

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg olaratumab.

Hvert 19 ml hætteglas indeholder 190 mg olaratumab.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mg olaratumab.

Olaratumab er et humant monoklonalt IgG1-antistof og fremstilles i murine (NS0) celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert 19 ml hætteglas indeholder ca. 22 mg (1 mmol) natrium.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder ca. 57 mg (2,5 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul opløsning uden synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lartruvo i kombination med doxorubicin er indiceret til behandling af voksne patienter med avanceret bløddelssarkom, som ikke er egnede til kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er blevet behandlet med doxorubicin (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med olaratumab skal indledes og superviseres af læger med onkologisk erfaring. Under infusionen skal patienterne monitoreres for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er), og der skal være adgang til genoplivningsudstyr (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis af olaratumab er 15 mg/kg som intravenøs infusion på dag 1 og dag 8 i hver 3-ugers-serie indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Lartruvo administreres i kombination med doxorubicin i op til 8 behandlingsserier og derefter som Lartruvo-monoterapi til patienter, hvis sygdom ikke er progredieret. Doxorubicin gives på dag 1 i hver serie efter Lartruvo-infusionen.

Præmedicinering

Alle patienter bør præmedicineres med en H₁-antagonist (f.eks. diphenhydramin) og dexamethason (eller tilsvarende lægemidler) intravenøst 30-60 minutter forud for olaratumab-doserne på dag 1 og dag 8 i serie 1. I de efterfølgende serier bør en H₁-antagonist (f.eks. diphenhydramin) gives intravenøst 30-60 minutter forud for hver dosis af olaratumab.

Infusionen bør afbrydes hos patienter, der får en IRR af grad 1 eller 2, og paracetamol, en H₁-antagonist og dexamethason (eller tilsvarende lægemidler) bør administreres efter behov. Ved alle efterfølgende infusioner bør der præmedicineres med følgende (eller tilsvarende lægemidler) diphenhydraminhydrochlorid (intravenøst), paracetamol og dexamethason.

Hvis intravenøs administration af en H₁-antagonist ikke er mulig, bør der præmedicineres med et tilsvarende andet lægemiddel (f.eks. oralt diphenhydraminhydrochlorid mindst 90 minutter før infusionen).

Justering af olaratumabdosis

Der henvises til produktresuméet for doxorubicin vedrørende anbefalinger om dosisjustering af doxorubicin.

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)

I tabel 1 er der givet anbefalinger til håndtering af IRR'er ved olaratumab.

Tabel 1 – Anbefalinger til håndtering af infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)

Toksicitetsgrad ^a	Anbefalinger til håndtering (enhver forekomst)
Grad 1-2	<ul style="list-style-type: none">• Stop infusionen.• Administrer paracetamol, H₁-antagonist og dexamethason efter behov (se afsnittet om præmedicinering).• Når reaktionen er gået over, genoptages infusionen med en 50% lavere infusionshastighed.^b• Monitorer patienten for forværring af tilstanden.• Se afsnittet om præmedicinering i forbindelse med håndtering af efterfølgende infusioner.
Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Seponer olaratumab omgående og permanent (se pkt. 4.4).

^a Grad i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), version 4.03.

^b Når infusionshastigheden er blevet nedsat på grund af en infusionsrelateret reaktion af grad 1 eller 2, anbefales det at benytte den lavere infusionshastighed ved alle efterfølgende infusioner. Infusionens varighed bør ikke overstige 2 timer.

Anden ikke-hæmatologisk toksicitet

Ved alvorlig ikke-hæmatologisk toksicitet af grad ≥ 3 , der vurderes at være relateret til olaratumab, bør dosering af olaratumab udskydes, indtil toksiciteten er \leq grad 1 eller tilbage til *baseline*-niveau før behandlingen. Ved efterfølgende infusioner skal dosis reduceres til 12 mg/kg ved alvorlig grad 3 toksicitet og til 10 mg/kg ved grad 4 toksicitet. Hvis en grad 3 toksicitet vender tilbage på trods af dosisreduktion, skal dosis reduceres yderligere til 10 mg/kg. Hvis en grad 4 toksicitet vender tilbage, skal olaratumab seponeres permanent.

Neutropeni

Hvis der opstår neutropenisk feber/infektion eller grad 4 neutropeni, som varer længere end 1 uge, bør administration af olaratumab midlertidigt afbrydes, indtil det absolutte neutrofiltal er 1.000/ μ l eller højere, og herefter bør olaratumab-behandlingen genoptages med en reduceret dosis på 12 mg/kg.

Hvis neutropenisk feber/infektion eller grad 4 neutropeni, som varer længere end 1 uge, vender tilbage på trods af dosisreduktion, skal dosis reduceres yderligere til 10 mg/kg.

Særlige populationer

Ældre (> 65 år)

Der er kun meget begrænsede data for ældre patienter > 75 år (se pkt. 4.8 og 5.1). Dosisreduktion ud over de dosisreduktioner, der anbefales til den generelle population, er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier med olaratumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Populationsfarmakokinetiske data tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om administration af olaratumab til patienter med svært nedsat nyrefunktion (beregnet kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier med olaratumab hos patienter med nedsat leverfunktion. Populationsfarmakokinetiske data tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der er meget begrænsede data om administration af olaratumab til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Olaratumabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Efter fortynding med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske administreres olaratumab som en intravenøs infusion over ca. 60 minutter. For at tilpasse behandlingen til større infusionsvolumener, der kan være nødvendige for patienter, som behøver højere doser, bør varigheden af infusionen øges, så den maksimale infusionshastighed på 25 mg/minut ikke overskrides.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er blevet rapporteret infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er), herunder anafylaktiske reaktioner, i kliniske studier med olaratumab. Størstedelen af disse reaktioner opstod under eller efter den første infusion af olaratumab. Symptomer på IRR'er omfattede blussen, åndenød, bronkospasme og feber/kulderystelser og i visse tilfælde manifesteret med svær hypotension, anafylaktisk shock eller hjertestop med dødelig udgang. Svære IRR'er som anafylaktiske reaktioner kan forekomme til trods af præmedicinering. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på IRR'er under infusionen, og der skal være adgang til genoplivningsudstyr. Se pkt. 4.2 for håndtering af IRR'er og dosisjustering hos patienter, der får en grad 1 eller 2 IRR under infusionen. Det anbefales at præmedicinere patienter, der tidligere har haft en grad 1 eller 2 IRR, med diphenhydraminhydrochlorid (intravenøst), paracetamol og dexamethason. Olaratumab skal seponeres omgående og permanent hos patienter, der får en IRR af grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2 og 4.8).

Neutropeni

Patienter i behandling med olaratumab og doxorubicin er i risiko for at udvikle neutropeni (se pkt. 4.8). Neutrofil-tallet skal kontrolleres inden administration af olaratumab på dag 1 og dag 8 i hver serie. Neutrofil-tallet skal monitoreres under behandlingen med olaratumab og doxorubicin, og understøttende behandling som antibiotika eller G-CSF skal administreres i henhold til lokale retningslinjer. Se pkt. 4.2 for dosisjustering i forbindelse med neutropeni.

Blødninger

Patienter i behandling med olaratumab og doxorubicin er i risiko for at få blødninger (se pkt. 4.8). Trombocyt-tallet skal kontrolleres inden administration af olaratumab på dag 1 og dag 8 i hver serie. Koagulationsparametre skal monitoreres hos patienter med tilstande, der disponerer til blødning, såsom behandling med antikoagulantia. I et studie med olaratumab i kombination med liposomal doxorubicin var der ét tilfælde af dødelig intrakraniell blødning hos en patient, som havde haft et fald i løbet af behandlingen.

Patienter, der tidligere er blevet behandlet med antracykliner

Risikoen for kardial toksicitet øges med stigende kumulative doser af antracykliner, herunder doxorubicin. Der foreligger ingen data for kombinationen af olaratumab og doxorubicin hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med antracykliner, herunder doxorubicin (se pkt. 4.1).

Natriumfattig diæt

Dette lægemiddel indeholder 22 mg natrium pr. 19 ml hætteglas og 57 mg natrium pr. 50 ml hætteglas. Dette bør tages i betragtning ved administration til patienter på en natriumkontrolleret diæt.

Kardial toksicitet

Doxorubicin kan forårsage kardiotoxicitet. Risikoen for toksicitet øges med stigende kumulative doser og er højere hos personer med kardiomyopati, mediastinal bestråling eller hjertesygdom i anamnesen. For at minimere doxorubicin-relateret kardiotoxicitet bør relevante kardiobeskyttende foranstaltninger (måling af LVEF såsom ECHO eller MUGA-scanning, EKG-monitorering og/eller brug af kardiobeskyttende midler) overvejes og planlægges hos alle patienter før og under behandlingen.

Der henvises til produktresuméet for doxorubicin vedrørende anbefalinger om kardial monitorering.

I fase 2-studiet fik patienter i begge behandlingsgrupper, der fik 5 eller flere serier med doxorubicin, dexrazoxan forud for hver doxorubicindosis fra serie 5 og fremefter for at minimere risikoen for doxorubicin-relateret kardiotoxicitet (se pkt. 4.8 og 5.1).

Nedsat leverfunktion

Da doxorubicin metaboliseres hurtigt og primært elimineres via galdesystemet, øges toksiciteten af doxorubicin hos patienter med nedsat leverfunktion. Der henvises til produktresuméet for doxorubicin vedrørende relevant monitorering af leverfunktionen samt dosisjustering af doxorubicin hos patienter med nedsat leverfunktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Olaratumab er et humant monoklonalt antistof. I et målrettet DDI- (*drug-drug interaction*) studie blev der ikke observeret farmakokinetisk interaktion mellem olaratumab og doxorubicin hos patienterne.

Der er ikke udført formelle DDI-studier med olaratumab og andre lægemidler, der almindeligvis bruges hos cancerpatienter, herunder patienter med bløddelssarkom (f.eks. antiemetika, analgetika, lægemidler mod diarré, orale kontræptiva osv.).

Da monoklonale antistoffer ikke metaboliseres af CYP-zymer eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer, forventes det ikke, at hæmning eller induktion af disse enzymer

af samtidigt administrerede lægemidler vil påvirke olaratumabs farmakokinetik. Tilsvarende forventes olaratumab ikke at påvirke farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler.

Administration af levende eller levende svækkede vacciner til patienter, der er immunkompromitterede af kemoterapeutika, herunder doxorubicin, kan medføre alvorlige og dødelige infektioner. Vaccination med levende vacciner bør undgås hos patienter i behandling med olaratumab i kombination med doxorubicin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception hos kvinder

Fertile kvinder skal rådes til at undgå graviditet under behandlingen med olaratumab og skal informeres om den mulige risiko for graviditeten og fosteret. Fertile kvinder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste olaratumabdosis.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af olaratumab til gravide kvinder. Et studie af reproduktions- og udviklingstoksicitet hos mus udført med et anti-murint PDGFR α -antistof viste føtale misdannelser og skeletforandringer (se pkt. 5.3).

Ud fra dets virkningsmekanisme (se pkt. 5.1) har olaratumab potentiale til at forårsage fosterskader. Olaratumab bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om olaratumab udskilles i human mælk. Humant IgG udskilles i human mælk, og derfor anbefales amning ikke under behandling med olaratumab og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om olaratumabs indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Olaratumab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, pga. hyppig forekomst af træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Patienter behandlet med olaratumab i fase 2-studiet

I olaratumab plus doxorubicin-armen var de alvorligste (grad ≥ 3) bivirkninger neutropeni (54,7 %) og muskuloskeletale smerter (7,8 %).

De hyppigst forekommende bivirkninger var kvalme, muskuloskeletale smerter, neutropeni og mucositis.

De hyppigste bivirkninger forbundet med permanent seponering forekom hos 3 (4,7 %) patienter, hvor de hyppigste var infusionsrelaterede reaktioner (3,1 %) og mucositis (1,6 %).

Kendte bivirkninger for doxorubicin og observeret ved kombinationen af olaratumab og doxorubicin inkluderer træthed, anæmi, trombocytopeni og alopeci. Der henvises til produktresuméet for doxorubicin for den fulde beskrivelse af alle bivirkninger forbundet med doxorubicin.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, der blev rapporteret i fase 2-studiet hos patienter med bløddelssarkom i behandling med olaratumab plus doxorubicin, er anført nedenfor i tabel 2 i henhold til MedDRA-systemorganklasse, hyppighed og sværhedsgrad. Følgende konvention er brugt til klassificering af hyppigheden:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Bivirkningerne i hver hyppighedsgruppe er listet således, at de alvorligste er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter, som fik olaratumab plus doxorubicin mod bløddelssarkom i fase 2-delen af fase 1b/2-studiet

Systemorgan-klasse	Bivirkning ^a	Samlet hyppighed	Grad 3/4 hyppighed
Blod og lymfesystem	Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Lymfopeni	Meget almindelig	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig	Ingen rapporteret
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	Almindelig
	Mucositis	Meget almindelig	Almindelig
	Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
	Opkastning	Meget almindelig	Ingen rapporteret
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter ^b	Meget almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Infusionsrelaterede reaktioner ^c	Meget almindelig	Almindelig

^a Se NCI-CTCAE (version 4.03) for hver toksicitetsgrad.

^b Muskuloskeletale smerter omfatter artralgi, rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, lyskesmerter, muskuloskeletale smerter i thorax, muskuloskeletale smerter, myalgi, muskelspasmer, nakkesmerter og ekstremitetssmerter.

^c Infusionsrelaterede reaktioner inkluderer anafylaktiske reaktioner/anafylaktisk chok.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)

IRR'er blev rapporteret hos 12,5 % af patienterne og var overvejende kulderystelser, feber eller dyspnø. Alvorlige IRR'er, herunder ét dødeligt tilfælde (se pkt. 4.4), blev rapporteret hos 3,1 % af patienterne og var overvejende åndenød, bevidstløshed og hypotension. Alle svære IRR'er opstod under eller umiddelbart efter den første administration af olaratumab.

Neutropeni

I fase 2-studiet var forekomsten af neutropeni 59,4 % (alle grader) og 54,7 % (grad 3) i olaratumab plus doxorubicin-armen og 38,5 % (alle grader) og 33,8 % (grad 3) i doxorubicin-armen (doxorubicin alene). Hyppigheden af febril neutropeni var 12,5 % i olaratumab plus doxorubicin-armen og 13,8 % i doxorubicin-armen. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisjustering.

Muskuloskeletale smerter

I fase 2-studiet var forekomsten af muskuloskeletale smerter 64,1 % (alle grader) og 7,8 % (grad 3) i olaratumab plus doxorubicin-armen og 24,6 % (alle grader) og 1,5 % (grad 3) i doxorubicin-armen. Hos de fleste patienter var smerten forbundet med patientens underliggende cancer, metastaser, tidligere sygdomme eller samtidige sygdomme. Hovedparten af disse bivirkninger indtrådte i løbet af de første 4 serier. Smerten kan have en varighed fra få dage og op til 200 dage. Hos nogle patienter var smerten tilbagevendende. Smerten forværredes ikke over tid eller ved tilbagefald.

Kardial toksicitet

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i doxorubicin-relateret kardiotoxicitet mellem de to behandlingsarme i studiet. Forekomsten af hjertearytmier var af samme størrelsesorden i de to arme (15,6 % i den eksperimentelle arm og 15,4 % i kontrolarmen). Forekomsten af kardial dysfunktion opstået under behandlingen var sammenlignelig i de to arme (7,8 % i den eksperimentelle arm og 6,2 % i kontrolarmen).

Blødninger

I fase 2-studiet var hyppigheden af blødningstilfælde, der blev anset for relateret til studielægemidlerne, 3,1 % i de to behandlingsarme. Alle disse hændelser var af grad 1/2 og havde mange konfunderende faktorer. I hele det kliniske udviklingsprogram for olaratumab er der rapporteret om tre grad ≥ 3 hændelser, herunder en dødelig (se pkt. 4.4).

Toksicitet hos ældre

Der var en højere forekomst af grad ≥ 3 bivirkninger, bivirkninger, som medførte seponering, og af hæmatologisk toksicitet hos den ældre population sammenlignet med den samlede studiepopulation (se pkt. 4.2). Seponeringshyppigheden var sammenlignelig mellem behandlingsarmene på tværs af alle aldersgrupper.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af Lartruvo fra kliniske studier hos mennesker. I et fase 1-studie er Lartruvo blevet administreret i doser på op til 20 mg/kg på dag 1 og dag 8 i en 21-dages-serie, uden at en maksimalt tolereret dosis blev nået. I tilfælde af overdosering skal der gives understøttende behandling. Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering med Lartruvo.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC27

Virkningsmekanisme

Olaratumab er en antagonist af trombocytale vækstoffaktorreceptor- α (PDGFR- α), udtrykt på tumor- og stromaceller. Olaratumab er et målrettet, rekombinant, fuldt humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der specifikt binder til PDGFR- α og dermed blokerer for binding af PDGF-AA, -BB og -CC og receptoraktivering. Som et resultat hæmmer olaratumab *in vitro* PDGFR- α -signalvejen i tumor- og stromaceller. Derudover er det vist, at olaratumab *in vivo* afbryder PDGFR- α -kaskaden i tumorceller og hæmmer tumorvækst.

Immunogenicitet

I lighed med alle andre terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet.

Samlet set var der en lav incidens af både behandlingsrelaterede anti-drug-antistoffer og neutraliserende antistoffer i prøver fra kliniske studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

Olaratumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i et fase 1b/2-multicenterstudie hos patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet avanceret bløddelssarkom, som ikke var egnede til kurativ behandling med operation eller strålebehandling, og som ikke tidligere var blevet behandlet med antracykliner. Patienter med gastrointestinale stromale tumorer (GIST) eller Kaposi sarkom blev ikke indrullet. Fase 2-delen af studiet var et randomiseret, åbent studie med olaratumab plus doxorubicin *versus* doxorubicin alene. I alt 133 patienter blev randomiseret, og af disse fik 129 mindst én dosis af studiebehandlingen (64 i olaratumab plus doxorubicin-armen og 65 i doxorubicin-armen). Det var et krav, at patienterne havde histologisk eller cytologisk bekræftet avanceret bløddelssarkom og en ECOG-performancestatus på 0-2. Randomiseringen blev stratificeret efter PDGFR- α -ekspression (positiv *versus* negativ), antal tidligere behandlingslinjer (0 *versus* 1 eller flere linjer), histologisk tumortype (leiomyosarkom, synovialt sarkom og andre) og ECOG-performancestatus (0 eller 1 *versus* 2).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten olaratumab (15 mg/kg) på dag 1 og dag 8 plus doxorubicin (75 mg/m²) på dag 1 i hver 21-dages-serie i op til 8 serier eller doxorubicin (75 mg/m²) alene på dag 1 i hver 21-dages-serie, også i op til 8 serier. Olaratumab og doxorubicin blev administreret som intravenøs infusion. I serie 5 til 8 kunne dexrazoxan (med et dosisforhold mellem dexrazoxan og doxorubicin på 10:1) blive administreret på dag 1 i hver serie i henhold til investigators vurdering for at reducere potentiel doxorubicin-relateret kardiotoxicitet. Alle patienter, der fik flere end 4 serier med doxorubicin, fik dexrazoxan. Patienterne i olaratumab plus doxorubicin-armen kunne fortsætte med olaratumab-monoterapi indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller andre årsager til seponering.

Demografiske data og *baseline*-karakteristika var ret sammenlignelige mellem de to behandlingsarme i fase 2-delen af det kliniske studie. Medianalderen var 58 år med 42 patienter \geq 65 år. 86,4 % af patienterne var kaukasiere. Flere end 25 forskellige undertyper af bløddelssarkom var repræsenteret i dette studie, hvor de hyppigste var leiomyosarkom (38,4 %), udifferentieret pleomorft sarkom (18,1 %) og liposarkom (17,3 %). Andre undertyper var uregelmæssigt repræsenteret. Patienterne havde fået 0-4 tidligere behandlingslinjer for fremskreden sygdom, men var ikke tidligere blevet behandlet med antracykliner. Antallet af patienter, der fik systemisk behandling efter studiets afslutning, var af samme størrelsesorden i de to arme. Ti patienter i olaratumab plus doxorubicin-armen og 5 patienter i doxorubicin-armen fik udelukkende strålebehandling efter studieafslutning. 3 patienter i olaratumab plus doxorubicin-armen og 1 patient i doxorubicin-armen fik udelukkende kirurgisk behandling efter studieafslutning. 2 patienter i olaratumab plus doxorubicin-armen og ingen i doxorubicin-armen fik både strålebehandling og kirurgisk behandling efter studieafslutning.

Den akkumulerede mediandosis af doxorubicin var 487,6 mg/m² i olaratumab plus doxorubicin-armen og 299,6 mg/m² i armen med doxorubicin alene. Det primære virkningsmål var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på investigators vurdering. De vigtigste sekundære virkningsmål var samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) (se tabel 3). I studiet blev det primære endepunkt (PFS) nået. Ifølge en *post-hoc* blindet, uafhængig bestemmelse var PFS 8,2 måneder *vs.* 4,4 måneder; HR = 0,670; p = 0,1208. Der blev set en statistisk signifikant forbedring i OS i olaratumab plus doxorubicin-armen sammenlignet med doxorubicin alene i den samlede population. Den primære analyse blev foretaget i følgende to subgrupper: Leiomyosarkom (LMS) og ikke-LMS (andre). Subgruppeanalysen af OS er vist i figur 2. Forskellen i objektiv responsrate (komplet respons [CR] + partielt respons [PR]), baseret på investigators vurdering, var ikke statistisk signifikant (18,2 % *vs.* 11,9 % henholdsvis hos patienter, der var randomiseret til olaratumab plus doxorubicin, og patienter, der var randomiseret til doxorubicin).

Effektresultaterne er vist i tabel 3 og figur 1 og figur 2.

Tabel 3. Resumé af overlevelsesdata – ITT-population

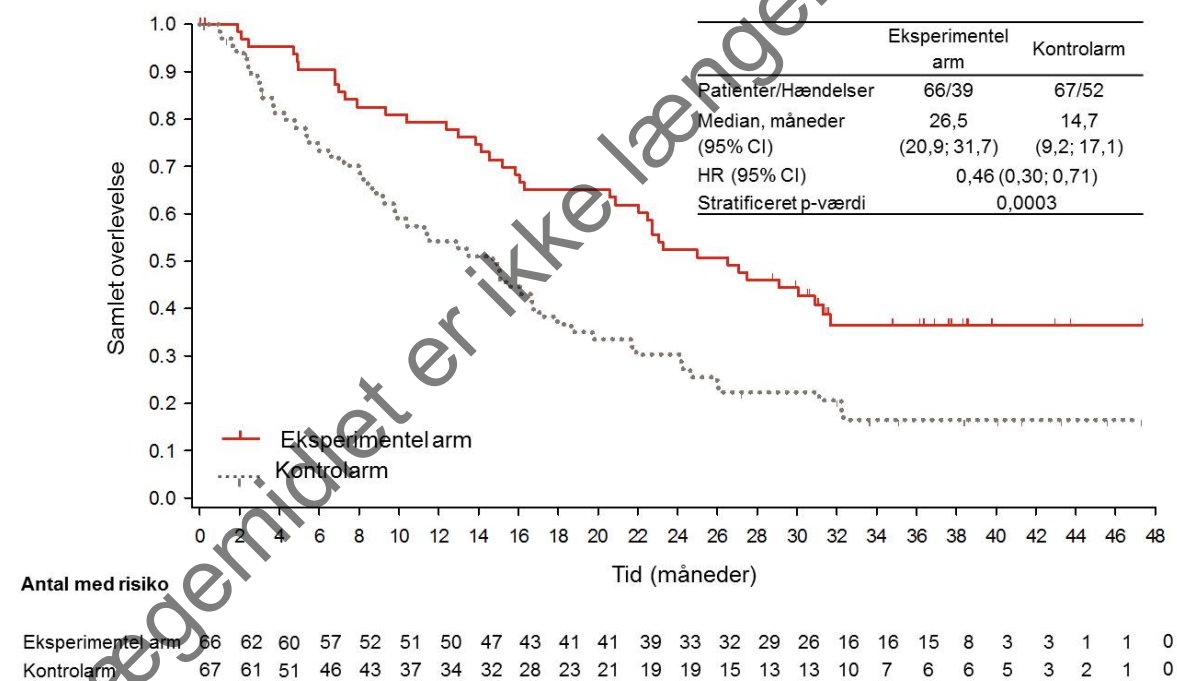
	Lartruvo plus doxorubicin (n = 66)	Doxorubicin alene (n = 67)
Progressionsfri overlevelse, måneder*		
Median (95 % CI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Hazard ratio (95 % CI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-værdi	0,0615**	
Samlet overlevelse, måneder		
Median (95 % CI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-værdi	0,0003	

Forkortelser: CI = konfidensinterval.

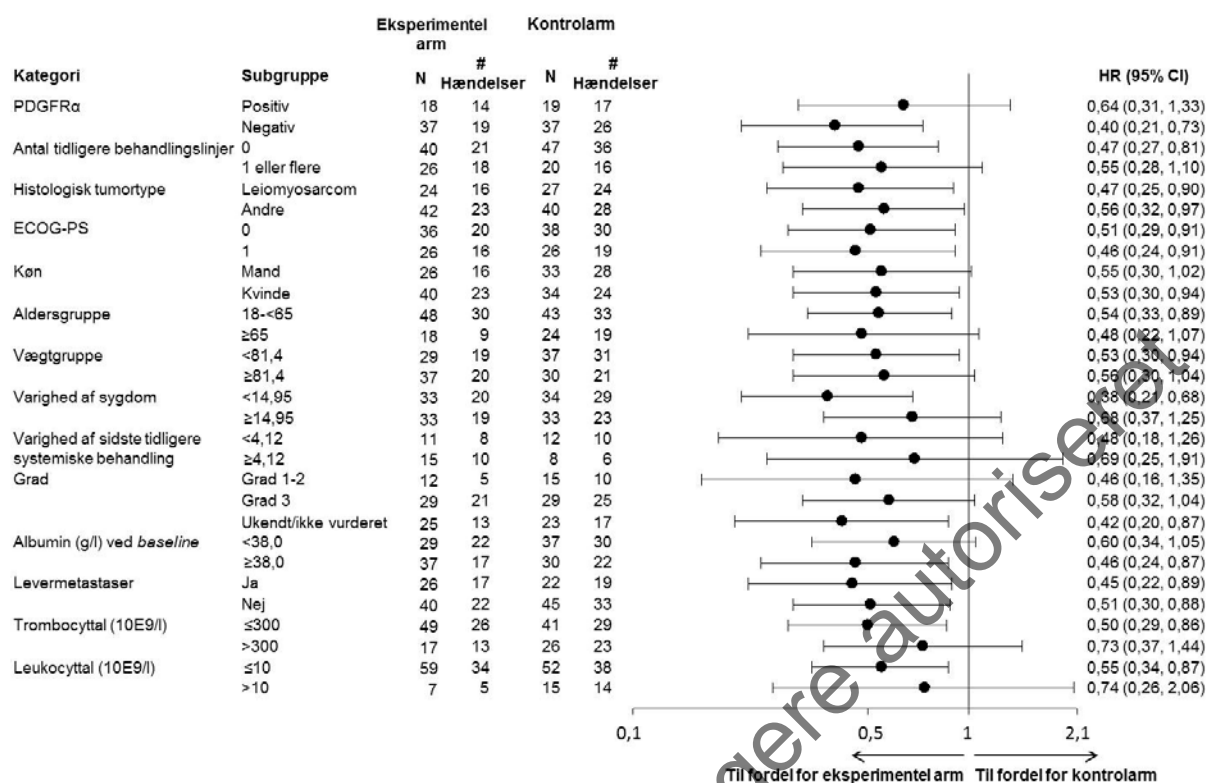
* I henhold til investigators vurdering.

** Mødte det fase 2-protokoldefinerede signifikansniveau på 0,19.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse for Lartruvo plus doxorubicin versus doxorubicin alene



Figur 2. Forest-plot af subgruppeanalyse af samlet overlevelse (ITT-population)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med olaratumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med bløddelssarkom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Olaratumab administreres kun som intravenøs infusion.

Fordeling

På basis af en populationsfarmakokinetik (PopPK) model var det gennemsnitlige (CV %) fordelingsvolumen af olaratumab ved *steady state* (V_{ss}) 7,7 l (16 %).

Elimination

På basis af en PopPK-model var den gennemsnitlige (CV %) clearance af olaratumab 0,56 l/dag (33 %). Dette svarer til en gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 11 dage.

Særlige populationer

På basis af en PopPK-analyse havde alder, køn og race ingen klinisk relevant effekt på olaratumabs farmakokinetik. Clearance og fordelingsvolumen havde en positiv korrelation med kropsvægt.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier med henblik på at vurdere effekten af nedsat nyrefunktion på olaratumabs farmakokinetik. På basis af en PopPK-analyse var der ingen klinisk relevante forskelle i olaratumabs clearance hos patienter med let nedsat (beregnet kreatininclearance [CLcr] 60-89 ml/min, n = 43) eller moderat nedsat (CLcr 30-59 ml/min, n = 15) nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (CLcr \geq 90 ml/min, n = 85). Der var ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr 15-29 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier med henblik på at vurdere effekten af nedsat leverfunktion på olaratumabs farmakokinetik. På basis af en PopPK-analyse var der ingen klinisk relevante forskelle i olaratumabs clearance hos patienter med let nedsat (total-bilirubin \leq øvre normalgrænse [ULN] og ASAT > ULN eller total-bilirubin > 1,0-1,5 x ULN og et hvilket som helst ASAT-niveau, n = 16) eller moderat nedsat (total-bilirubin > 1,5-3,0 x ULN, n = 1) leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (total-bilirubin og ASAT \leq ULN, n = 126). Der var ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 3,0 x ULN og et hvilket som helst ASAT-niveau).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser hos aber.

Der er ikke udført dyrestudier med henblik på at undersøge olaratumabs karcinogene potentiale, genotoksiske potentiale eller potentiale til at nedsætte fertiliteten. Administration af et anti-murint PDGFR- α -surrogat-antistof i doser på 50 mg/kg og 150 mg/kg til drægtige mus under organogenesis resulterede i en øget forekomst af misdannelser (anormal udvikling af øjenlåg) og skeletale forandringer (yderligere ossifikationssted frontalt/parietalt). Fosterpåvirkningen hos mus, som fik administreret surrogat-antistoffet, forekom efter eksponeringer, der var lavere end eksponeringen (AUC) ved den maksimale anbefalede terapeutiske dosis på 15 mg/kg olaratumab hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol (E 421)
Glycin (E 640)
Natriumchlorid
L-histidinmonohydrochloridmonohydrat
L-histidin
Polysorbat 20 (E 432)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke administreres eller blandes med glucoseinfusionsvæsker.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Efter fortynding

Dette præparat indeholder ingen konserveringsmidler. Af mikrobiologisk hensyn bør den klargjorte dosis administreres med det samme. Administreres den klargjorte infusionsvæske ikke med det samme, kan den opbevares i op til 24 timer ved 2°C - 8°C i køleskab og yderligere i op til 8 timer ved

stuetemperatur (op til 25°C) under den forudsætning, at fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Opbevaringstiderne omfatter også varigheden af infusionen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

19 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en chlorbutylelastomerprop, en aluminiumsforsegling og en polypropylenhætte.

50 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en chlorbutylelastomerprop, en aluminiumsforsegling og en polypropylenhætte.

Pakning med 1 hætteglas a 19 ml.

Pakning med 2 hætteglas a 19 ml.

Pakning med 1 hætteglas a 50 ml.

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvend aseptisk teknik ved klargøring af infusionsvæsken for at sikre sterilitet.

Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug. Hætteglasset må ikke omrystes. Indholdet af hætteglassene skal kontrolleres for partikler og misfarvning (koncentratet skal være klart til let opaliserende og farveløst til svagt gult uden synlige partikler) inden administration. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, skal hætteglasset kasseres. Den dosis og det volumen af olaratumab, der skal bruges til at klargøre infusionsvæsken, skal beregnes. Hætteglassene indeholder 190 mg eller 500 mg som en opløsning på 10 mg olaratumab/ml. Der må kun bruges 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske til fortynding.

Ved brug af fyldte i.v.-infusionsbeholdere

Et volumen svarende til det beregnede volumen olaratumabkoncentrat udtages fra den fyldte 250 ml i.v.-beholder med 0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridinjektionsvæske. Det beregnede volumen af olaratumab overføres aseptisk til i.v.-beholderen. Det endelige samlede volumen i beholderen skal være 250 ml. Vend forsigtigt beholderen op og ned for at sikre, at indholdet blandes tilstrækkeligt. Infusionsvæsken MÅ IKKE NEDFRYSES ELLER OMRYSTES.

Ved brug af tomme i.v.-infusionsbeholdere

Det beregnede volumen olaratumabkoncentrat overføres aseptisk til en tom i.v.-infusionsbeholder. Tilsæt det volumen 0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridinjektionsvæske, der er nødvendigt for at bringe det samlede volumen op på 250 ml. Vend forsigtigt beholderen op og ned for at sikre, at indholdet blandes tilstrækkeligt. Infusionsvæsken MÅ IKKE NEDFRYSES ELLER OMRYSTES.

Administeres via en infusionspumpe. En særskilt infusionsslange skal anvendes og slangen skal skylles med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske efter afslutning af infusionen.

Ikke anvendt olaratumab i et hætteglas skal kasseres, da præparatet ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1143/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. november 2016
Dato for seneste fornyelse: 21. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. **FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. **SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Ikke relevant

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte olaratumabs virkning og sikkerhed ved behandling af patienter med avanceret bløddelssarkom (STS) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende den kliniske studierapport fra fase 3-studiet JGDJ, som sammenligner doxorubicin plus olaratumab <i>versus</i> doxorubicin hos patienter med avanceret eller metastatisk STS (herunder eksplorative biomarkørdata).	31. januar 2020

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – 50 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
olaratumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat indeholder 10 mg olaratumab.
Et hætteglas med 50 ml indeholder 500 mg olaratumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, glycin, natriumchlorid, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-histidin, polysorbit 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

500 mg/50 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1143/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON – 19 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
olaratumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat indeholder 10 mg olaratumab.
Et hætteglas med 19 ml indeholder 190 mg olaratumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: mannitol, glycin, natriumchlorid, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-histidin, polysorbit 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

190 mg/19 ml
1 hætteglas
2 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1143/002 – 1 hætteglas a 19 ml.
EU/1/16/1143/003 – 2 hætteglas a 19 ml.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS – 50 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lartruvo 10 mg/ml sterilt koncentrat
olaratumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat indeholder 10 mg olaratumab.
Et hætteglas a 50 ml indeholder 500 mg olaratumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol, glycin, natriumchlorid, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

500 mg/50 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til i.v.-anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1143/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS – 19 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lartruvo 10 mg/ml sterilt koncentrat
olaratumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat indeholder 10 mg olaratumab.
Et hætteglas a 19 ml indeholder 190 mg olaratumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, glycin, natriumchlorid, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-histidin, polysorbit 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

190 mg/19 ml
1 hætteglas
2 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til i.v.-anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1143/002 – 1 hætteglas a 19 ml.
EU/1/16/1143/003 – 2 hætteglas a 19 ml.

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning olaratumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Lartruvo
3. Sådan bliver du behandlet med Lartruvo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lartruvo indeholder det aktive stof olaratumab, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer.

Olaratumab genkender og binder til et specifikt protein, der kaldes trombocytaleft vækstoffaktor-receptor- α (PDGFR- α). PDGFR- α findes i store mængder på visse kræftceller, hvor det stimulerer cellerne til at vokse og dele sig. Når olaratumab binder til PDGFR- α , kan det forhindre, at kræftcellen vokser og overlever.

Lartruvo anvendes i kombination med et andet lægemiddel mod kræft, kaldet doxorubicin, til behandling af voksne med fremskredent bløddelskarcinom, som ikke tidligere er blevet behandlet med doxorubicin. Bløddelskarcinom er en kræftsygdom, der starter i bløddelene, f.eks. musklerne, fedtvævet, brusk eller blodkar.

2. Det skal du vide, før du får Lartruvo

Du må ikke få Lartruvo

- hvis du er allergisk over for olaratumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lartruvo (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal fortælle lægen om følgende:

- Hvis du er i behandling for hjerte- eller leversygdom

Kontakt **omgående** lægen eller sundhedspersonalet, hvis følgende gælder for dig (eller hvis du er i tvivl):

– **Infusionsrelateret reaktion**

Der kan opstå reaktioner i forbindelse med infusionen af Lartruvo. Sådanne reaktioner kan være allergiske. Symptomerne kan omfatte rygsmerter, brystmerter og/eller en snørende fornemmelse omkring brystkassen, kulderystelser, feber, blussen, åndedrætsbesvær og hiven efter vejret. I alvorlige tilfælde kan du få meget lavt blodtryk, føle, du vil besvime, og få svært ved at trække vejret pga. sammensnøring af luftvejene, hvilket kan være livstruende.

Inden du får Lartruvo, vil lægen give dig andre lægemidler for at nedsætte risikoen for reaktioner i forbindelse med infusionen. Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med bivirkninger under og efter infusionen. Hvis du får en alvorlig infusionsrelateret reaktion, kan lægen anbefale, at du får en nedsat dosis af Lartruvo eller stoppe din behandling med Lartruvo. Se afsnit 4 for yderligere oplysninger om de infusionsrelaterede reaktioner, der kan opstå under eller efter infusionen.

– **Blødning**

Lartruvo og doxorubicin kan nedsætte antallet af blodplader. Blodplader hjælper blodet med at størkne, og et lavt antal blodplader kan øge risikoen for blødning. Symptomerne på en væsentlig blødning kan omfatte ekstrem træthed, svaghed, svimmelhed og ændringer i farven på afføringen. Lægen vil kontrollere dit blodpladetal, før du starter behandling med Lartruvo.

– **Nedsat antal hvide blodlegemer**

Lartruvo og doxorubicin kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer (herunder neutrofile granulocytter). Hvide blodlegemer er vigtige for bekæmpelse af infektioner. Et lavt antal hvide blodlegemer kan øge risikoen for at få en infektion. Lægen vil kontrollere dit antal af hvide blodlegemer, før du starter behandling med Lartruvo.

Børn og unge

Patienter under 18 år må ikke få Lartruvo, da der ikke findes information om, hvordan lægemidlet virker hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Lartruvo

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du fortælle det til lægen, før behandlingen påbegyndes.

Du skal undgå at blive gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af Lartruvo, da dette lægemiddel kan skade det ufødte barn. Tal med din læge om, hvad der er den bedste svangerskabsforebyggende metode for dig.

Det vides ikke, om olaratumab går over i mælken hos mennesker, og om det ammede spædbarn udsættes for en risiko. **Spørg lægen**, om du kan amme under eller efter behandling med Lartruvo.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det vides ikke, om Lartruvo vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj. Hvis du får bivirkninger, der påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere, såsom træthed, må du ikke køre motorkøretøj eller betjene maskiner, før virkningen er forsvundet.

Lartruvo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 22 mg natrium i hvert 19 ml hætteglas og 57 mg natrium i hvert 50 ml hætteglas. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn til dette.

3. Sådan bliver du behandlet med Lartruvo

Din behandling med Lartruvo vil foregå under tilsyn af en læge med erfaring i brug af kræftmedicin.

Medicinering inden infusionen gives (præmedicinering)

Inden du får Lartruvo, vil du få medicin, der nedsætter din risiko for at få en infusionsrelateret reaktion.

Dosis og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis af Lartruvo er 15 mg pr. kilo kropsvægt på dag 1 og dag 8 i hver behandlingsserie, som varer 3 uger. Lartruvo gives i kombination med lægemidlet doxorubicin i op til 8 serier og gives herefter alene. Antallet af infusioner, som du får, vil afhænge af, hvor godt og hvor længe behandlingen med Lartruvo virker, og hvor godt du har det. Lægen vil tale med dig om dette.

Dette lægemiddel gives som en infusion i en blodåre via et drop. Infusionen varer ca. 60 minutter.

Sidst i denne indlægsseddel er der detaljerede instruktioner i, hvordan læger og sundhedspersonale skal klargøre Lartruvo til infusion (se 'Instruktioner i håndtering').

Dosisjustering

Under hver infusion vil lægen eller sygeplejersken holde øje med bivirkninger. Lægen vil måske også give dig en lavere dosis eller udsætte din dosis af Lartruvo, hvis du får alvorlige bivirkninger, herunder nedsat antal hvide blodlegemer. Hvis du får en infusionsrelateret reaktion under behandlingen, vil lægen eller sygeplejersken give infusionen langsommere eller stoppe infusionen af Lartruvo.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil tale med dig om disse bivirkninger og vil forklare risiciene og fordelene ved behandlingen.

Der er rapporteret følgende bivirkninger:

Infusionsreaktioner

Lartruvo er forbundet med infusionsreaktion (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler"). **Fortæl straks lægen eller sygeplejersken, hvis du føler dig utilpas under infusionen.** Nedenfor er en liste over typiske symptomer på en infusionsreaktion:

- Følelse af at skulle besvime
- Feber
- Kulderystelser
- Blussen
- Stakåndethed

Der kan også forekomme andre symptomer (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler"). Lægen kan muligvis give Lartruvo-infusionen langsommere eller afbryde den for at behandle disse symptomer.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- kvalme
- smerter i muskler, led eller knogler (muskuloskeletale smerter)
- lavt antal hvide blodlegemer (herunder neutrofile granulocytter og lymfocytter, hvilket kan øge risikoen for infektion)
- smerter eller sår i munden eller svælget (mucositis)
- opkastning
- diarré
- hovedpine
- infusionsrelaterede reaktioner.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Hætteglasset må ikke nedfryses eller omrystes.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Infusionsvæske: Efter fortynding og klargøring skal lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser brugerens eget ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C og yderligere op til 8 timer ved stuetemperatur (under 25°C). Infusionsvæsken må ikke nedfryses eller omrystes. Infusionsvæsken må ikke bruges, hvis der bemærkes partikler eller misfarvning.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt infusionsvæske må ikke opbevares til genbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lartruvo indeholder:

- Aktivt stof: olaratumab. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg olaratumab.
Hvert 19 ml hætteglas indeholder 190 mg olaratumab
Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mg olaratumab.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, glycin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-histidin, natriumchlorid (se afsnit 2 "Lartruvo indeholder natrium"), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Lartruvo koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul væske i et hætteglas af glas med elastomerprop.

Det fås i pakninger med:

- 1 hætteglas med 19 ml
- 2 hætteglas med 19 ml
- 1 hætteglas med 50 ml

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht
Holland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovyba
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

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{ måned ÅÅÅÅ }.>

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Instruktioner i håndtering
Lartruvo 10 mg/ml
koncentrat til infusionsvæske, opløsning
olaratumab

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Anvend aseptisk teknik ved klargøring af infusionsvæsken for at sikre sterilitet.

Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug. Kontroller indholdet af hætteglassene for partikler og misfarvning. Koncentratet skal være klart til let opaliserende og farveløst til svagt gult inden fortynding. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, skal hætteglasset kasseres.

Hætteglassene indeholder 190 mg eller 500 mg som en olaratumab-opløsning på 10 mg/ml, beregn den dosis og det volumen af olaratumab, der skal bruges til at klargøre infusionsvæsken. Der må kun bruges 0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridinjektionsvæske til fortynding.

Administration ved brug af fyldte i.v.-infusionsbeholdere

Et volumen svarende til det beregnede volumen olaratumabkoncentrat udtages fra den fyldte 250 ml i.v.-beholder med 0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridinjektionsvæske, og overføres olaratumab-koncentrat til beholderen, så det endelige volumen i beholderen igen bliver 250 ml. Vend forsigtigt beholderen op og ned for at blande indholdet. Infusionsvæsken **MÅ IKKE NEDFRYSES ELLER OMRYSTES**. **MÅ IKKE** fortyndes med andre opløsninger eller infunderes samtidig med andre elektrolytter eller lægemidler.

Administration ved brug af tomme i.v.-infusionsbeholdere

Det beregnede volumen olaratumabkoncentrat overføres aseptisk til en tom i.v.-infusionsbeholder. Tilsæt det volumen 0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridinjektionsvæske, der er nødvendigt for at bringe det samlede volumen op på 250 ml. Vend forsigtigt beholderen op og ned for at blande indholdet. Infusionsvæsken **MÅ IKKE NEDFRYSES ELLER OMRYSTES**. **MÅ IKKE** fortyndes med andre opløsninger eller infunderes samtidig med andre elektrolytter eller lægemidler.

Administrer infusionsopløsningen via en infusionspumpe. Der skal anvendes en særskilt infusionslange, og slangen skal skylles med 0,9 % (9 mg/ml) natriumchloridinjektionsvæske ved afslutningen af infusionen.

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler før administration. Hvis der observeres partikler, skal infusionsopløsningen kasseres.

Ikke anvendt olaratumab i et hætteglas skal kasseres, da præparatet ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en for olaratumab er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af rapporterede tilfælde af anafylaktisk reaktion og anafylaktisk chok efter markesføring, skal disse bivirkninger nævnes specifikt under kategorien infusionsrelaterede reaktioner i punkt 4.8 i produktresuméet. Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner/anafylaktisk chok er allerede beregnet som en del af grad 3-4 infusionsrelaterede reaktioner i tabellen for bivirkninger under samme punkt i produktresuméet. Den nuværende ordlyd i indlægssedlen er vurderet tilstrækkelig for kommunikation af denne risiko.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse(r)

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for olaratumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder olaratumab, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse(r) ændres.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret