

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lartruvo 10 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg olaratumab.

En injektionsflaska à 19 ml innehåller 190 mg olaratumab.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 500 mg olaratumab.

Olaratumab är en human monoklonal IgG1-antikropp producerad i murina celler (NS0) genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska à 19 ml innehåller cirka 22 mg (1 mmol) natrium.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller cirka 57 mg (2,5 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lartruvo är indicerat i kombination med doxorubicin för behandling av vuxna patienter med avancerat mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling och som inte tidigare har behandlats med doxorubicin (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med olaratumab får endast initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av onkologi. Patienterna ska övervakas under infusionen avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner (IRR). Återupplivningsutrustning ska finnas tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Dosering

Rekommenderad dos av olaratumab är 15 mg/kg, administrerat via intravenös infusion dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel till sjukdomsprogression eller icke acceptabel toxicitet inträffar. Lartruvo administreras i kombination med doxorubicin i högst 8 behandlingscykler, följt av Lartruvo monoterapi till patienter vars sjukdom inte har progredierat. Doxorubicin ges dag 1 i varje cykel, efter Lartruvo-infusionen.

Premedicinering

Premedicinering med en H1-antagonist (t.ex. difenhydramin) och dexametason (eller motsvarande läkemedel) skall ges intravenöst 30–60 minuter före olaratumabdosan dag 1 och dag 8 i cykel 1, till alla patienter. I de efterföljande cyklerna ska premedicinering med en H1-antagonist (t.ex. difenhydramin) ges intravenöst 30–60 minuter före varje dos olaratumab.

Om patienten får en infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 ska infusionen avbrytas och paracetamol, H1-antagonist och dexametason (eller motsvarande läkemedel) ges efter behov. För alla efterföljande infusioner ska premedicinering ske med följande (eller motsvarande läkemedel) difenhydraminhydroklorid (intravenöst), paracetamol och dexametason.

Om intravenös administrering av en H1-antagonist inte är möjlig ska annan motsvarande premedicinering ges (t.ex. peroralt difenhydraminhydroklorid minst 90 minuter före infusionen).

Dosjusteringar för olaratumab

För rekommendationer av dosjustering för doxorubicin, hänvisas till doxorubicins produktresumé.

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Rekommenderade åtgärder vid infusionsrelaterade reaktioner för olaratumab beskrivs i tabell 1.

Tabell 1 – Rekommenderade åtgärder vid infusionsrelaterade reaktioner

Toxicitetsgrad ^a	Rekommenderad åtgärd (samtliga tillfällen)
Grad 1–2	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt infusionen.• Paracetamol, H1-antagonist och dexametason ska administreras efter behov (se avsnittet om premedicinering).• När reaktionen gått tillbaka återupptas infusionen med halverad infusionshastighet.^b• Övervaka patientens tillstånd för eventuell försämring.• För efterföljande infusioner, se avsnittet om premedicinering.
Grad 3–4	<ul style="list-style-type: none">• Behandlingen med olaratumab ska avbrytas omedelbart och permanent (se avsnitt 4.4).

^a Gradering enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03

^b När infusionshastigheten har sänkts på grund av en infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 rekommenderas den lägre infusionshastigheten för alla efterföljande infusioner. Infusionstiden ska inte överstiga 2 timmar.

Andra icke-hematologiska toxiciteter

Vid allvarlig icke-hematologisk grad ≥ 3 toxicitet, som bedöms ha samband med olaratumab, ska administrering av olaratumab skjutas upp tills toxiciteten är \leq grad 1 eller har återgått till samma nivå som innan behandlingsstart. Vid efterföljande infusioner bör dosen sänkas till 12 mg/kg för allvarliga grad 3 toxiciteter och till 10 mg/kg för grad 4 toxiciteter. Om en grad 3 toxicitet återkommer trots dossänkning, bör dosen sänkas ytterligare till 10 mg/kg. Om en grad 4 toxicitet återkommer bör behandlingen avbrytas permanent.

Neutropeni

Om neutropen feber/infektion eller grad 4 neutropeni håller i sig längre tid än en vecka, ska administreringen av olaratumab avbrytas tillfälligt tills det absoluta neutrofilalet är 1 000/mikroliter eller högre. Därefter ska behandling med olaratumab återupptas med den reducerade dosen 12 mg/kg.

Vid återkommande neutropen feber/infektion eller grad 4 neutropeni som håller i sig längre tid än en vecka trots dosreduktionen bör dosen sänkas ytterligare till 10 mg/kg.

Särskilda patientgrupper

Äldre (>65 år)

Data för betydligt äldre patienter (>75 år) är mycket begränsade (se avsnitt 4.8 och 5.1). Ingen dosreducering, förutom de som rekommenderas för den generella patientpopulationen, är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier med olaratumab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Populationsfarmakokinetiska data tyder på att dosjusteringar inte krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas data från administrering av olaratumab till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknat kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier med olaratumab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Populationsfarmakokinetiska data tyder på att dosjusteringar inte krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Det finns mycket begränsade data från administrering av olaratumab till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det saknas data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för olaratumab för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Efter spädning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, administreras olaratumab som intravenös infusion under cirka 60 minuter. För att möjliggöra större infusionsvolymmer till patienter som behöver högre doser ska infusionstiden utökas så att en maximal infusionshastighet på 25 mg/minut inte överskrids.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, har rapporterats i kliniska prövningar av olaratumab. De flesta av dessa reaktioner inträffade under eller efter den första infusionen av olaratumab. Symtom på infusionsrelaterade reaktioner innefattande rodnad, andfåddhet, bronkospasm eller feber/frossa och i några fall inträffade svår hypotoni, anafylaktisk chock eller fatalt hjärtstopp. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner såsom anafylaktiska reaktioner kan inträffa trots premedicinering. Patienterna ska övervakas under infusionen avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Återupplivningsutrustning ska finnas tillgänglig. Åtgärder och dosjusteringar för patienter som får en infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 under infusionen beskrivs i avsnitt 4.2. För patienter som tidigare haft en överkänslighetsreaktion av grad 1- eller 2 rekommenderas premedicinering med difenhydraminhydroklorid (intravenöst), paracetamol och dexametason. Olaratumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en infusionsrelaterad reaktion av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Neutropeni

Patienter som får olaratumab och doxorubicin löper risk att utveckla neutropeni (se avsnitt 4.8). Antalet neutrofila granulocyter bör kontrolleras före administrering av olaratumab dag 1 och dag 8 av varje cykel. Antalet neutrofila granulocyter bör övervakas under behandlingen med olaratumab och doxorubicin och understödande behandling bör ges såsom antibiotika eller G-CSF enligt lokala riktlinjer. För dosjusteringar rörande neutropeni, se avsnitt 4.2.

Blödningar

Patienter som får olaratumab och doxorubicin är i riskzonen för blödningar (se avsnitt 4.8). Antalet trombocyter bör kontrolleras före olaratumabbehandlingen dag 1 och dag 8 av varje cykel. Koagulationsparametrar bör övervakas hos patienter med tillstånd som predisponerar för blödning, såsom användning av antikoagulantia. I en studie av olaratumab i kombination med liposomalt doxorubicin, presenterades ett fall av fatal intrakraniell blödning hos en patient som hade fallit under behandlingen.

Patienter som behandlats med antracyclin

Risken för hjärttoxicitet stiger med ökande kumulativa doser av antracykliner, däribland doxorubicin. Det finns inga data för kombinationen av olaratumab och doxorubicin för patienter som behandlats med en antracyclin, inklusive tidigare behandling med doxorubicin (se avsnitt 4.1).

Natriumreducerad kost

Detta läkemedel innehåller 22 mg natrium per varje 19 ml flaska och 57 mg natrium per varje 50 ml flaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumreducerad kost.

Hjärttoxicitet

Doxorubicin kan leda till hjärttoxicitet. Risken för toxiska reaktioner ökar med ökande sammanlagda doser och är högre hos personer med kardiomyopati, anamnesen, tidigare strålbehandling mot mediastinum eller redan befintlig hjärtsjukdom. För att minimera doxorubicinrelaterad hjärttoxicitet bör lämpliga åtgärder för att skydda hjärtat (mätning av LVEF såsom ECHO eller MUGA-scan, EKG-undersökning och/eller hjärtskyddande läkemedel) övervägas och planeras för alla patienter innan och under behandlingen.

Se doxorubicins produktresumé för rekommendationer om hjärtövervakning.

I fas 2-studien gavs de patienter i båda grupperna som fick doxorubicin i minst 5 behandlingscykler dexrazoxan före varje doxorubicindos från och med cykel 5 och framåt, för att minimera risken för doxorubicinrelaterad hjärttoxicitet (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Eftersom doxorubicin metaboliseras snabbt och huvudsakligen elimineras via gallan är doxorubicin-toxiciteten förstärkt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Se doxorubicins produktresumé för information om lämplig kontroll av leverfunktionen och dosjusteringar av doxorubicin hos patienter med nedsatt leverfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Olaratumab är en human monoklonal antikropp. En särskild interaktionsstudie visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan olaratumab och doxorubicin hos patienter.

Inga andra formella interaktionsstudier med olaratumab och läkemedel som vanligen används hos cancerpatienter, inklusive patienter med mjkdelssarkom (t ex antiemetika, analgetika, antidiarré läkemedel, p-piller, etc.) har utförts på människa.

Eftersom monoklonala antikroppar inte metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) enzymer eller andra läkemedelsenzymmer, förväntas inte hämning eller induktion av dessa enzymer av samtidigt

administrerade läkemedel påverka farmakokinetiken för olaratumab. Omvänt förväntas inte olaratumab påverka farmakokinetiken av samtidigt administrerade läkemedel.

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner hos patienter med nedsatt immunförsvar av cytostatika, inklusive doxorubicin, kan leda till allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får olaratumab i kombination med doxorubicin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att inte bli gravida under tiden de behandlas med olaratumab och informeras om den eventuella risken för graviditeten och fostret. Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen olaratumab.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av olaratumab till gravida kvinnor. En studie av reproduktions- och utvecklingstoxicitet i möss med en antimurin PDGFR- α -antikropp visade fostermisbildningar och skelettförändringar (se avsnitt 5.3).

Grundat på ämnets verkningsmekanism (se avsnitt 5.1) kan olaratumab orsaka fosterskador. Olaratumab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel, om inte den potentiella nyttan överstiger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om olaratumab utsöndras i bröstmjolk. Humant IgG utsöndras i bröstmjolk och amning rekommenderas därför inte under behandlingen med olaratumab och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av olaratumab på människans fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Olaratumab kan ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av att trötthet är vanligt förekommande bör patienterna rådas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Olaratumabbehandlade patienter i fas 2-studien

För gruppen som fick olaratumab- plus doxorubicin var de allvarligaste (grad ≥ 3) observerade biverkningarna neutropeni (54,7 %) och muskuloskeletal smärta (7,8 %).

De vanligaste biverkningarna var illamående, muskuloskeletal smärta, neutropeni och mukositis.

De biverkningar som oftast ledde till permanent behandlingsavbrott förekom hos 3 patienter (4,7 %). De vanligaste (≥ 1 %) var infusionsrelaterade reaktioner (3,1 %) och mukositis (1,6 %).

Kända toxiciteter rapporterade för doxorubicin, och som observerats i kombinationen olaratumab och doxorubicin innefattar trötthet, anemi, trombocytopeni och alopeci. Se doxorubicin produktresumé för fullständig beskrivning av alla biverkningar som kan uppträda i samband med doxorubicinbehandling.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienter med mjukdelssarkom behandlade med olaratumab i kombination med doxorubicin i fas 2-studen anges nedan i tabell 2 enligt MedDRA:s organsystem, frekvens och svårighetsgrad. Frekvensen klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter som fick olaratumab plus doxorubicin för mjukdelssarkom under fas 2-delen av en fas Ib/2-studie

Organsystem	Biverkning ^a	Frekvens	Frekvens grad 3/4
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Lymfopeni	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	Inga rapporterade
Magtarm-kanalen	Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
	Mukositis	Mycket vanliga	Vanliga
	Illamående	Mycket vanliga	Vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga	Inga rapporterade
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^b	Mycket vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Infusionsrelaterade reaktioner ^c	Mycket vanliga	Vanliga

^a Se NCI CTCAE-kriterierna (version 4.03) för de olika toxicitetsgraderna

^b Muskuloskeletal smärta omfattar artralgi, ryggvärk, skelettsmärta, flanksmärta, ljuksmärta, muskuloskeletal smärta i bröstet, muskuloskeletal smärta, myalgi, muskelspasmer, nacksmärta och smärta i extremiteterna.

^c Infusionsrelaterade reaktioner inkluderar anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 12,5 % av patienterna, främst med symtom som frossa, feber eller dyspné. Svåra infusionsrelaterade reaktioner, inklusive fatala fall (se avsnitt 4.4), rapporterades hos 3,1 % av patienterna och uppvisade främst symtom som andfåddhet, medvetlöshet och hypotoni. Alla allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inträffade under eller omedelbart efter den första administreringen av olaratumab.

Neutropeni

I fas 2-studien var incidensen av neutropeni 59,4 % (alla grader) och 54,7 % (grad 3) i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 38,5 % (alla grader) och 33,8 % (grad 3) i gruppen som fick enbart doxorubicin. Graden av febril neutropeni var 12,5 % i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 13,8 % i gruppen som fick enbart doxorubicin. För dosjustering, se avsnitt 4.2

Muskuloskeletal smärta

I fas 2-studien var incidensen av muskuloskeletal smärta 64,1 % (alla grader) och 7,8 % (grad 3) i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 24,6 % (alla grader) och 1,5 % (grad 3) i gruppen

som fick enbart doxorubicin. I majoriteten av fallen var smärtan relaterad till patienternas underliggande cancer eller metastaser eller pre-existerande eller samtidiga tillstånd. De flesta av dessa händelser inträffade under de första 4 cyklerna. Smärtan kan pågå från några dagar upp till 200 dagar. Hos vissa patienter återkom smärtan. Smärtan förvärrades inte med tiden eller om den återkom.

Hjärttoxicitet

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i doxorubicinrelaterad hjärttoxicitet observerades mellan de två behandlingsgrupperna i studien. Hjärtarytmier förekom med jämförbar frekvens i båda grupperna (15,6 % i forskningsgruppen och 15,4 % i kontrollgruppen). Behandlingsorsakad hjärtdysfunktion förekom med liknande frekvens i de två behandlingsgrupperna (7,8 % i forskningsgruppen och 6,2 % i kontrollgruppen).

Blödningar

I fas 2-studien var frekvensen av blödningar som anses relaterade till något av studieläkemedlen 3,1 % i båda behandlingsarmarna. Alla händelserna var av grad 1/2 och komplicerades av flera faktorer. Tre grad ≥ 3 händelser, inklusive ett dödsfall, har rapporterats under det kliniska utvecklingsprogrammet av olaratumab (se avsnitt 4.4).

Toxicitet hos äldre

Incidensen av grad ≥ 3 biverkningar var högre hos den äldre populationen än i den totala studiepopulationen och ledde oftare till behandlingsutsättning (se avsnitt 4.2). Antalet behandlingsavbrott var jämförbara i båda behandlingsarmarna för alla åldersgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inga erfarenheter av överdosering med Lartruvo i kliniska prövningar på människa. Lartruvo har administrerats i en fas I-prövning i doser upp till 20 mg/kg dag 1 och dag 8 i en 21-dagarscykel utan att nå en maximal tolererad dos. Vid överdosering ska stödjande behandling sättas in. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av Lartruvo.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar.
ATC-kod: L01XC27

Verkningsmekanism

Olaratumab är en antagonist till trombocytrelaterad tillväxtfaktorreceptor- α (PDGFR- α), som uttrycks på tumör- och stromaceller. Olaratumab är en målriktad, rekombinant, helt human monoklonal IgG-antikropp av subklass 1 (IgG1), som specifikt binder till PDGFR- α och därmed blockerar bindning och receptoraktivering av PDGF AA, -BB och -CC. Som resultat av detta hämmar olaratumab PDGFR- α -signalvägen i tumör- och stromaceller *in vitro*. *In vivo* har olaratumab dessutom visats störa PDGFR- α -signalvägen i tumörceller och hämma tumörens tillväxt.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet.

I prover från kliniska prövningar var generellt den totala incidensen av såväl behandlingsorsakade läkemedelsantikroppar som neutraliserande antikroppar låg.

Klinisk effekt och säkerhet

Olaratumabs effekt och säkerhet har undersökts i en multicenterstudie i fas 1b/2. I studien deltog patienter som inte tidigare behandlats med antracykliner och hade histologiskt eller cytologiskt bekräftat avancerat mjukdelssarkom som inte lämpade sig för kirurgi eller strålning med kurativt syfte. Patienter med gastrointestinala stromatumörer (GIST) eller Karposis sarkom deltog inte i studien. Fas 2-delen av studien var en randomiserad, öppen studie av olaratumab plus doxorubicin i jämförelse med enbart doxorubicin. Totalt randomiserades 133 patienter, av vilka 129 fick minst en dos av studiebehandlingen (64 fick olaratumab plus doxorubicin och 65 fick enbart doxorubicin). Kravet var tidigare histologiskt eller cytologiskt bekräftat avancerat mjukdelssarkom och ECOG-funktionsstatus 0–2. Randomiseringen stratifierades efter PDGFR- α -uttryck (positivt eller negativt), antal tidigare behandlingslinjer (0, mot 1 eller fler), histologisk tumörtyp (leiomyosarkom, synovialt sarkom, och övriga) samt ECOG-funktionsstats (0 eller 1, mot 2).

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till antingen olaratumab (15 mg/kg) dag 1 och dag 8 plus doxorubicin (75 mg/m²) dag 1 i varje 21-dagarscykel i högst 8 cykler, eller till enbart doxorubicin (75 mg/m²) dag 1 i varje 21-dagarscykel i högst 8 cykler. Olaratumab och doxorubicin administrerades som intravenös infusion. I båda studiearmarna kunde dexrazoxan (doserat i förhållandet 10:1 mot den administrerade dosen doxorubicin) ges dag 1 i varje cykel efter bedömning av prövaren, för att minska risken för hjärtoxicitet orsakad av doxorubicin under cykel 5–8. Alla patienter som fick mer än 4 cykler doxorubicin fick dexrazoxan. Patienterna som fick olaratumab plus doxorubicin kunde fortsätta med monoterapi med olaratumab tills sjukdomsprogression, ej acceptabel toxicitet eller annan orsak till behandlingsavbrott inträffade.

Demografiska egenskaper och baslinjevärden var relativt likartade i de båda behandlingsarmarna i fas 2-delen av prövningen. Medianåldern var 58 år och 42 patienter var ≥ 65 år. 86,4 % av patienterna var kaukasier. Över 25 olika undertyper av mjukdelssarkom var representerade i prövningen, där de vanligaste var leiomyosarkom (38,4 %), odifferentierat pleomorft sarkom (18,1 %) och liposarkom (17,3 %). Andra undertyper var sällan förekommande. Patienterna hade tidigare fått 0-4 behandlingslinjer för avancerad sjukdom men hade inte tidigare behandlats med antracykliner. Antalet patienter som fick systemisk behandling efter studien var likartad i båda grupperna. Tio patienter i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och fem patienter i gruppen som fick enbart doxorubicin fick endast strålning efter studien. Tre patienter i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och en patient i gruppen som fick enbart doxorubicin fick endast kirurgi efter studien. Två patienter i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och ingen i gruppen som fick enbart doxorubicin fick både strålning och kirurgi efter studien.

Den sammanlagda dosen doxorubicin var i median 487,6 mg/m² i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 299,6 mg/m² i gruppen som fick enbart doxorubicin. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS). De viktigaste sekundära effektmåtten var total överlevnad (OS) och objektiv responsfrekvens (ORR) (se tabell 3). Studien uppnådde det primära effektmåttet (PFS). PFS i en post-hoc blindad oberoende bedömning var 8,2 månader jämfört med 4,4 månader; HR = 0,670; p = 0,1208. En statistiskt signifikant förbättring av OS sågs i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin vid jämförelse med gruppen som fick enbart doxorubicin i den totala populationen. Huvudanalysen gjordes i följande två undergrupper: leiomyosarkom (LMS) och icke-LMS (övriga). Subgruppsanalysen av total överlevnad visas i figur 2. Skillnaden i objektiv responsfrekvens (komplett respons [CR] + partiell respons [PR]) var inte statistiskt signifikant enligt utredarens bedömning (18,2 % vs 11,9 % hos patienterna som randomiserats till olaratumab plus doxorubicin jämfört med patienterna som randomiserats till doxorubicin).

Effektresultaten visas i tabell 3 och figur 1 och 2.

Tabell 3. Sammanfattning av överlevnadsdata – ITT-population

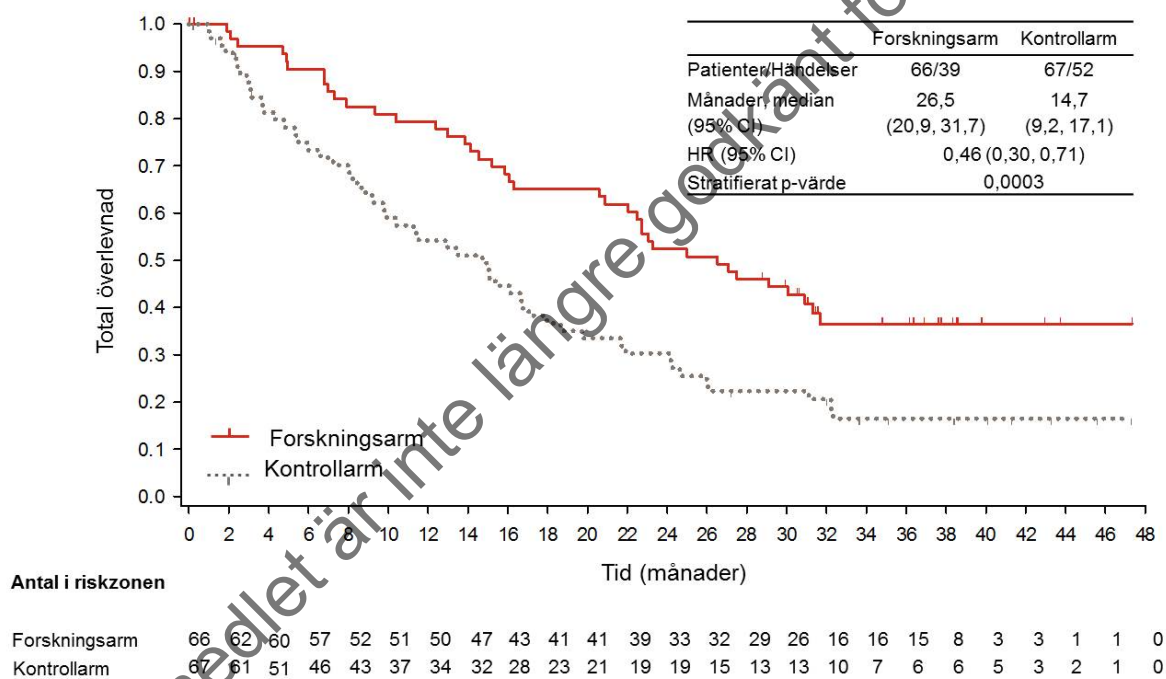
	Lartruvo plus doxorubicin (n = 66)	Enbart doxorubicin (n = 67)
Progressionsfri överlevnad, månader*		
Median (95 % KI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Riskkvot (95 % KI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-värde	0,0615**	
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Riskkvot (95 % KI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-värde	0,0003	

Förkortningar: KI = konfidensintervall

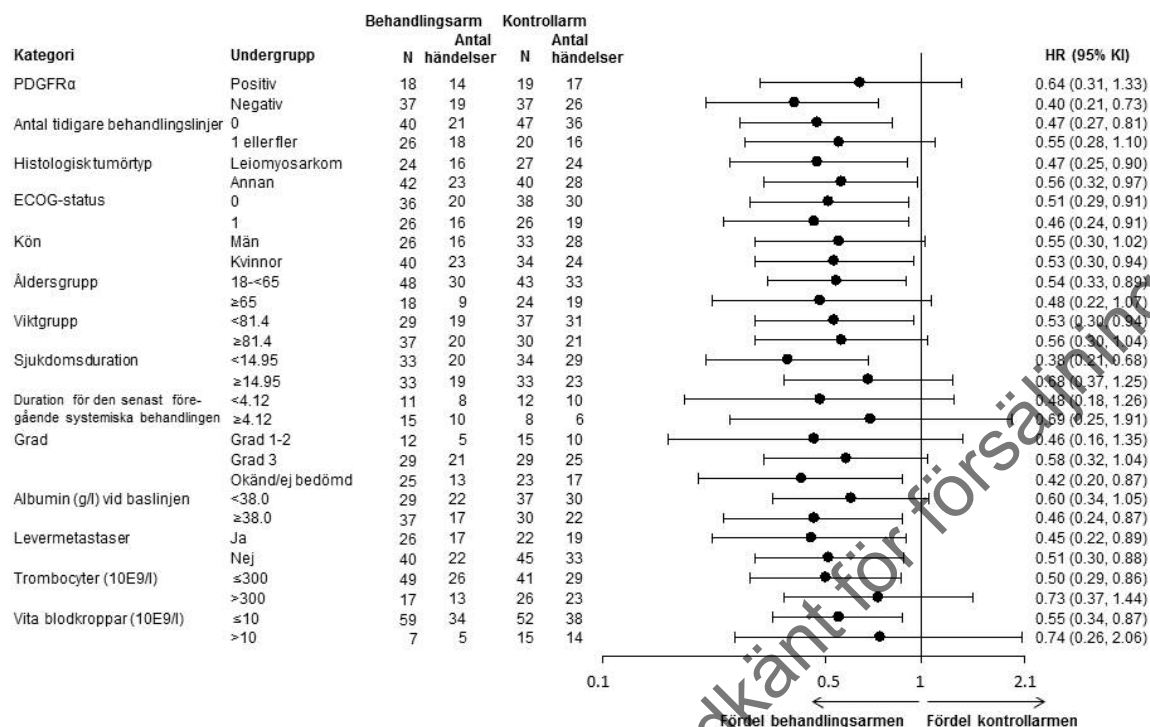
*Enligt prövarens bedömning

**Uppnådde signifikansnivån 0,19 som definierats i fas 2-protokollet

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad för Lartruvo plus doxorubicin jämfört med enbart doxorubicin



Figur 2. Forest-plot för analys av total överlevnad i undergrupper (ITT-population)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för olaratumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för mjukdelssarkom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Olaratumab administreras endast som intravenös infusion.

Distribution

Den populationsfarmakokinetiska modellbaserade genomsnittliga (CV %) distributionsvolymen för olaratumab vid steady state var 7,7 l (16 %).

Eliminering

Den populationsfarmakokinetiska modellbaserade genomsnittliga (CV %) clearance för olaratumab var 0,56 l/dag (33 %). Det motsvarar en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 11 dagar.

Särskilda patientgrupper

Ålder, kön och etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för olaratumab enligt en populationsfarmakokinetisk analys. Clearance och distributionsvolym uppvisade ett positivt samband med kroppsvikten.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för olaratumab. Vid en populationsfarmakokinetisk analys sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av olaratumab mellan patienter med lätt (beräknad kreatininclearance [CLcr] 60–89 ml/min, n = 43), eller måttligt (CLcr 30–59 ml/min, n = 15) nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion (CLcr \geq 90 ml/min, n = 85). Inga data fanns för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (CLcr 15–29 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för olaratumab. Vid en populationsfarmakokinetisk analys sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av olaratumab mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin inom övre gränsen för normalvärdet [ULN] och ASAT $>$ ULN, eller totalt bilirubin $>$ 1,0–1,5 gånger ULN och alla ASAT-värden, n = 16), eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $>$ 1,5–3,0 gånger ULN, n = 1) och patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin och ASAT \leq ULN, n = 126). Inga data fanns för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin $>$ 3 ggr ULN och alla ASAT-nivåer).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier av upprepad dosering till apor.

Inga djurstudier har utförts för att testa olaratumab för eventuell karcinogenicitet, gentoxicitet eller nedsatt fertilitet. Administrering av en antimurin PDGFR- α -surrogatantikropp till dräktiga möss under organogenesen i doserna 50 och 150 mg/kg resulterade i ökade missbildningar (onormalt utvecklade ögonlock) och skelettförändringar (extra ossifieringsställe frontalt/parietalt). Fostereffekterna på möss som fått surrogatantikroppen inträffade vid exponeringar som låg under AUC-exponeringen vid den maximala rekommenderade dosen till människa, som är 15 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Glycin (E640)
Natriumklorid
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
L-histidin
Polysorbat 20 (E432)
Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Efter spädning

Produkten innehåller inget konserveringsmedel. Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ska lösningen förvaras i kylskåp i högst 24 timmar vid 2 °C till 8 °C och i högst ytterligare 8 timmar vid

rumstemperatur (upp till 25 °C) förutsatt att spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Förvaringstiden inkluderar den tid som infusionen pågår.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

19 ml lösning i injektionsflaska (typ I-glas) med propp av klorbutylelastomer, aluminiumförsegling och polypropenlock.

50 ml lösning i injektionsflaska (typ I-glas) med propp av klorbutylelastomer, aluminiumförsegling och polypropenlock.

Förpackning om 1 injektionsflaska à 19 ml.

Förpackning om 2 injektionsflaskor à 19 ml.

Förpackning om 1 injektionsflaska à 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik för att garantera att den färdigberedda lösningen är steril.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Skaka inte injektionsflaskan. Inspektera innehållet i injektionsflaskan avseende partiklar och missfärgning före spädning (koncentratet till infusionslösningen ska vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt utan synliga partiklar). Om det finns partiklar eller missfärgning måste injektionsflaskan kasseras. Dos och volym av olaratumab som krävs för att bereda infusionslösningen ska beräknas. Injektionsflaskorna innehåller 190 mg eller 500 mg av en olaratumablösning med koncentrationen 10 mg/ml. Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning som spädningsvätska.

Vid användning av en förfylld behållare för intravenös infusion

Baserat på beräknad volym av olaratumab, ska motsvarande volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning tas bort från den förfyllda 250 ml intravenösa behållaren. Den beräknade volymen av olaratumab ska överföras med aseptisk teknik till den intravenösa behållaren. Den slutliga totala volymen i behållaren ska vara 250 ml. Behållaren ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR INTE FRYNAS ELLER SKAKAS.

Vid användning av en tom intravenös infusionsbehållare

Den beräknade volymen av olaratumab ska överföras med aseptisk teknik till en tom infusionsbehållare. Tillsätt tillräcklig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning till behållaren för att erhålla totalvolymen 250 ml. Behållaren ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR INTE FRYNAS ELLER SKAKAS.

Administrera via infusionspump. En separat infusions slang måste användas och slangen ska spolas med 0,9 % natriumkloridlösning för injektion när infusionen är klar.

Kassera allt oanvänt olaratumab som finns kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1143/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 november 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 21 september 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I. Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Ej relevant

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta effekten och säkerheten hos olaratumab vid behandling av patienter med framskridet mjukdelssarkom, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in den kliniska studierapporten från fas III-studien JGDJ som jämför doxorubicin plus olaratumab mot doxorubicin hos patienter med avancerad eller metastaserande mjukdelssarkom (inklusive biomarkör data).	31 januari 2020

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – 50 ml injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lartruvo 10 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
olaratumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg olaratumab.
En injektionsflaska om 50 ml innehåller 500 mg olaratumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, glycin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbit 20 och vatten för injektion. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

500 mg/50 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1143/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – 19 ml injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lartruvo 10 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
olaratumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg olaratumab.
En injektionsflaska om 19 ml innehåller 190 mg olaratumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, glycin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbit 20 och vatten för injektion. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

190 mg/19 ml
1 injektionsflaska
2 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1143/002 – 1 injektionsflaska à 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 injektionsflaskor à 19 ml.

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 50 ml injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lartruvo 10 mg/ml sterilt koncentrat
olaratumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg olaratumab.
En injektionsflaska om 50 ml innehåller 500 mg olaratumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, glycin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 och vatten för injektion. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

500 mg/50 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1143/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 19 ml injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lartruvo 10 mg/ml sterilt koncentrat
olaratumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg olaratumab.
En injektionsflaska om 19 ml innehåller 190 mg olaratumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, glycin, natriumklorid, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 och vatten för injektion. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

190 mg/19 ml
1 injektionsflaska
2 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83,

3528 BJ Utrecht

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1143/002 – 1 injektionsflaska à 19 ml.

EU/1/16/1143/003 – 2 injektionsflaskor à 19 ml.

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Lartruvo 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning olaratumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lartruvo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Lartruvo
3. Hur du får Lartruvo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lartruvo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lartruvo är och vad det används för

Lartruvo innehåller den aktiva substansen olaratumab som tillhör en grupp läkemedel som kallas monoklonala antikroppar.

Olaratumab känner igen och binder till ett specifikt protein som kallas trombocytrelaterad tillväxtfaktorreceptor- α (PDGFR- α). PDGFR- α finns i stor mängd på vissa cancerceller där den stimulerar tillväxt och delning. När olaratumab binder till PDGFR- α kan det hindra cancercellerna från att växa och dela sig.

Lartruvo används i kombination med ett annat cancerläkemedel som kallas doxorubicin. Det är avsett för behandling av vuxna med avancerat mjukdelssarkom som inte tidigare behandlats med doxorubicin. Mjukdelssarkom är cancer som börjar i mjukvävnaderna, t.ex. i muskler, fett, brosk och blodkärl.

2. Vad du behöver veta innan du får Lartruvo

Du ska inte få Lartruvo

- om du är allergisk mot olaratumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Berätta för läkaren om följande:

- om du får behandling för en hjärtsjukdom eller en leversjukdom

Tala med läkare eller sjuksköterska **omedelbart** om något av det följande gäller dig (eller om du är osäker):

- **Infusionsrelaterade reaktioner**

Reaktioner i samband med en infusion kan förekomma vid behandling med Lartruvo. Detta kan vara allergiska reaktioner. Symtomen kan vara ryggsmärta, bröstsmärta och/eller tryck över bröstet, frossa, feber, rodnad, andningssvårigheter och väsende andning. I svåra fall kan du få mycket lågt blodtryck, svimningskänsla, och andnöd orsakad av förträngning av luftvägarna, vilket kan vara livshotande. Läkaren ger dig andra läkemedel innan du får olaratumab för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Läkaren eller sjuksköterskan kontrollerar om du får några biverkningar under och efter infusionen. Om du får en allvarlig infusionsrelaterad reaktion kan Lartruvo-dosen reduceras eller behandlingen med Lartruvo avbrytas på inrådan av läkaren. I avsnitt 4 finns mer information om infusionsrelaterade reaktioner som kan uppkomma under eller efter infusionen.

- **Blödning**

Lartruvo och doxorubicin kan minska antalet blodplättar. Blodplättarna hjälper blodet att koagulera och lågt antal blodplättar kan öka risken för blödning. Om du får en större blödning kan symtomen vara extrem trötthet, svaghet, yrsel eller förändringar i färgen på avföringen. Läkaren kommer att kontrollera antalet blodplättar före behandling med Lartruvo.

- **Minskning av antalet vita blodkroppar**

Lartruvo och doxorubicin kan minska antalet vita blodkroppar (inklusive neutrofiler). Vita blodkroppar är viktiga för att bekämpa infektioner. Ett lågt antal vita blodkroppar kan öka risken för infektion. Läkaren kommer att kontrollera antalet vita blodkroppar före behandling med Lartruvo.

Barn och ungdomar

Lartruvo ska inte ges till patienter under 18 år eftersom det saknas information om läkemedlets verkan för den här åldersgruppen.

Andra läkemedel och Lartruvo

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Innan behandlingen inleds måste du tala om för läkaren om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Under tiden du får läkemedlet och i minst 3 månader efter den sista dosen Lartruvo ska du inte bli gravid eftersom detta läkemedel kan skada fostret. Tala med läkaren om vilket preventivmedel som passar dig bäst.

Det är okänt om olaratumab passerar över till bröstmjölk och om det finns en risk för barnet som ammas. **Fråga läkaren** om du kan amma under och efter behandling med Lartruvo.

Körförmåga och användning av maskiner

Man vet inte om Lartruvo påverkar förmågan att framföra fordon. Om du får några symtom som påverkar din förmåga att koncentrera dig och reagera, t.ex. trötthet, ska du inte köra några fordon eller använda maskiner förrän effekten avtar.

Lartruvo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 22 mg natrium i varje injektionsflaska om 19 ml och 57 mg natrium i varje injektionsflaska om 50 ml. Detta bör beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du får Lartruvo

Din Lartruvo-behandling kommer att övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerläkemedel.

Premedicinering

Du får läkemedel som minskar risken för infusionsrelaterade reaktioner innan du får Lartruvo.

Dos och administrering

Rekommenderad dos av Lartruvo är 15 mg per kilo kroppsvikt, som ges dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel. Lartruvo ges i kombination med läkemedlet doxorubicin i högst 8 cykler. Därefter ges det ensamt. Antalet infusioner beror på hur bra och hur länge behandlingen med Lartruvo fungerar och hur du mår. Läkaren kommer att tala med dig om detta.

Läkemedlet ges som en infusion i en ven via dropp. Droppet ges under cirka 60 minuter.

Noggranna anvisningar till din läkare eller sjuksköterska om hur Lartruvo-infusionen ska beredas finns i slutet av denna bipacksedel (se "Hanteringsanvisningar").

Dosjusteringar

Under varje infusion kommer läkaren eller sjuksköterskan att kontrollera om du får några biverkningar. Läkaren kan eventuellt minska dosen eller skjuta upp en behandling med Lartruvo om du får allvarliga biverkningar, t.ex. sänkt antal vita blodkroppar. Om du får en infusionsrelaterad reaktion under behandlingen kommer läkaren eller sjuksköterskan ge infusionen i långsammare takt eller avbryta infusionen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Läkaren kommer att tala med dig om biverkningarna och vilka risker och fördelar som finns med behandlingen.

Följande biverkningar har rapporterats:

Infusionsreaktioner

Lartruvo har förknippats med infusionsreaktioner (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"). **Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du känner dig sjuk under infusionen.** Nedan finns en lista över några typiska symptom som uppträder i samband med infusionsreaktioner:

- svimningskänsla
- feber
- frossa
- rodnad
- andnöd

Andra symptom kan uppträda (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"). Din läkare kan överväga att sänka infusionshastigheten för Lartruvo eller avbryta den för att hantera dessa symptom.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- illamående
- smärtor i muskler, leder eller skelett (muskuloskeletal smärta)
- lågt antal vita blodkroppar (inklusive neutrofiler och lymfocyter vilket kan öka risken för infektion)
- smärtor eller sårigheter i munhåla eller svalg (mukosit)
- kräkning
- diarré
- huvudvärk
- infusionsrelaterade reaktioner.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lartruvo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Injektionsflaskan får inte frysas eller skakas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionslösning: Efter spädning och beredning måste läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning, vilka normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C och högst ytterligare 8 timmar vid rumstemperatur (under 25 °C). Infusionslösningen får inte frysas eller skakas. Administrera inte lösningen om du märker att den innehåller partiklar eller är missfärgad.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Spara inte oanvänd infusionslösning för senare bruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är olaratumab. Varje milliliter av koncentratet till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg olaratumab.
En injektionsflaska à 19 ml innehåller 190 mg olaratumab.
En injektionsflaska à 50 ml innehåller 500 mg olaratumab.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, glycin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-histidin, natriumklorid (*se avsnitt 2 "Lartruvo innehåller natrium"*), polysorbat 20 och vatten för injektioner.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lartruvo koncentrat till infusionsvätska (sterilt koncentrat) är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning i en injektionsflaska försedd med elastomerpropp.

Den finns i förpackningar om:

- 1 injektionsflaska à 19 ml.
- 2 injektionsflaskor à 19 ml.
- 1 injektionsflaska à 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Madrid
Spanien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hanteringsanvisningar
Lartruvo 10 mg/ml
koncentrat till infusionsvätska, lösning
olaratumab

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik för att garantera att den färdigberedda lösningen är steril.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Kontrollera att vätskan i injektionsflaskan inte innehåller partiklar eller är missfärgad. Koncentratet till infusionslösningen måste vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt före spädning. Om det finns partiklar eller missfärgning måste injektionsflaskan kasseras.

Injektionsflaskorna innehåller 190 mg eller 500 mg olaratumablösning à 10 mg/ml. Beräkna dos och mängd olaratumab som behövs för att bereda infusionslösningen. Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för spädning.

För administrering med förfyllda intravenösa infusionsbehållare

Baserat på den beräknade volymen olaratumab avlägsnas med aseptisk teknik motsvarande volym natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) från den förfyllda intravenösa 250 ml-behållaren. Olaratumab överförs till behållaren så att den totala volymen i behållaren åter blir 250 ml. Blanda genom att försiktigt vända behållaren upp och ner. Infusionslösningen FÅR INTE FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd EJ med andra lösningar eller infundera tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

För administrering med tomma intravenösa infusionsbehållare

Överför den beräknade volymen olaratumab med aseptisk teknik till en tom infusionsbehållare. Tillsätt tillräcklig mängd natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) till behållaren för att erhålla totalvolymen 250 ml. Blanda genom att försiktigt vända behållaren upp och ner. Infusionslösningen FÅR INTE FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd EJ med andra lösningar eller infundera tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

Administrera med hjälp av infusionspump. En separat infusionsslang måste användas och slangen måste spolras med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) efter avslutad infusion.

Läkemedel som ges parenteralt ska före administreringen inspekteras avseende partiklar. Om det finns partiklar i infusionslösningen ska denna kasseras.

Kassera allt oanvänt olaratumab som finns kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR
GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för olaratumab är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på fall av anafylaktiska reaktioner och anafylaktisk chock rapporterade efter marknadsföring, bör dessa biverkningar specifikt nämnas under kategorin infusionsrelaterade reaktioner i avsnitt 4.8 i produktresumén. Frekvensen av anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock är redan beräknad som en del av grad 3-4 infusionsrelaterade reaktioner i biverkningstabellen i samma avsnitt i produktresumén. Den nuvarande ordlydelsen i bipacksedeln anses tillräcklig för att informera om risken.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för olaratumab anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller olaratumab är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning