

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lartruvo 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg olaratumab.

Hvert hetteglass med 19 ml inneholder 190 mg olaratumab.

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder 500 mg olaratumab.

Olaratumab er et humant IgG1 monoklonalt antistoff produsert i murine (NS0) celler ved rekombinant DNA-teknologi.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass med 19 ml inneholder ca. 22 mg (1 mmol) natrium.

Hvert hetteglass med 50 ml inneholder ca. 57 mg (2,5 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar til lett opaliserende og fargeløs til svakt gul oppløsning uten synlige partikler.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Lartruvo i kombinasjon med doksorubicin er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert bløtvevssarkom som ikke er aktuelle for kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er behandlet med doksorubicin (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med olaratumab skal igangsettes og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) under infusjonen, og gjenopplivingsutstyr skal være tilgjengelig (se pkt. 4.4).

### Dosering

Anbefalt dose av olaratumab er 15 mg/kg administrert som intravenøs infusjon på dag 1 og 8 av hver 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Lartruvo administreres i kombinasjon med doksorubicin i opptil 8 behandlingssykluser, etterfulgt av Lartruvo som monoterapi hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Doksorubicin gis på dag 1 av hver syklus etter infusjon av Lartruvo.

### *Premedisinering*

Premedisinering med en H<sub>1</sub>-antagonist (f.eks. difenhydramin) og deksametason (eller tilsvarende legemidler) bør gis intravenøst 30–60 minutter før olaratumabdosene på dag 1 og dag 8 av syklus 1 hos alle pasienter. Ved påfølgende sykluser bør premedisinering med en H<sub>1</sub>-antagonist (f.eks. difenhydramin) gis intravenøst 30–60 minutter før hver dose med olaratumab.

Infusjonen bør avbrytes hos pasienter som får IRR grad 1 eller 2, og paracetamol, H<sub>1</sub>-antagonist og deksametason (eller tilsvarende legemidler) bør administreres ved behov. Ved alle påfølgende infusjoner bør det premedisineres med følgende (eller tilsvarende) legemidler: difenhydraminhydroklorid (intravenøst), paracetamol og deksametason.

Dersom intravenøs administrering av en H<sub>1</sub>-antagonist ikke er mulig, bør det gis tilsvarende alternativ premedisinering (f.eks. oral difenhydraminhydroklorid minst 90 minutter før infusjonen).

### *Dosejustering av olaratumab*

Dosejustering av dokсорubicin gjøres i henhold til gjeldende preparatomtale for dokсорubicin.

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)*

Anbefalinger for håndtering av olaratumab IRR vises i tabell 1.

**Tabell 1 – Anbefalinger for håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)**

<b>Toksisitetsgrad<sup>a</sup></b>	<b>Anbefalinger for håndtering (enhver forekomst)</b>
Grad 1-2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stopp infusjonen</li><li>• Paracetamol, H<sub>1</sub>-antagonist og deksametason bør administreres ved behov (se avsnittet om premedisinering)</li><li>• Når reaksjonen har gått tilbake gjenopptas infusjonen med 50 % redusert infusjonshastighet<sup>b</sup></li><li>• Pasienten overvåkes for forverring av tilstanden</li><li>• For påfølgende infusjoner, se avsnittet om premedisinering</li></ul>
Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Behandlingen med olaratumab seponeres umiddelbart og permanent (se pkt. 4.4)</li></ul>

<sup>a</sup> Grad ifølge National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), versjon 4.03

<sup>b</sup> Når infusjonshastigheten er redusert på grunn av en infusjonsrelatert reaksjon grad 1 eller 2 er det anbefalt at den reduserte infusjonshastigheten benyttes for alle påfølgende infusjoner. Infusjonsvarigheten bør ikke overstige 2 timer.

### *Annen ikke-hematologisk toksisitet*

Ved alvorlig ikke-hematologisk toksisitet grad  $\geq 3$  som anses å være relatert til olaratumab, bør olaratumabdosen tilbakeholdes til toksisitet  $\leq$  grad 1 eller til baselineverdier før behandling. For etterfølgende infusjoner bør dosen reduseres til 12 mg/kg for alvorlig toksisitet grad 3, og til 10 mg/kg for toksisitet grad 4. Dersom toksisitet grad 3 inntreffer igjen til tross for dosereduksjon, bør dosen reduseres ytterligere til 10 mg/kg. I tilfelle toksisitet grad 4 inntreffer igjen, bør behandling med olaratumab seponeres permanent.

### *Nøytropeni*

Dersom det forekommer nøytropen feber/infeksjon eller nøytropeni grad 4 som varer i mer enn 1 uke, bør administrering av olaratumab opphøre midlertidig inntil absolutt nøytrofiltall er 1000/mikroliter eller høyere. Olaratumabbehandlingen bør deretter gjenopptas med redusert dose på 12 mg/kg. Dersom nøytropen feber/infeksjon eller nøytropeni grad 4 med varighet mer enn 1 uke inntreffer igjen til tross for reduksjonen, bør dosen reduseres ytterligere til 10 mg/kg.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre (> 65 år)*

Data på gamle pasienter (> 75 år) er svært begrenset (se pkt. 4.8 og 5.1). Dosejusteringer ut over det som er anbefalt for den generelle pasientpopulasjonen er ikke nødvendig.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført formelle studier med olaratumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. PopPK data tyder på at det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data vedrørende administrering av olaratumab hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke utført formelle studier med olaratumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. PopPK data tyder på at det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det foreligger svært begrensede data vedrørende administrering av olaratumab hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av olaratumab hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, administreres olaratumab som en intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter. Ved større infusjonsvolum, noe som kan være nødvendig hos pasienter som trenger høyere doser, bør infusjonsvarigheten forlenges slik at den maksimale infusjonshastigheten ikke overstiger 25 mg/minutt.

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), inkludert anafylaktiske reaksjoner, ble rapportert i kliniske studier med olaratumab. Majoriteten av disse reaksjonene forekom under eller etter den første infusjonen med olaratumab. Symptomer på IRR omfattet rødme, kortpustethet, bronkospasme eller feber/frysninger, og i noen tilfeller manifestert som alvorlig hypotensjon, anafylaktisk sjokk eller dødelig hjerrestans. Alvorlige IRR som anafylaktiske reaksjoner, kan forekomme til tross for premedisinering. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på IRR under infusjonen og gjenopplivingsutstyr må være tilgjengelig. For håndtering og dosejustering hos pasienter som opplever IRR grad 1 eller 2 under infusjonen, se pkt. 4.2. Premedisinering med difenhydraminhydroklorid (intravenøst), paracetamol og deksametason er anbefalt hos pasienter som har opplevd IRR grad 1 eller 2 tidligere. Olaratumab skal seponeres umiddelbart og permanent hos pasienter som opplever IRR grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

### Nøytropeni

Pasienter som behandles med olaratumab og doksorubicin har risiko for å utvikle nøytropeni (se pkt. 4.8). Nøytrofiltallet skal kontrolleres før dosering av olaratumab på dag 1 og dag 8 i hver syklus. Nøytrofiltallet skal overvåkes under behandlingen med olaratumab og doksorubicin, og støttende

behandling som antibiotika eller G-CSF administreres i henhold til lokale retningslinjer. Se pkt. 4.2 for dosejusteringer i forbindelse med nøytropeni.

#### Blødninger

Pasienter som behandles med olaratumab og doksorubicin har risiko for å få blødninger (se pkt. 4.8). Blodplatetallet skal kontrolleres før dosering av olaratumab på dag 1 og dag 8 i hver syklus. Koagulasjonsparametre skal overvåkes hos pasienter med forhold som predisponerer for blødning, slik som bruk av antikoagulantia. I en studie med olaratumab i kombinasjon med liposomal doksorubicin var det ett tilfelle av dødelig intrakraniell blødning hos en pasient som hadde hatt et fall under behandlingen.

#### Pasienter som tidligere er behandlet med antrasykliner

Risikoen for kardiotoxisitet øker med stigende kumulative doser av antrasykliner, inkludert doksorubicin. Det foreligger ingen data for kombinasjonen av olaratumab og doksorubicin hos pasienter som tidligere er behandlet med antrasykliner, inkludert doksorubicin (se pkt. 4.1).

#### Natriumfattig diett

Dette legemidlet inneholder 22 mg natrium per hetteglass med 19 ml og 57 mg natrium per hetteglass med 50 ml. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

#### Kardiotoxisitet

Doksorubicin kan forårsake kardiotoxisitet. Toksisitetsrisikoen øker med økende kumulative doser og er høyere hos individer med tidligere kardiomyopati, stråling av mediastinum eller eksisterende hjertesykdom. For å minimere doksorubicinrelatert kardiotoxisitet bør bruk av hensiktsmessige kardioprotektive tiltak (LVEF-måling slik som ECHO- eller MUGA-skanning, EKG-overvåking og/eller bruk av kardioprotektive midler) vurderes og planlegges hos alle pasienter før og under behandlingen.

Se preparatomtale for doksorubicin for anbefalinger vedrørende kardial overvåkning.

Pasienter i begge behandlingsgruppene som fikk 5 eller flere sykluser med doksorubicin i fase 2-studien, fikk deksrazoksan før hver doksorubicindose fra syklus 5 og utover. Dette for å minimere risikoen for doksorubicinrelatert kardiotoxisitet (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### Nedsatt leverfunksjon

Ettersom doksorubicin metaboliseres raskt og elimineres primært via galle systemet økes toksisiteten av doksorubicin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Se preparatomtale for doksorubicin for relevant overvåkning av leverfunksjon og dosejustering av doksorubicin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Olaratumab er et humant IgG1 monoklonalt antistoff. I en DDI (drug-drug interaction)-studie ble det ikke observert farmakokinetiske interaksjoner mellom olaratumab og doksorubicin hos pasienter. Ingen andre formelle DDI-studier med olaratumab og legemidler som vanligvis benyttes hos kreftpasienter, inkludert de med bløtvevssarkom (STS), (for eksempel antiemetika, analgetika, antidiarroika, orale kontraseptiva), er utført hos mennesker.

Ettersom monoklonale antistoffer ikke metaboliseres av cytokrom P450-enzym (CYP) eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer, forventes det ikke at hemming eller induksjon av disse enzymene ved samtidig administrering av legemidler, vil påvirke farmakokinetikken til olaratumab. Tilsvarende ventes ikke at olaratumab vil påvirke farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler.

Administrasjon av levende eller levende, svekkede vaksiner til pasienter som er immunkompromitterte av kjemoterapeutika, inkludert doksorubicin, kan medføre alvorlige eller dødelige infeksjoner.

Vaksinasjon med levende vaksiner bør unngås hos pasienter som får olaratumab i kombinasjon med doksorubicin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under olaratumabbehandling, og de skal informeres om den potensielle risikoen for graviditetsforløpet og fosteret. Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling, og i minst 3 måneder etter den siste dosen av olaratumab.

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av olaratumab hos gravide kvinner. Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier med antimurint PDGFR- $\alpha$ -spesifikt antistoff hos mus viste føtale misdannelser og skjelettforandringer (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen (se pkt. 5.1) har olaratumab potensiale til å forårsake fosterskade. Olaratumab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, med mindre den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om olaratumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Humant IgG skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming er derfor ikke anbefalt under behandling med olaratumab, og i minst 3 måneder etter den siste dosen.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av olaratumab på fertilitet hos mennesker.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lartruvo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av hyppig forekomst av fatigue, skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

##### Olaratumabbehandlede pasienter fra fase 2-studien

I olaratumab pluss doksorubicin-armen var de alvorligste bivirkningene (grad  $\geq 3$ ) som ble observert nøytropeni (54,7 %) og muskel- og skjelettsmerter (7,8 %).

De hyppigst forekommende bivirkningene var kvalme, muskel- og skjelettsmerter, nøytropeni og mukositt.

De hyppigste bivirkningene forbundet med permanent seponering av behandling forekom hos 3 (4,7 %) pasienter, hvorav de hyppigste var infusjonsrelaterte reaksjoner (3,1 %) og mukositt (1,6 %).

Kjent toksisitet rapportert for doksorubicin, som også er observert for kombinasjonen olaratumab og doksorubicin, er fatigue, anemi, trombocytopeni og alopeci. Se preparatomtalen for doksorubicin for fullstendig beskrivelse av alle bivirkninger forbundet med doksorubicinbehandling

##### Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som ble rapportert hos pasienter med bløtvevssarkom behandlet med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin i fase 2-studien er listet opp nedenfor i tabell 2. Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem, frekvens og alvorlighetsgrad. Følgende konvensjon er brukt for klassifisering av frekvens:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )  
 Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )  
 Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )  
 Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )  
 Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter som får olaratumab pluss doksorubicin mot bløtvevssarkom under fase 2-delen av en fase 1b/2-studie**

Organklasser	Bivirkning <sup>a</sup>	Frekvens -totalt	Frekvens - grad 3/4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige
	Lymfopeni	Svært vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	Ikke rapportert
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	Vanlige
	Mukositt	Svært vanlige	Vanlige
	Kvalme	Svært vanlige	Vanlige
	Oppkast	Svært vanlige	Ikke rapportert
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter <sup>b</sup>	Svært vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Infusjonsrelaterte reaksjoner <sup>c</sup>	Svært vanlige	Vanlige

<sup>a</sup> Referer til NCI CTCAE kriterier (versjon 4.03) for hver toksisitetsgrad

<sup>b</sup> Muskel- og skjelettsmerter inkluderer artralgi, ryggmerter, beinsmerter, flanksmerter, lyskesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, muskelspasmer, nakkesmerter og smerter i ekstremitetene.

<sup>c</sup> Infusjonsrelaterte reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner/anafylaktisk sjokk.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)*

IRR ble rapportert hos 12,5 % av pasientene, hovedsakelig som frysninger, feber eller dyspné. Alvorlige IRR, som også inkluderte ett fatalt tilfelle (se pkt. 4.4), ble rapportert hos 3,1 % av pasientene, hovedsakelig som kortpustethet, bevissthetstap og hypotensjon. Alle alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner forekom under eller umiddelbart etter den første administreringen av olaratumab.

#### *Nøytropeni*

I fase 2-studien var forekomst av nøytropeni 59,4 % (alle grader) og 54,7 % (grad 3) i olaratumab pluss doksorubicin-armen og 38,5 % (alle grader) og 33,8 % (grad 3) i armen med doksorubicin alene. Frekvens av febril nøytropeni var 12,5 % i olaratumab pluss doksorubicin-armen og 13,8 % i armen med doksorubicin alene. Se pkt. 4.2 for dosejusteringer.

#### *Muskel- og skjelettsmerter*

I fase 2-studien var forekomsten av muskel- og skjelettsmerter 64,1 % (alle grader) og 7,8 % (grad 3) i olaratumab pluss doksorubicin-armen, og 24,6 % (alle grader) og 1,5 % (grad 3) i armen med doksorubicin alene. For de fleste pasientene var smerten forbundet med den underliggende kreftsykdommen eller metastaser, eller allerede eksisterende eller samtidige tilstander. De fleste av disse hendelsene oppsto i de første 4 syklusene. Smerten kan vare fra noen få dager til 200 dager. Hos

noen pasienter var smerten tilbakevendende. Smerten ble ikke forverret over tid eller når den kom tilbake.

#### *Kardiotoksisitet*

Ingen klinisk relevant forskjell i doksorubicinrelatert kardiotoksisitet ble sett mellom de to behandlingsarmene i studien. Frekvensen av hjertearytmier var sammenlignbar i begge armene (15,6 % i utprøvningsarmen og 15,4 % i kontrollarmen). Frekvensen av behandlingsutløst hjertedysfunksjon var sammenlignbar i de to behandlingsarmene (7,8 % i utprøvningsarmen og 6,2 % i kontrollarmen).

#### *Blødning*

I fase 2-studien var hyppighet av blødninger som ble vurdert til å være forbundet med studiemedisin 3,1 % i begge behandlingsarmene. Alle disse hendelsene var grad 1/2 og var påvirket av flere faktorer. Tre grad  $\geq 3$  hendelser, inkludert en dødelig, ble rapportert for hele det kliniske utviklingsprogrammet for olaratumab (se pkt. 4.4).

#### *Toksisitet hos eldre*

Det var en høyere forekomst av grad  $\geq 3$  bivirkninger, bivirkninger som førte til seponering og en høyere frekvens av hematologisk toksisitet i den eldre populasjonen, sammenlignet med den generelle studiepopulasjonen (se pkt. 4.2). Seponeringsfrekvensen var sammenlignbar mellom behandlingsarmene på tvers av alle aldersgrupper.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen erfaring med overdosering av Lartruvo i kliniske studier hos mennesker. I en fase 1-studie ble Lartruvo administrert opptil 20 mg/kg på dag 1 og 8 av en 21-dagers syklus uten å nå maksimal tolerert dose. Bruk støttebehandling i tilfelle overdosering. Det er ingen kjente antidot for overdosering av Lartruvo.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, monoklonalt antistoff, ATC-kode: L01X C27

#### Virkningsmekanisme

Olaratumab er en antagonist til blodplatederivert vekstfaktorreseptor- $\alpha$  (PDGFR- $\alpha$ ), uttrykt på tumorer og stromaceller. Olaratumab er et målrettet, rekombinant, fullt ut humant immunoglobulin G subklasse 1 (IgG1) monoklonalt antistoff som spesifikt binder PDGFR- $\alpha$ , blokkerer PDGF AA-, -BB- og -CCbinding og reseptoraktivering. Som et resultat hemmer olaratumab PDGFR- $\alpha$ -signalveien i tumorer og stromaceller *in vitro*. I tillegg har olaratumab vist å forstyrre PDGFR- $\alpha$ -signalveien i tumorceller og hemme tumorvekst *in vivo*.

#### Immunogenisitet

Som for alle terapeutiske proteiner er det et potensiale for immunogenisitet.

Generelt ble det sett en lav forekomst av både behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet og nøytraliserende antistoffer i prøver fra kliniske studier.



### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av olaratumab ble vurdert i en fase 1b/2 multisenterstudie på antrasyklin-naive pasienter med histologisk eller cytologisk bekreftet avansert bløtvevssarkom som ikke var aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Pasienter med gastrointestinal stromal tumor (GIST) eller Kaposis sarkom ble ikke inkludert. Fase 2-delen av studien var en randomisert, åpen studie med olaratumab pluss doksorubicin versus doksorubicin alene. Totalt 133 pasienter ble randomisert, hvorav 129 fikk minst én dose med studiebehandling (64 i olaratumab pluss doksorubicin-armen og 65 i armen med doksorubicin). Pasienter måtte ha histologisk eller cytologisk bekreftet avansert bløtvevssarkom og ECOG performance status på 0-2. Randomisering ble stratifisert etter PDGFR- $\alpha$ -uttrykk (positiv versus negativ), antall tidligere behandlingslinjer (0 versus 1 eller flere linjer), histologisk tumortype (leiomyosarkom, synovialsarkom og andre) og ECOG performance status (0 eller 1 versus 2).

Pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten olaratumab (15 mg/kg) på dag 1 og dag 8 pluss doksorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) på dag 1 av hver 21-dagers syklus i opptil 8 sykluser, eller doksorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) alene på dag 1 av hver 21-dagers syklus, også i opptil 8 sykluser. Olaratumab og doksorubicin ble administrert som intravenøs infusjon. I syklus 5 til 8 i begge armene kunne deksrazoksan (dosert i forholdet 10:1 til administrert doksorubicindose) administreres på dag 1 av hver behandlingssyklus, etter utprøvers vurdering, for å redusere potensiell doksorubicinrelatert kardiotoxisitet. Alle pasienter som fikk flere enn 4 sykluser med doksorubicin fikk deksrazoksan. Pasienter i olaratumab pluss doksorubicin-armen kunne fortsette med olaratumab som monoterapi inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller andre grunner for seponering av behandlingen oppstod.

Demografi og baselinekarakteristika var sammenlignbare mellom behandlingsarmene i fase 2-delen av den kliniske studien. Median alder var 58 år med 42 pasienter  $\geq$  65 år. 86,4 % av pasientene var kaukasiske. Flere enn 25 forskjellige undergrupper av bløtvevssarkom var representert i studien. De hyppigste var leiomyosarkom (38,4 %), udiffrensiert pleomorft sarkom (18,1 %) og liposarkom (17,3 %). Andre undergrupper forekom sjelden. Pasienter hadde fått 0-4 behandlingslinjer for behandling av avansert sykdom tidligere, men hadde ikke tidligere fått behandling med antrasykliner. Antall pasienter som fikk systemisk behandling etter studien var lik mellom behandlingsarmene. Ti pasienter i olaratumab pluss doksorubicin-armen og 5 pasienter i doksorubicinarmen fikk kun strålebehandling etter studien. Tre pasienter i olaratumab pluss doksorubicin-armen og 1 pasient i doksorubicinarmen fikk kun kirurgi etter studien. To pasienter i olaratumab pluss doksorubicin-armen og ingen i doksorubicinarmen fikk både strålebehandling og kirurgi etter studien.

Median kumulativ dose av doksorubicin var 487,6 mg/m<sup>2</sup> i olaratumab pluss doksorubicin-armen, og 299,6 mg/m<sup>2</sup> i armen med doksorubicin alene. Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) ifølge utprøvers vurdering. De viktigste sekundære effektendepunktene var totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) (se tabell 3). Studien nådde sitt primære endepunkt (PFS). PFS var ifølge en post-hoc, blindet, uavhengig vurdering 8,2 måneder vs. 4,4 måneder, HR = 0,670; p = 0,1208. For totalpopulasjonen ble en statistisk signifikant forbedring i OS sett i olaratumab pluss doksorubicin-armen, sammenlignet med behandling med doksorubicin alene. Hovedanalysen ble foretatt i de to undergruppene: leiomyosarkom (LMS) og ikke-LMS (andre). Undergruppeanalyser av OS er vist i figur 2. Forskjellen i objektiv responsrate [komplett respons (KR) + delvis respons (DR)] ifølge utprøvers vurdering, var ikke statistisk signifikant (18,2 % vs 11,9 % hos pasienter randomisert til olaratumab pluss doksorubicin sammenlignet med pasienter randomisert til doksorubicin).

Effektresultater er vist i tabell 3 og figur 1 og 2.

Tabell 3. Oppsummering av overlevelsesdata – ITT-populasjon

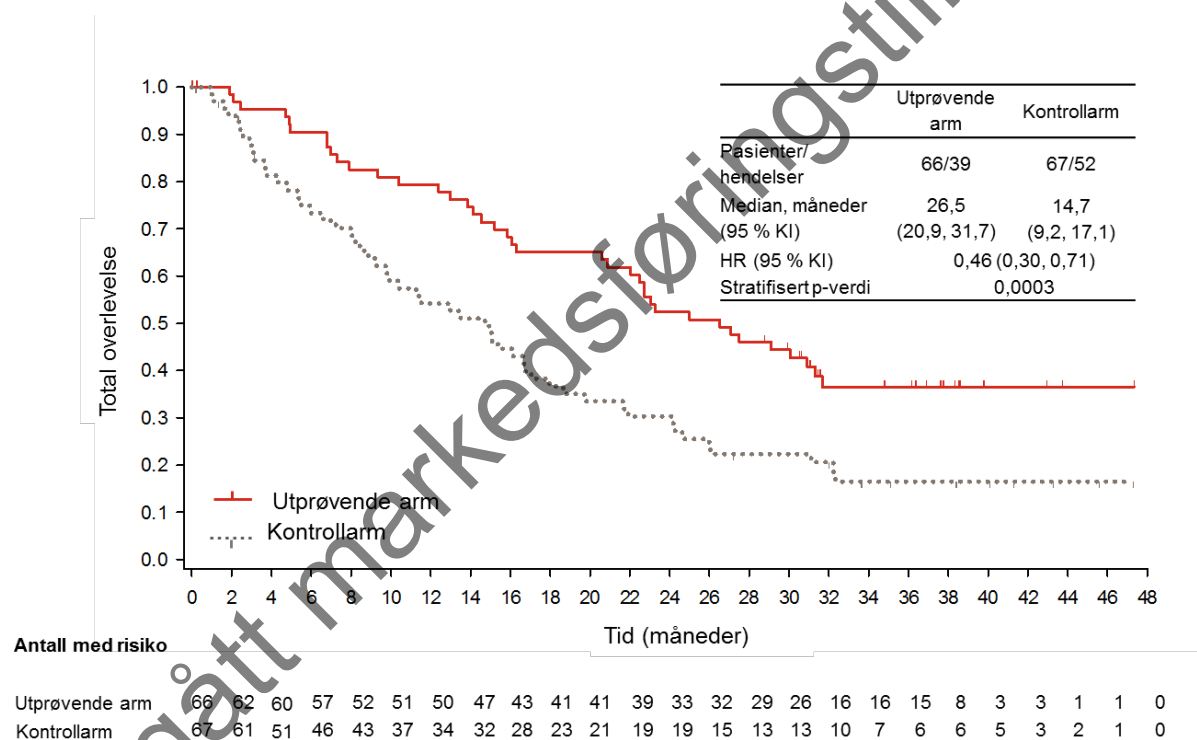
	Lartruvo pluss doksorubicin (n = 66)	Doksorubicin alene (n = 67)
<b>Progresjonsfri overlevelse, måneder*</b>		
Median (95 % KI)	6,6 (4,1, 8,3)	4,1 (2,8, 5,4)
Hasard ratio (95 % KI)	0,672 (0,442, 1,021)	
p-verdi	0,0615**	
<b>Total overlevelse, måneder</b>		
Median (95 % KI)	26,5 (20,9, 31,7)	14,7 (9,2, 17,1)
Hasard ratio (95 % KI)	0,463 (0,301, 0,710)	
p-verdi	0,0003	

Forkortelser: KI = konfidensintervall

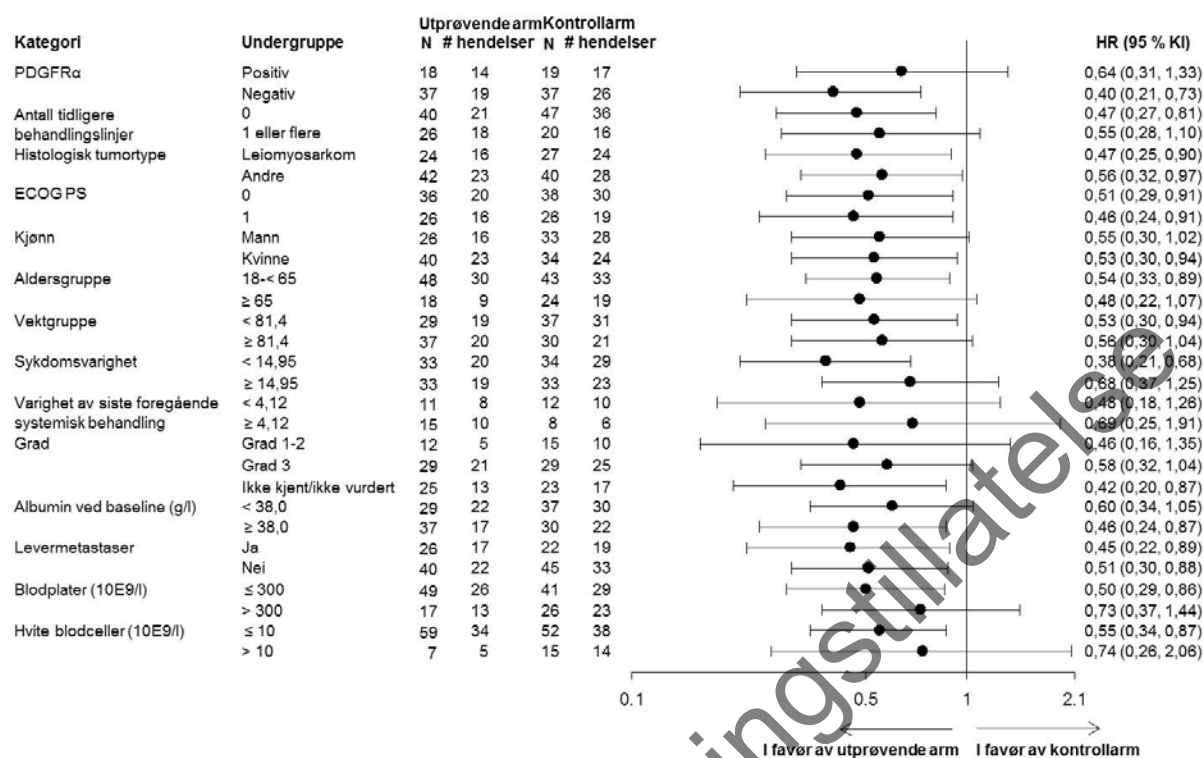
\* Etter utprøvers vurdering

\*\* Nådde protokolldefinert signifikansnivå for fase II på 0,19

Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse for Lartruvo pluss doksorubicin versus doksorubicin alene



**Figur 2. Forest plot for undergruppeanalyse av total overlevelse (ITT-populasjon)**



### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med olaratumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved bløtvevssarkom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Olaratumab administreres kun som en intravenøs infusjon.

### Distribusjon

Det gjennomsnittlige (CV %) distribusjonsvolumet for olaratumab ved steady state (V<sub>ss</sub>) var 7,7 l (16 %), basert på en populasjonsfarmakokinetisk (PopPK) modell.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig (CV %) clearance for olaratumab var 0,56 l/dag (33 %), basert på en populasjonsfarmakokinetisk (PopPK) modell.

Dette tilsvarer en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 11 dager.

### Spesielle populasjoner

Basert på en PopPK-analyse hadde alder, kjønn og rase ingen klinisk relevant effekt på farmokinetikken til olaratumab. Clearance og distribusjonsvolum hadde en positiv korrelasjon med kroppsvekt.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen formelle studier er utført for å evaluere effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til olaratumab. Basert på en PopPK-analyse ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i clearance av olaratumab hos pasienter med lett (beregnet kreatininclearance [CrCl] 60-89 ml/min, n = 43) eller moderat (CrCl 30-59 ml/min, n = 15) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl  $\geq$  90 ml/min, n = 85). Det var ingen tilgjengelige data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15-29 ml/min).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen formelle studier er utført for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til olaratumab. Basert på en PopPK-analyse ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i clearance av olaratumab hos pasienter med lett (totalbilirubin innenfor øvre normalgrense [ULN] og ASAT > ULN eller totalbilirubin > 1,0-1,5 ganger ULN og ethvert ASAT-nivå, n = 16) eller moderat (totalbilirubin > 1,5-3,0 ganger ULN, n = 1) nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (totalbilirubin og ASAT  $\leq$  ULN, n = 126). Det var ingen tilgjengelige data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 3,0 ganger ULN og ethvert ASAT-nivå).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering hos aper.

Det er ikke utført dyrestudier for å undersøke olaratumab for potensiell karsinogenitet, gentoksisitet eller nedsatt fertilitet. Administrering av 50 og 150 mg/kg av et antinurint PDGFR- $\alpha$  surrogat antistoff til drektige mus under organogenesen resulterte i økte misdannelser (unormal utvikling av øyelokk) og skjelettforandringer (ekstra forbeningssted frontalt/parietalt). De føtale effektene hos mus som fikk administrert surrogatantistoffet oppstod ved eksponeringer som var lavere enn AUC-eksponeringen ved maksimal anbefalt human dose på 15 mg/kg olaratumab.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Mannitol (E421)  
Glysin (E640)  
Natriumklorid  
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat  
L-histidin  
Polysorbat 20 (E432)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke administreres eller blandes med oppløsninger som inneholder glukose.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnet hetteglass

2 år.

#### Etter fortynning

Dette legemidlet inneholder ikke konserveringsmidler. Av mikrobiologiske hensyn bør den doseringsklare oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, skal den doseringsklare oppløsningen oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer, og ved

romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil ytterligere 8 timer, forutsatt at fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Oppbevaringstidene inkluderer infusjonsvarigheten.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

19 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med klorbutylelastomer propp, aluminiumsforsegling og polypropylenlokk.

50 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med klorbutylelastomer propp, aluminiumsforsegling og polypropylenlokk.

Pakning med 1 hetteglass med 19 ml.

Pakning med 2 hetteglass med 19 ml.

Pakning med 1 hetteglass med 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Klargjør infusjonsoppløsningen ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen.

Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk. Ikke rist hetteglasset. Undersøk innholdet i hetteglasset for partikler og misfarging (konsentratet til infusjonsvæsken skal være klart til lett opaliserende og fargeløst til svakt gult uten synlige partikler) før administrering. Hetteglasset skal kasseres dersom det oppdages partikler eller misfarging. Beregn nødvendig dose og volum av olaratumab for tilberedning av infusjonsoppløsningen. Hetteglassene inneholder 190 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml oppløsning av olaratumab. Som fortynningsmiddel brukes kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

##### Ved bruk av ferdigfylt beholder til intravenøs infusjon

Basert på beregnet volum av olaratumab fjernes tilsvarende volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra den den ferdigfylte 250 ml i.v.-beholderen. Det beregnede volumet av olaratumab overføres aseptisk til i.v.-beholderen. Beholderen bør vendes forsiktig opp og ned for å sikre tilstrekkelig blanding. Infusjonsvæsken SKAL IKKE FRYSES ELLER RISTES.

##### Ved bruk av tom beholder til intravenøs infusjon

Det beregnede volumet av olaratumab overføres aseptisk til en tom i.v.-beholder. Tilsett en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til beholderen, slik at totalvolumet blir 250 ml. Beholderen bør vendes forsiktig opp og ned for å sikre tilstrekkelig blanding. Infusjonsvæsken SKAL IKKE FRYSES ELLER RISTES.

Administreres via en infusjonspumpe. En separat infusjonsslange benyttes og skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning på slutten av infusjonen.

Ubrukt olaratumab som er igjen i hetteglasset skal kasseres, siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1143/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. november 2016  
Dato for siste fornyelse: 21. september 2017

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

## VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Ikke relevant



**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For ytterligere å bekrefte effekt og sikkerhet av olaratumab for behandling av pasienter med avansert bløtvevssarkom skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn den kliniske studierapporten for fase 3-studien JGDJ som sammenligner doksorubicin pluss olaratumab med doksorubicin alene hos pasienter med avansert eller metastatisk STS (inkluderer data for eksplorativ biomarkør)	31. januar 2020

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG – 50 ml hetteglass****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lartruvo 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
olaratumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én ml konsentrat inneholder 10 mg olaratumab.  
Ett hetteglass med 50 ml inneholder 500 mg olaratumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, glysin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

500 mg/50 ml  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter fortynning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1143/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG – 19 ml hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lartruvo 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
olaratumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én ml konsentrat inneholder 10 mg olaratumab.  
Ett hetteglass med 19 ml inneholder 190 mg olaratumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, glysin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

190 mg/19 ml  
1 hetteglass  
2 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk etter fortykning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1143/002 – 1 hetteglass med 19 ml.  
EU/1/16/1143/003 – 2 hetteglass med 19 ml.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**HETTEGLASSETIKETT – 50 ml hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lartruvo 10 mg/ml sterilt konsentrat  
olaratumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én ml konsentrat inneholder 10 mg olaratumab.  
Ett hetteglass med 50 ml inneholder 500 mg olaratumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, glysin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

500 mg/50 ml  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til i.v bruk etter fortynning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

**8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1143/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**HETTEGLASSETIKETT – 19 ml hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lartruvo 10 mg/ml sterilt konsentrat  
olaratumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én ml konsentrat inneholder 10 mg olaratumab.  
Ett hetteglass med 19 ml inneholder 190 mg olaratumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, glysin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

190 mg/19 ml  
1 hetteglass  
2 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til i.v bruk etter fortynning.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1143/002 – 1 hetteglass med 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 hetteglass med 19 ml.

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Lartruvo 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning olaratumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lartruvo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Lartruvo
3. Hvordan du får Lartruvo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lartruvo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Lartruvo er og hva det brukes mot**

Lartruvo inneholder virkestoffet olaratumab, som tilhører en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer.

Olaratumab gjenkjenner og binder seg spesifikt til et protein som kalles blodplatederivert vekstfaktorreseptor- $\alpha$  (PDGFR- $\alpha$ ). PDGFR- $\alpha$  finnes i store mengder på visse kreftceller der det stimulerer cellene til å vokse og dele seg. Når olaratumab bindes til PDGFR- $\alpha$  kan det hindre vekst og overlevelse av kreftcellen.

Lartruvo brukes, sammen med et annet kreftlegemiddel som kalles doksorubicin, til behandling av voksne med avansert bløtvevssarkom som ikke tidligere er behandlet med doksorubicin. Bløtvevssarkom er en kreftsykdom som starter i bløtvev, som muskler, fettvev, brusk og blodkar.

#### **2. Hva du må vite før du får Lartruvo**

##### **Bruk ikke Lartruvo**

- dersom du er allergisk overfor olaratumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Fortell legen din:

- dersom du får behandling for hjerte- eller leversykdom.

Rådfør deg med lege eller sykepleier **umiddelbart** dersom følgende gjelder for deg (eller du ikke er sikker):

#### - **Infusjonsrelatert reaksjon**

Infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå under behandling med Lartruvo. Dette kan være allergiske reaksjoner. Symptomer kan omfatte rygg smerter, bryst smerter og/eller tetthet, frysninger, feber, rødme, pustevansker og hvesende pust. I alvorlige tilfeller kan du få svært lavt blodtrykk, føle at du besvimer, oppleve pustevansker som følge av innsnevring av luftveiene, noe som kan være livstruende. Legen din vil gi deg andre legemidler før du får Lartruvo for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Legen og sykepleieren din vil se etter bivirkninger under og etter infusjonen. Dersom du får en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon kan legen anbefale å redusere dosen av Lartruvo eller å avbryte behandlingen med Lartruvo. Se avsnitt 4 for flere detaljer om infusjonsrelaterte reaksjoner som kan oppstå under eller etter infusjonen.

#### - **Blødning**

Lartruvo og doksorubicin kan redusere blodplattetallet ditt. Blodplatene hjelper blodet med å størkne, og et lavt antal blodplater kan øke risikoen for blødning. Symptomene på en vesentlig blødning kan omfatte ekstrem tretthet, svakhet, svimmelhet og endringer i fargen på avføringen. Legen vil kontrollere antall blodplater før behandling med Lartruvo.

#### - **Redusert antall hvite blodceller**

Lartruvo og doksorubicin kan redusere antallet hvite blodceller (herunder nøytrofile). Hvite blodceller er viktige for motstand overfor infeksjoner. Et lavt antall hvite blodceller kan øke risikoen for å få en infeksjon. Legen vil kontrollere antall hvite blodceller før behandling med Lartruvo.

#### **Barn og ungdom**

Lartruvo bør ikke gis til pasienter under 18 år, fordi det ikke finnes noe informasjon om hvordan det virker i denne aldersgruppen.

#### **Andre legemidler og Lartruvo**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

#### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Unngå å bli gravid mens du får dette legemidlet, og i minst 3 måneder etter den siste dosen med Lartruvo. Dette legemidlet kan skade det ufødte barnet ditt. Snakk med legen din om hvilken prevensjon som er best for deg.

Det er ikke kjent om olaratumab går over i morsmelk, og om det er en risiko for skade av barnet som ammes. **Rådfør deg med legen din** om du kan amme under eller etter behandling med Lartruvo.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke kjent om Lartruvo kan påvirke din evne til å kjøre. Dersom du får noen symptomer som påvirker konsentrasjons- og reaksjonsevnen din, som tretthet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner før effekten har gått over.

#### **Lartruvo inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 22 mg natrium i hvert hetteglass med 19 ml og 57 mg natrium i hvert hetteglass med 50 ml. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

### **3. Hvordan du får Lartruvo**

En lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler vil ha tilsyn med behandlingen din med Lartruvo.

#### **Premedisinering**

Før du får Lartruvo vil du få legemidler for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner.

### **Dosering og administrasjon**

Den anbefalte dosen av Lartruvo er 15 mg per kilogram kroppsvekt på dag 1 og 8 i hver 3-ukers syklus. Lartruvo gis sammen med legemidlet dokсорubicin i opptil 8 sykluser, og gis deretter alene. Antall infusjoner du får avhenger av hvor godt og hvor lenge behandlingen med Lartruvo virker, og hvor bra du føler deg. Legen din vil diskutere dette med deg.

Dette legemidlet gis som en infusjon i en vene (blodåre) via et drypp. Dryppet varer i ca. 60 minutter.

Detaljerte instruksjoner til legen eller sykepleieren din, om hvordan de skal tilberede infusjonen med Lartruvo, finnes på slutten av dette pakningsvedlegget (se "Instruksjoner for håndtering").

### **Dosejusteringer**

Under hver infusjon vil legen eller sykepleieren din følge med og se etter bivirkninger. Dersom du får alvorlige bivirkninger, inkludert lavt antall hvite blodceller, kan legen din gi deg en lavere dose eller utsette dosen med Lartruvo. Dersom du får en infusjonsrelatert reaksjon under behandlingen kan lege eller sykepleier gi dryppet saktere eller stoppe infusjonen med Lartruvo.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg, og forklare risikoen og fordelene med behandlingen.

Følgende bivirkninger er rapportert:

### **Infusjonsreaksjoner**

Lartruvo er forbundet med infusjonsreaksjoner (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

**Fortell umiddelbart lege eller sykepleier det, dersom du føler deg uvel under infusjonen.**

Nedenfor er en liste over typiske symptomer på en infusjonsreaksjon:

- Følelse av å besvime
- Feber
- Frysningen
- Rødme
- Kortpustethet

Det kan også forekomme andre symptomer (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler"). Legen kan vurdere å gi infusjonen med Lartruvo langsommere eller avbryte den for å håndtere disse symptomene.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- smerter i muskler, ledd eller bein (muskel- og skjelettsmerter)
- lavt antall hvite blodceller (omfatter nøytrofile og lymfocytter som kan øke risikoen for infeksjon)
- smerter eller sår i munnen eller halsen (mukositt)
- oppkast
- diaré
- hodepine
- infusjonsrelaterte reaksjoner

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Lartruvo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Hetteglasset skal ikke fryses eller ristes.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Infusjonsoppløsning: Etter fortykning og tilberedning skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider under bruk, og betingelser før bruk, brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C, og ved romtemperatur (under 25 °C) i opptil ytterligere 8 timer. Infusjonsvæsken skal ikke fryses eller ristes. Oppløsningen skal ikke administreres hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Ubrukte rester av infusjonsoppløsningen skal ikke oppbevares for gjenbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Lartruvo

- Virkestoff er olaratumab. Hver milliliter av konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg olaratumab.
- Hvert hetteglass med 19 ml inneholder 190 mg olaratumab.  
Hvert hetteglass med 50 ml inneholder 500 mg olaratumab.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, glysin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, natriumklorid (se avsnitt 2 "Lartruvo inneholder natrium"), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Lartruvo ser ut og innholdet i pakningen

Lartruvo konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til lett opaliserende og fargeløs til svakt gul oppløsning som leveres i et hetteglass med elastomerpropp.

Det er tilgjengelig i pakninger med:

- 1 hetteglass på 19 ml
- 2 hetteglass på 19 ml
- 1 hetteglass på 50 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Lilly S.A.  
Avda de la Industria, 30



28108 Alcobendas  
Madrid  
Spania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab

Tel: + 39- 055 42571

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{måned ÅÅÅÅ}>.**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringsmateriale

---

Instruksjoner for håndtering  
Lartuvo 10 mg/ml  
konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
olaratumab

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjør infusjonsoppløsningen ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen.

Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk. Undersøk innholdet i hetteglasset for partikler og misfarging. Konsentratet til infusjonsvæske, oppløsning skal være klart til lett opaliserende og fargeløst til svakt gult før fortynning. Hetteglasset skal kasseres dersom det oppdages partikler eller misfarging.

Hetteglassene inneholder 190 mg eller 500 mg olaratumab som en oppløsning på 10 mg/ml. Beregn nødvendig dose og volum av olaratumab for tilberedning av infusjonsoppløsningen. Som fortynningsmiddel brukes kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For administrering ved bruk av ferdigfylt beholder til intravenøs infusjon

Basert på beregnet volum av olaratumab skal tilsvarende volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, fjernes aseptisk fra den den ferdigfylte 250 ml i.v.-beholderen. Legemidlet olaratumab overføres til beholderen slik at det endelige volumet i beholderen igjen blir 250 ml. Vend beholderen forsiktig opp og ned for å blande. Infusjonsvæsken SKAL IKKE FRYSES ELLER RISTES. SKAL IKKE fortynnes med andre oppløsninger eller infunderes sammen med andre elektrolytter eller legemidler.

For administrering ved bruk av tom beholder til intravenøs infusjon

Det beregnede volumet av olaratumab overføres aseptisk til en tom i.v.-beholder. Tilsett en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til beholderen, slik at totalvolumet blir 250 ml. Vend beholderen forsiktig opp og ned for å blande. Infusjonsvæsken SKAL IKKE FRYSES ELLER RISTES. SKAL IKKE fortynnes med andre oppløsninger eller infunderes sammen med andre elektrolytter eller legemidler.

Administrer via en infusjonspumpe. En separat infusjonsslange skal brukes, og slangen skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning på slutten av infusjonen.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrering. Dersom det oppdages partikler skal infusjonsoppløsningen kasseres.

Ubrukt olaratumab som er igjen i hetteglasset skal kasseres, siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**VEDLEGG IV**

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE  
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for olaratumab har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilfeller av anafylaktisk reaksjon og anafylaktisk sjokk rapportert etter markedsføring skal disse bivirkningene beskrives under kategorien Infusjonsrelaterte reaksjoner i pkt. 4.8 i preparatomtalen. Frekvensen av anafylaktisk reaksjon/anafylaktisk sjokk er allerede inkludert i grad 3-4 infusjonsrelaterte reaksjoner i bivirkningstabellen i pkt. 4.8. i preparatomtalen. Ordlyden i pakningsvedlegget anses å være tilstrekkelig for kommunikasjon av denne risikoen.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for olaratumab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder olaratumab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Utgått markedsføringstillatelse