objętości olaratumabu, należy z fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych o pojemności 250 ml usunąć odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść

wyliczoną objętość olaratumabu do pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Całkowita końcowa objętość roztworu w pojemniku powinna wynieść 250 ml. Pojemnik należy delikatnie odwrócić, aby odpowiednio wymieszać zawartość. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ roztworu do infuzji ANI WSTRZĄSAĆ nim.

Użycie pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych

Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść wyliczoną objętość olaratumabu do pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Do pojemnika należy następnie dodać wystarczającą ilość roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak by całkowita objętość roztworu wyniosła 250 ml. Pojemnik należy delikatnie odwrócić, aby odpowiednio wymieszać zawartość. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ roztworu do infuzji ANI WSTRZĄSAĆ nim.

Podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Należy użyć oddzielnego zestawu do wlewów dożylnych, a po zakończeniu podawania wlewu zestaw do wlewów dożylnych należy przepłukać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Wszelkie pozostałe w fiolce resztki olaratumabu należy wyrzucić, ponieważ produkt nie zawiera żadnych konserwantów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1143/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
STANY ZJEDNOCZONE

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
Alcobendas
28108 Madryt
HISZPANIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaratumabu w leczeniu pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich w zaawansowanym stadium rozwoju, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić sprawozdanie z badania klinicznego 3. fazy JGDJ, w którym porównuje się grupę otrzymującą olaratumab łącznie z doksorubicyną do grupy otrzymującej doksorubicynę u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich w stadium zaawansowanym lub z przerzutami (w tym eksploracyjne dane dotyczące biomarkerów).	31 stycznia 2020

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE TEKSTUROWE – fiolka o pojemności 50 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
olaratumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 10 mg olaratumabu.
Jedna fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg olaratumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, glicyna, chlorek sodu, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-histydyna, polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

500 mg/50 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1143/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE TEKSTUROWE – fiolka o pojemności 19 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
olaratumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 10 mg olaratumabu.
Jedna fiolka o pojemności 19 ml zawiera 190 mg olaratumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, glicyna, chlorek sodu, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-histydyna, polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

190 mg/19 ml
1 fiolka
2 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1143/002 – 1 fiołka o pojemności 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 fiołki o pojemności 19 ml.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOŁKI – fiołka o pojemności 50 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat jałowy
olaratumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 10 mg olaratumabu.
Jedna fiołka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg olaratumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, glicyna, chlorek sodu, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-histydyna, polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

500 mg/50 ml
1 fiołka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie i.v. po rozcieńczeniu.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1143/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOŁKI – fiołka o pojemności 19 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat jałowy
olaratumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 10 mg olaratumabu.
Jedna fiołka o pojemności 19 ml zawiera 190 mg olaratumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, glicyna, chlorek sodu, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-histydyna, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

190 mg/19 ml

1 fiołka

2 fiołki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie i.v. po rozcieńczeniu.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1143/002 – 1 fiołka o pojemności 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 fiołki o pojemności 19 ml.

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Olaratumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lartruvo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lartruvo
3. Jak stosować lek Lartruvo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lartruvo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lartruvo i w jakim celu się go stosuje

Lartruvo zawiera substancję czynną olaratumab, która należy do grupy leków nazywanych przeciwciałami monoklonalnymi.

Olaratumab w sposób specyficzny rozpoznaje białko i wiąże się z tym białkiem znanym jako receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR- α). Receptor PDGFR- α znajduje się w dużych ilościach na niektórych komórkach nowotworowych i pobudza komórki do wzrostu i podziałów. Gdy olaratumab wiąże się z PDGFR- α może uniemożliwić wzrost i przeżycie komórek nowotworowych.

Lek Lartruvo stosowany jest w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym zwanym doksorubicyną w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich, które nie były wcześniej leczone doksorubicyną. Mięsak tkanek miękkich jest nowotworem wywodzącym się z tkanek miękkich, takich jak mięśnie, tkanka tłuszczowa, chrząstki i naczynia krwionośne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lartruvo

Kiedy nie stosować leku Lartruvo

- jeśli pacjent ma uczulenie na olaratumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta:

- pacjent stosuje jakiegokolwiek leki z powodu choroby serca lub choroby wątroby

Jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej zdarzeń (lub w razie wątpliwości), należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

– **Reakcja na wlew**

Podczas stosowania leku Lartruvo mogą wystąpić reakcje związane z podaniem leku we wlewie dożylnym. Reakcje te mogą mieć podłoże alergiczne. Do objawów można zaliczyć ból kręgosłupa, ból i (lub) ucisk w klatce piersiowej, dreszcze, gorączkę, nagłe zaczerwienienie skóry, problemy z oddychaniem oraz świszczący oddech. W ciężkich przypadkach może wystąpić bardzo niskie ciśnienie tętnicze krwi, zasłabnięcie i wyczerpanie oddechowe spowodowane zwężeniem dróg oddechowych, które może być groźne dla życia. Przed podaniem produktu Lartruvo lekarz poda pacjentowi inne leki, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji na wlew. Podczas podawania wlewu i po jego zakończeniu lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują objawy niepożądane. Jeśli wystąpi ciężka reakcja na wlew, lekarz prowadzący może zalecić zmniejszenie dawki leku Lartruvo lub przerwanie podawania leku. Szczegółowe informacje na temat reakcji na wlew, które mogą wystąpić w trakcie podawania lub po podaniu leku we wlewie dożylnym, patrz punkt 4.

– **Krwawienia**

Lek Lartruvo i doksorubicyna mogą spowodować zmniejszenie liczby płytek krwi. Płytki krwi uczestniczą w procesie krzepnięcia krwi, a mała liczba płytek może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. W przypadku istotnego krwawienia mogą wystąpić takie objawy, jak skrajne zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub zmiana barwy stolca. Przed rozpoczęciem stosowania leku Lartruvo lekarz prowadzący sprawdzi liczbę płytek krwi.

– **Zmniejszenie liczby białych krwinek**

Lek Lartruvo i doksorubicyna mogą spowodować zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym także granulocytów obojętnochłonnych). Ważną funkcją krwinek białych jest zwalczanie zakażeń. Zmniejszenie liczby białych krwinek może spowodować zwiększenie ryzyka zakażenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Lartruvo lekarz prowadzący sprawdzi liczbę krwinek białych.

Dzieci i młodzież

Lek Lartruvo nie powinien być podawany pacjentom w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak informacji dotyczących jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Lartruvo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Należy unikać zajścia w ciążę podczas stosowania leku Lartruvo i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki leku, ponieważ może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Należy zapytać lekarza o najlepsze metody antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy olaratumab przenika do pokarmu kobiecego i czy istnienie zagrożenie dla niemowląt karmionych piersią. **Należy zapytać lekarza prowadzącego**, czy można karmić niemowlę piersią w trakcie stosowania leku Lartruvo lub po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Lartruvo wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wpływających niekorzystnie na zdolność koncentracji i czas reakcji, takich jak zmęczenie, nie należy kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

Lek Lartruvo zawiera sód

Ten lek zawiera 22 mg sodu w każdej fiołce o pojemności 19 ml i 57 mg sodu w każdej fiołce o pojemności 50 ml. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę wymagającą kontroli spożycia sodu.

3. Jak stosować lek Lartruvo

Leczenie lekiem Lartruvo będzie nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Premedykacja

Przed podaniem leku Lartruvo pacjent otrzyma leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji na wlew.

Dawka i sposób podawania

Zalecana dawka leku Lartruvo to 15 mg na kilogram masy ciała pacjenta, podawane w 1. i 8. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Lek Lartruvo jest podawany w skojarzeniu z doksorubicyną stosowaną maksymalnie do 8 cykli, a następnie stosowany jest jako jedyny lek (w monoterapii). Liczba wlewów leku przewidzianych dla danego pacjenta będzie zależała od odpowiedzi na leczenie lekiem Lartruvo i czasu trwania odpowiedzi oraz od samopoczucia pacjenta. Lekarz omówi to z pacjentem.

Ten lek podawany jest we wlewie do wnętrza żyły w postaci kroplówki. Kroplówka będzie trwała około 60 minut.

Szczegółowe zalecenia przeznaczone dla lekarza prowadzącego lub pielęgniarki dotyczące sposobu przygotowania wlewu leku Lartruvo zawarte są na końcu ulotki dołączonej do opakowania leku (patrz: „Instrukcja postępowania”).

Modyfikacja dawki

Podczas każdego wlewu dożylnego lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują objawy niepożądane. Lekarz prowadzący może także zmniejszyć dawkę leku Lartruvo lub przełożyć datę jej podania, jeśli u pacjenta wystąpią poważne działania niepożądane, w tym zmniejszenie liczby krwinek białych. Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi reakcja na wlew, szybkość podawania wlewu zostanie zmniejszona lub podanie wlewu zostanie przerwane przez lekarza lub pielęgniarkę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz prowadzący omówi tę kwestię z pacjentem i wytłumaczy mu, jakie korzyści i zagrożenia wiążą się z leczeniem.

Zgłaszano występowanie wymienionych niżej działań niepożądanych:

Reakcje na wlew

Stosowanie leku Lartruvo wiązało się z występowaniem reakcji na wlew (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). **Jeśli pacjent poczuje się źle w czasie podawania wlewu dożylnego, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.** Poniżej wymieniono niektóre typowe objawy związane z reakcją na wlew:

- Zasłabnięcie
- Gorączka
- Dreszcze
- Nagłe zaczerwienienie twarzy
- Dusznosc

Mogą również występować inne objawy (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Lekarz prowadzący może rozważyć zmniejszenie szybkości podawania leku Lartruvo we wlewie dożylnym lub przerwanie wlewu, aby objawy ustąpiły.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności;
- bóle mięśni, stawów lub kości (bóle kostno-mięśniowe);
- zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów, co może powodować zwiększenie ryzyka zakażenia);
- ból lub obecność nadżerek błony śluzowej jamy ustnej lub gardła (zapalenie błon śluzowych);
- wymioty;
- biegunka;
- ból głowy;
- reakcje na wlew.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lartruvo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie należy zamrażać fiolki ani wstrząsać nią.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór do infuzji: lek musi być użyty natychmiast po rozcieńczeniu i przygotowaniu do podania. Jeśli lek nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle lek może być przechowywany nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C i dodatkowo maksymalnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Nie wolno zamrażać roztworu do infuzji ani wstrząsać nim. Nie należy podawać roztworu w przypadku zauważenia jakichkolwiek zanieczyszczeń stałych lub zmiany zabarwienia.

Ten lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nie należy przechowywać niezużytych pozostałości roztworu do infuzji z przeznaczeniem do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lartruvo

- Substancją czynną leku jest olaratumab. Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg olaratumabu.
Każda fiolka o pojemności 19 ml zawiera 190 mg olaratumabu.
Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg olaratumabu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, glicyna, monochlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-histydyna, chlorek sodu (*patrz punkt 2 „Lek Lartruvo zawiera sól”*), polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Lartruvo i co zawiera opakowanie

Lartruvo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy), jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym płynem zamkniętym w szklanej fiolce z korkiem z elastomeru.

Dostępne są opakowania zawierające:

- 1 fiolkę o pojemności 19 ml.
- 2 fiołki o pojemności 19 ml.
- 1 fiolkę o pojemności 50 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 67364000

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{miesiąc RRRR}>

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Instrukcja postępowania
Lartruvo 10 mg/ml
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
olaratumab

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość roztworu.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Zawartość fiolki należy sprawdzić pod kątem obecności zanieczyszczeń stałych i zmiany zabarwienia. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przed rozcieńczeniem przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub barwy jasnożółtej. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych lub zmiany barwy roztworu fiolkę należy wyrzucić.

Fiolki zawierają 190 mg lub 500 mg olaratumabu w postaci roztworu o stężeniu 10 mg/ml; należy obliczyć dawkę i objętość koncentratu olaratumabu konieczną do przygotowania roztworu do infuzji. Jako rozcieńczalnika należy używać wyłącznie roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu wynoszącym 9 mg/ml (0,9%).

W celu podania z użyciem gotowych wypełnionych pojemników do infuzji

Opierając się na wyliczonej objętości olaratumabu, należy z fabrycznie napełnionego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych o pojemności 250 ml usunąć odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i do pojemnika dodać olaratumab, tak by końcowa objętość roztworu w pojemniku ponownie wyniosła 250 ml. Delikatnie odwrócić pojemnik w celu wymieszania. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ roztworu do infuzji ANI WSTRZĄSAĆ nim. NIE WOLNO rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi roztworami elektrolitów lub produktami leczniczymi.

W celu podania z użyciem pustych pojemników do infuzji

Przestrzegając zasad aseptyki, należy przenieść wyliczoną objętość olaratumabu do pustego pojemnika na roztwory do infuzji dożylnych. Do pojemnika należy następnie dodać wystarczającą ilość roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak by całkowita objętość roztworu wyniosła 250 ml. Delikatnie odwrócić pojemnik w celu wymieszania. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ roztworu do infuzji ANI WSTRZĄSAĆ nim. NIE WOLNO rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi roztworami elektrolitów lub produktami leczniczymi.

Produkt należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Należy używać oddzielnego zestawu do wlewów dożylnych. Na zakończenie wlewu zestaw należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Leki przeznaczone do podania drogą pozajelitową należy przed podaniem obejrzeć i sprawdzić, czy nie zawierają zanieczyszczeń stałych. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych roztwór do infuzji należy wyrzucić.

Wszelkie pozostałe w fiolce resztki olaratumabu należy wyrzucić, ponieważ produkt nie zawiera żadnych konserwantów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Wszelkie niewykorzystane resztki leków lub ich odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji olaratumab, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Na podstawie zgłoszeń przypadków reakcji anafilaktycznej i wstrząsu anafilaktycznego otrzymanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, te działania niepożądane należy wyraźnie wskazać w kategorii reakcji na wlew w punkcie 4.8 ChPL. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych i (lub) wstrząsu anafilaktycznego została już uwzględniona jako część reakcji na wlew stopnia 3.-4. w tabeli działań niepożądanych w tym samym punkcie ChPL. Aktualna treść ulotki dołączonej do opakowania w wystarczający sposób informuje o tym ryzyku.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji olaratumab komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną olaratumab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu