

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lartruvo™ 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Olaratumab.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Olaratumab.

Olaratumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, hergestellt in einer murinen Zelllinie (NSO) mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 146 mg (2,5 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbliche Lösung ohne sichtbare Partikel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lartruvo ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Initiierung und Überwachung der Therapie mit Olaratumab muss durch einen in der Onkologie erfahrenen Arzt erfolgen. Patienten sollten während der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion überwacht werden. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Olaratumab ist 15 mg/kg Körpergewicht und wird mittels intravenöser Infusion an Tag 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität verabreicht. Lartruvo wird in Kombination mit Doxorubicin für bis zu 8 Zyklen der Behandlung verabreicht, gefolgt von Lartruvo-Monotherapie

bei Patienten, deren Erkrankung nicht fortgeschritten ist. An Tag 1 jedes Zyklus wird im Anschluss an die Lartruvo-Infusion Doxorubicin gegeben.

Prämedikation

Im ersten Zyklus sollte an den Tagen 1 und 8 allen Patienten eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (wie z. B. Diphenhydramin) und Dexamethason (oder einem äquivalenten Arzneimittel) 30 bis 60 Minuten vor der Gabe von Olaratumab intravenös verabreicht werden. Für nachfolgende Zyklen sollte die Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) intravenös 30–60 Minuten vor jeder Dosis von Olaratumab verabreicht werden.

Für Patienten, bei denen eine Grad 1 oder 2 infusionsbedingte Reaktion auftritt, sollte die Infusion unterbrochen werden und falls notwendig, Paracetamol, ein H1-Antagonist und Dexamethason (oder äquivalente Arzneimittel) verabreicht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen sollte als Prämedikation Diphenhydramin-Hydrochlorid (intravenös), Paracetamol und Dexamethason (oder äquivalente Arzneimittel) gegeben werden.

Falls eine intravenöse Gabe eines H1-Antagonisten nicht möglich ist, sollte eine andere Prämedikation gegeben werden (z. B. orales Diphenhydramin-Hydrochlorid mind. 90 Minuten vor der Infusion).

Dosisanpassungen für Olaratumab

Für Empfehlungen zu Dosisanpassungen bezüglich Doxorubicin richten Sie sich nach der aktuellen Doxorubicin-Fachinformation.

Infusionsbedingte Reaktionen

Empfehlungen für die Handhabung von infusionsbedingten Reaktionen durch Olaratumab sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Andere nicht-hämatologische Toxizitäten

Bei schwerwiegenden nicht-hämatologischen Toxizitäten Grad ≥ 3 , bei denen ein Zusammenhang mit Olaratumab vermutet wird, sollte die Gabe von Olaratumab verschoben werden, bis die Toxizität auf Grad ≤ 1 zurückgegangen ist oder bis die Ausgangswerte von vor der Behandlung wieder erreicht sind. Für alle nachfolgenden Infusionen sollte die Dosis nach einer Grad 3 Toxizität auf 12 mg/kg und nach ei-

ner Grad 4 Toxizität auf 10 mg/kg reduziert werden. Falls eine Grad 3 Toxizität trotz der Dosisreduzierung erneut auftritt, sollte die Dosis auf 10 mg/kg reduziert werden. Im Fall einer wiederholten Grad 4 Toxizität sollte die Behandlung mit Olaratumab endgültig abgesetzt werden.

Neutropenie

Wenn neutropenes Fieber bzw. eine neutropene Infektion oder eine Neutropenie Grad 4 länger als 1 Woche anhält, sollte die Gabe von Olaratumab unterbrochen werden, bis die absolute Neutrophilenzahl 1.000/ μ l oder mehr beträgt, und anschließend sollte die Behandlung mit Olaratumab mit der reduzierten Dosis von 12 mg/kg fortgesetzt werden. Falls trotz Dosisreduktion neutropenes Fieber, eine neutropene Infektion oder eine Neutropenie Grad 4, die länger als 1 Woche andauert, wiederholt auftritt, sollte die Dosis weiter auf 10 mg/kg reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere (> 65 Jahre)

Daten für deutlich ältere Patienten (> 75 Jahre) sind sehr begrenzt verfügbar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es sind keine Dosisreduzierungen notwendig außer denen, die für die Gesamtpopulation empfohlen sind.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Es wurden keine formalen Studien mit Olaratumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. PopPK-Daten (Populations-basierte-pharmakokinetische Analyse) weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nötig ist. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Olaratumab bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

Es wurden keine formalen Studien mit Olaratumab bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. PopPK-Daten weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nötig ist. Es gibt nur sehr begrenzt Daten zur Anwendung von

Tabelle 1 – Empfehlungen bei infusionsbedingten Reaktionen

Grad der Toxizität ^a	Empfehlungen für das Vorgehen (bei jeglichem Auftreten)
Grad 1–2	<ul style="list-style-type: none"> • Beenden Sie die Infusion. • Bei Bedarf Verabreichung von Paracetamol, H1-Antagonist und Dexamethason (siehe Abschnitt Prämedikation) • Nach Abklingen der Reaktion, Fortsetzung mit einer um 50 % reduzierten Infusionsrate.^b • Überwachen Sie den Patienten hinsichtlich einer Verschlechterung des Befindens. • Für nachfolgende Infusionen bitte den Abschnitt Prämedikation beachten.
Grad 3–4	<ul style="list-style-type: none"> • Sofortiges und endgültiges Absetzen der Behandlung mit Olaratumab (Siehe Abschnitt 4.4).

^a Grad-Einteilung nach den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03

^b Wenn die Infusionsrate aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 reduziert wurde, wird empfohlen die langsamere Infusionsrate für die nachfolgenden Infusionen beizubehalten. Die Infusionsdauer sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

Olaratumab bei Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Olaratumab bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaratumab bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung wird Olaratumab als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht. Bei Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, kann es erforderlich sein, das Infusionsvolumen zu erhöhen. Die Infusionsdauer sollte dementsprechend so erhöht werden, dass die maximale Infusionsrate von 25 mg/Minute nicht überschritten wird.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien mit Olaratumab wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Die Mehrzahl dieser Reaktionen trat während oder nach der ersten Infusion mit Olaratumab auf. Symptome infusionsbedingter Reaktionen beinhalten Flush, Atemnot, Bronchospasmus oder Fieber/Schüttelfrost, und in einigen Fällen äußerte sich die Reaktion als schwere Hypotonie, anaphylaktischer Schock oder tödlichem Herzstillstand. Schwere infusionsbedingte Reaktionen wie anaphylaktische Reaktionen können trotz der Gabe einer Prämedikation auftreten. Die Patienten sollten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden, und eine Ausrüstung zur Reanimation muss verfügbar sein. Für Empfehlungen und Dosisreduktionen bei Patienten, bei denen während der Infusion eine infusionsbedingte Reaktion Grad 1 oder 2 auftritt, siehe Abschnitt 4.2. Bei Patienten, die bereits bei vorherigen Infusionen eine infusionsbedingte Reaktion Grad 1 oder 2 erlitten, wird die Verabreichung einer Prämedikation mit Diphenhydramin-Hydrochlorid (intravenös), Paracetamol und Dexamethason empfohlen. Bei Patienten mit einer infusionsbedingten Reaktion Grad 3 oder 4 sollte Olaratumab sofort und endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Neutropenie

Für Patienten, die Olaratumab und Doxorubicin erhalten, besteht das Risiko für eine Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8). Die Neutrophilenzahl sollte jeweils vor der Gabe von Olaratumab an Tag 1 und Tag 8 in jedem Zyklus überprüft werden. Während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin sollte die Neutrophilenzahl überwacht

werden. Eine unterstützende Behandlung, wie mit Antibiotika oder G-CSF, sollte nach lokalen Richtlinien gegeben werden. Für Neutropenie-bezogene Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2.

Hämorrhagische Ereignisse

Für Patienten, die Olaratumab und Doxorubicin erhalten, besteht das Risiko für hämorrhagische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8). Die Thrombozytenzahl sollte jeweils vor der Gabe von Olaratumab an Tag 1 und Tag 8 in jedem Zyklus überprüft werden. Die Koagulationsparameter sollten bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, z. B. bei Anwendung von Antikoagulantien, während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin überwacht werden. In einer Studie mit Olaratumab in Kombination mit liposomalem Doxorubicin trat ein Fall von tödlicher intrakranialer Hämorrhagie bei einem Patienten auf, der während der Behandlung gestürzt war.

Patienten mit Anthracyclin-Vorbehandlung

Das Risiko für eine Kardiotoxizität steigt mit steigender kumulativer Dosis von Anthracyclinen, inklusive Doxorubicin. Es gibt keine Daten zur Kombination von Olaratumab und Doxorubicin bei Patienten, die mit Anthracyclinen bzw. mit Doxorubicin vorbehandelt wurden (siehe Abschnitt 4.1).

Natriumkontrollierte Diät

Das Arzneimittel enthält 146 mg Natrium pro 50 ml Durchstechflasche. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

Kardiotoxizität

Doxorubicin kann Kardiotoxizität verursachen. Das Risiko einer Toxizität steigt mit der Erhöhung der kumulativen Dosis und ist bei Patienten, die bereits in ihrer Anamnese eine Kardiomyopathie, mediastinale Bestrahlung oder Vorerkrankungen am Herzen haben, höher. Zur Reduktion der Doxorubicin-bedingten Kardiotoxizität sollte die Anwendung von kardioprotektiven Maßnahmen (LVEF-Bestimmung wie Echokardiographie oder MUGA-Scan, EKG-Überwachung und/oder die Gabe von kardioprotektiven Arzneimitteln) bei allen Patienten vor Beginn und während der Behandlung berücksichtigt und geplant werden.

Bitte beachten Sie die Fachinformation von Doxorubicin für Empfehlungen zur kardialen Überwachung.

In der Phase 2 Studie erhielten die Patienten in beiden Behandlungsarmen ab dem 5. Zyklus Doxorubicin zusätzlich Dexrazoxan vor jeder Gabe von Doxorubicin, um das Risiko einer Doxorubicin-bedingten Kardiotoxizität zu minimieren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Leberfunktionseinschränkung

Da Doxorubicin schnell metabolisiert wird und hauptsächlich über das biliäre System ausgeschieden wird, ist die Toxizität von Doxorubicin bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung erhöht. Beachten Sie die Fachinformation von Doxorubicin für eine angemessene Überwachung der Leberfunktion und Dosisanpassungen von Doxorubicin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Olaratumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. In einer speziellen Arzneimittelinteraktionsstudie (drug-drug-interaction, DDI), wurden bei Patienten keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Olaratumab und Doxorubicin beobachtet.

Es wurden keine weiteren formalen DDI-Studien mit Olaratumab und Arzneimitteln, die häufig bei Krebspatienten verwendet werden, inklusive denen mit Weichgewebesarkom (z. B. Antiemetika, Analgetika, Antidiarrhoika, orale Kontrazeptiva) durchgeführt.

Da monoklonale Antikörper nicht über Cytochrom P450 (CYP) Enzyme oder andere Arzneimittel-metabolisierende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht anzunehmen, dass eine Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch eine Begleittherapie die Pharmakokinetik von Olaratumab beeinflusst. Im Gegenzug wird auch von Olaratumab nicht erwartet, dass es einen Effekt auf die Pharmakokinetik von zeitgleich gegebenen Arzneimitteln hat.

Die Gabe von Lebend- oder attenuierten Lebendimpfstoffen an immunsupprimierte Patienten, die mit Chemotherapie (einschließlich Doxorubicin) vorbehandelt wurden, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sollten bei Patienten vermieden werden, die Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten beraten werden, während der Behandlung mit Olaratumab nicht schwanger zu werden und sollten über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlungsdauer und für mindestens 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Olaratumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder begrenzte Daten zur Anwendung von Olaratumab bei Schwangeren vor. Eine Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit einem antimurinen PDGFR α Antikörper bei Mäusen zeigte fetale Missbildungen und Skelettveränderungen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus (siehe Abschnitt 5.1) besteht die Möglichkeit, dass Olaratumab beim Fetus zu Schäden führen kann. Olaratumab darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen ohne eine zuverlässige Verhütungsmethode nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olaratumab in die Muttermilch übergeht. Humanes IgG geht in die Muttermilch über, daher sollten Frauen

während der Behandlung mit Olaratumab und auch nach der letzten Dosis mindestens 3 Monate lang nicht stillen.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Auswirkung von Olaratumab auf die humane Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Olaratumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wegen des häufigen Auftretens von Müdigkeit sollten Patienten darauf hingewiesen werden, beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Mit Olaratumab behandelte Patienten aus der Phase 2 Studie

Im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin waren die meisten schwerwiegenden (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen Neutropenie (54,7%) und muskuloskeletale Schmerzen (7,8%).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Übelkeit, muskuloskeletale Schmerzen, Neutropenie und Mukositis.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Behandlungsabbruch führten [bei 3 Patienten (4,7%)], waren infusionsbedingte Reaktionen (3,1%) und Mukositis (1,6%).

Die für Doxorubicin bekannten Toxizitäten, die in der Kombination von Olaratumab und Doxorubicin beobachtet wurden, beinhalteten Müdigkeit, Anämie, Thrombozytopenie und Alopezie. Bitte beachten Sie für alle Nebenwirkungen in Bezug auf Doxorubicin die entsprechende Fachinformation.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Weichgewebesarkom-Patienten, die mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin in einer Phase 2 Studie behandelt wurden, berichtet wurden, werden in Tabelle 2 nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 12,5% der Patienten berichtet, hauptsächlich als Schüttelfrost, Fieber oder Atemnot. Schwere infusionsbedingte Reaktionen, inklusive einem tödlichen Fall (siehe Ab-

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten, die Olaratumab plus Doxorubicin bei Weichgewebesarkom im Phase 2 Abschnitt der Phase 1b/2-Studie erhielten

Systemorganklasse	Nebenwirkung ^a	Häufigkeit allgemein	Häufigkeit Grad 3 / 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Lymphopenie	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Keine berichtet
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig	Häufig
	Mukositis	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Erbrechen	Sehr häufig	Keine berichtet
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	muskuloskeletale Schmerzen ^b	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Infusionsbedingte Reaktionen	Sehr häufig	Häufig

^a Bezogen auf die NCI CTCAE Kriterien (Version 4.03) für jeden Grad der Toxizität

^b Muskuloskeletale Schmerzen beinhalten Arthralgie (Gelenkschmerzen), Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Leistenschmerzen, muskuloskeletale Brustschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, Myalgie (Muskelschmerz), Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten.

schnitt 4.4) wurden bei 3,1% der Patienten berichtet und zeigten sich hauptsächlich in Kurzatmigkeit, Bewusstlosigkeit und Hypotonie. Alle schweren infusionsbedingten Reaktionen traten während oder unverzüglich nach der ersten Gabe von Olaratumab auf.

Neutropenie

In der Phase 2 Studie lag die Inzidenz an Neutropenie im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin bei 59,4% (alle Grade) und 54,7% (Grad 3) und im Behandlungsarm Doxorubicin allein bei 38,5% (alle Grade) und 33,8% (Grad 3). Die Rate an febriler Neutropenie betrug 12,5% im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und im Arm Doxorubicin allein 13,8%. Für Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2.

Muskuloskeletale Schmerzen

In der Phase 2 Studie lag die Inzidenz an muskuloskeletalen Schmerzen im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin bei 64,1% (alle Grade) und 7,8% (Grad 3) und im Behandlungsarm Doxorubicin allein bei 24,6% (alle Grade) und 1,5% (Grad 3). Bei der Mehrheit der Patienten war der Schmerz auf die zugrundeliegende Krebserkrankung oder deren Metastasen, vorherigen oder gerade vorliegenden Erkrankungen zurückzuführen. Die Mehrzahl dieser Ereignisse zeigten sich in den ersten 4 Zyklen. Der Schmerz kann von wenigen Tagen bis zu 200 Tagen anhalten. Bei einigen Patienten gab es ein Wiederauftreten der Schmerzen. Der Schmerz verschlimmerte sich nicht mit der Zeit oder während des Wiederauftretens.

Kardiotoxizität

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Doxorubicin-bedingten Kardiotoxizität zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie berichtet. Die Rate an Herzrhythmusstörungen war in beiden Armen (15,6% im Prüfarm und 15,4% im Kontrollarm) vergleichbar. Die Häufigkeit an auftretenden kardialen Funk-

tionsstörungen während der Behandlungszeit war zwischen beiden Armen vergleichbar (7,8% im Prüfarm und 6,2% im Kontrollarm).

Hämorrhagische Ereignisse

In der Phase 2 Studie lag die Häufigkeit der hämorrhagischen Ereignisse, die wahrscheinlich mit einem der Studienmedikamente in Zusammenhang standen, in beiden Behandlungsarmen bei 3,1%. Alle Ereignisse waren Grad 1 oder 2 und waren durch multiple Faktoren beeinflusst. Drei Ereignisse Grad ≥ 3, inklusive einem tödlichen, wurden über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm von Olaratumab berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Toxizität bei Älteren

Im Vergleich zur Gesamtpopulation gab es bei älteren Patienten eine höhere Inzidenz an Nebenwirkungen Grad 3, Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten und eine höhere Rate an hämatologischer Toxizität (siehe Abschnitt 4.2). Die Häufigkeit an Behandlungsabbrüchen war in beiden Behandlungsarmen über alle Altersgruppen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51-59
 63225 Langen
 Tel: +49 6103 77 0
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Lartruvo in klinischen Studien am Menschen. Lartruvo wurde in einer Phase 1 Studie mit bis zu 20 mg/kg an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus eingesetzt, ohne eine maximal tolerierbare Dosis zu erreichen. Im Fall einer Überdosierung sollte eine unterstützende Therapie erfolgen. Es ist kein spezifisches Antidot für Olaratumab bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC27

Wirkmechanismus

Olaratumab ist ein Antagonist des PDGFR α (platelet derived growth factor receptor α bzw. Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor α), der auf Tumor- und Stromazellen exprimiert wird. Olaratumab ist ein zielgerichteter, rekombinanter, humaner, monoklonaler Antikörper vom Immunglobulin G Subklasse 1 (IgG1)-Typ, der spezifisch an PDGFR α bindet und damit Bindungen von PDGF AA, BB und CC und so die Rezeptor-Aktivierung verhindert. Als Ergebnis blockiert Olaratumab *in vitro* die Signalübertragung des PDGFR α auf Tumor- und Stromazellen. Zusätzlich zeigte Olaratumab *in vivo* eine Unterbrechung der PDGFR α -Signalübertragung in die Tumorzellen und damit eine Hemmung des Tumorwachstums.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein immunogenes Potential.

Insgesamt wurde in den klinischen Studienproben eine geringe Inzidenz sowohl von gegen den Wirkstoff gerichteten als auch von neutralisierenden Antikörpern beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab wurden in einer multizentrischen Phase 1b/2-Studie bei Anthracyclin-naiven Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren, untersucht. Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) oder Kaposi-Sarkom wurden nicht eingeschlossen. Der Phase 2 Abschnitt der Studie war eine randomisierte, offene Studie mit Olaratumab plus Doxorubicin versus Doxorubicin allein. Insgesamt wurden 133 Patienten randomisiert, davon erhielten 129 mind. eine Dosis der Studientherapie (64 im Arm Olaratumab plus Doxorubicin und 65 im Arm Doxorubicin). Die Patienten mussten ein histologisch oder zytologisch bestätigtes, fortgeschrittenes Weichgewebesarkom und einen ECOG-Performance-Status von 0 bis 2 haben. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach PDGFR α -Expression (positiv versus negativ), Anzahl an bereits erfolgten Therapielinien (0 versus 1 oder mehr vorherige Therapielinien), dem histologischen Tumortyp (Leiomyosarkom,

Synovialsarkom und andere) und nach dem ECOG-Performance-Status (0 oder 1 versus 2).

Die Patienten wurden in einem 1 : 1 Verhältnis randomisiert, um entweder Olaratumab (15 mg/kg) an Tag 1 und Tag 8 plus Doxorubicin (75 mg/m²) an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu 8 Zyklen zu erhalten oder Doxorubicin (75 mg/m²) allein an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu 8 Zyklen zu erhalten. Olaratumab und Doxorubicin wurden als intravenöse Infusion verabreicht. In beiden Behandlungsarmen durfte Dexamethason (dosierte in einem Verhältnis von 10 : 1 zur verabreichten Dosis an Doxorubicin) während der Zyklen 5 bis 8 an Tag 1 eines jeden Zyklus nach Ermessen des Prüfarztes gegeben werden, um mögliche Kardiotoxizitäten durch Doxorubicin zu reduzieren. Alle Patienten, die mehr als 4 Zyklen Doxorubicin erhalten hatten, bekamen Dexamethason. Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin konnten Olaratumab als Monotherapie bis zum Auftreten eines Tumorprogress, bis zum Tod oder nicht-akzeptabler Toxizität fortsetzen.

Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren zwischen beiden Behandlungsarmen des Phase 2 Abschnitts der klinischen Studie nahezu vergleichbar. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren; 42 Patienten waren 65 Jahre oder älter. 86,4 % waren Kaukasier. Mehr als 25 verschiedene Subtypen von Weichgewebesarkomen wurden in dieser Studie eingeschlossen. Die häufigsten waren Leiomyosarkome (38,4 %), undifferenzierte pleomorphe Sarkome (18,1 %) und Liposarkome (17,3 %). Weitere Subgruppen waren kaum vertreten. Die Patienten hatten keine oder bis zu 4 vorhergehende Therapielinien zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, aber noch keine Anthracyclin-Therapie. Die Anzahl der Patienten, die eine weitere systemische Therapie nach Ende der Studie erhielten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. 10 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und 5 Patienten aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten lediglich eine Strahlentherapie nach Ende der Studientherapie. 3 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und 1 Patient aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten lediglich eine Operation nach Ende der Studientherapie. 2 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und kein Patient aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Operation nach Ende der Studientherapie.

Die mediane kumulative Dosis von Doxorubicin betrug 487,6 mg/m² im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und im Behandlungsarm Doxorubicin allein 299,6 mg/m². Der primäre Wirksamkeitsparameter war das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS), beurteilt durch den Prüfarzt. Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsparameter waren Gesamtüberleben und die objektive Ansprechrate (siehe Tabelle 3). Die Studie erreichte ihr primäres Zielkriterium (PFS). Das

PFS gemäß einer verblindeten, unabhängigen post-hoc-Analyse betrug 8,2 Monate vs. 4,4 Monate; HR = 0,670; p = 0,1208. Das Gesamtüberleben war im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin im Vergleich zur Behandlung mit Doxorubicin allein in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert. Die Hauptanalyse wurde in den folgenden zwei Subgruppen durchgeführt: Leiomyosarkome (LMS) und nicht-LMS (sonstige). Die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben wird in Abbildung 2 gezeigt. Der Unterschied in der objektiven Ansprechrate [komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR)], beurteilt durch den Prüfarzt, war statistisch nicht signifikant (18,2 % bei Patienten, die auf Olaratumab plus Doxorubicin randomisiert wurden, versus 11,9 % bei auf Doxorubicin randomisierten Patienten).

Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 5 und Abbildung 2 auf Seite 6 gezeigt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Olaratumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Weichgewebesarkom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Olaratumab darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Verteilung

Basierend auf der Populations-basierten-pharmakokinetischen Analyse (PopPK) betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (Vss) für Olaratumab 7,7 Liter (16 %).

Elimination

Basierend auf der PopPK betrug die mittlere systemische Clearance (CV %) 0,56 l/Tag (33 %). Dies entspricht einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 11 Tagen.

Spezielle Populationen

Basierend auf der PopPK hatten Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Olaratumab. Clearance und Verteilungsvolumen zeigten eine positive Korrelation mit dem Körpergewicht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien zu den Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Olaratumab durchgeführt. Basierend auf der PopPK-Analyse zeigten sich keine kli-

Tabelle 3. Zusammenfassung der Überlebensdaten – ITT Population

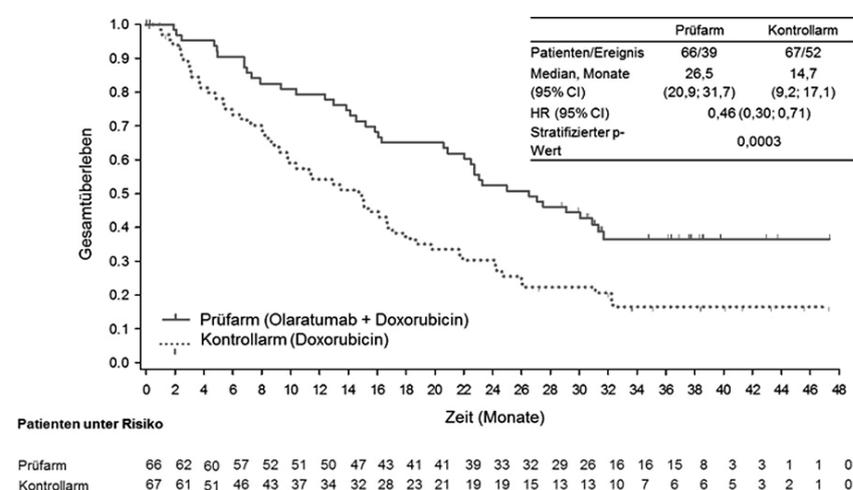
	Lartruvo plus Doxorubicin (n = 66)	Doxorubicin allein (n = 67)
Progressionsfreies Überleben, Monate*		
Median (95 % CI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Hazard ratio (95 % CI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-value	0,0615**	
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95 % CI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-value	0,0003	

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall

* beurteilt durch den Prüfarzt

** Erreichen des laut Phase 2 Protokoll definierten Signifikanz-Niveaus von 0,19.

Abbildung 1. Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben für Lartruvo plus Doxorubicin versus Doxorubicin allein



nisch bedeutsamen Unterschiede bei der Clearance von Olaratumab bei Patienten mit leichter (kalkulierte Creatinin-Clearance [Clcr] 60–89 ml/min, n = 43) oder mittlerer (Clcr 30–59 ml/min, n = 15) Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Clcr ≥ 90 ml/min, n = 85). Es sind keine Daten vorhanden von Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Clcr 15–29 ml/min).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien zu den Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Olaratumab durchgeführt. Basierend auf der PopPK-Analyse zeigten sich keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Clearance von Olaratumab bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin innerhalb des oberen Normalwertes [upper limit of normal, ULN] und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0–1,5-facher ULN und jeglichen AST-Werten, n = 16) oder mittelschwerer (Gesamtbilirubin > 1,5–3,0-facher ULN, n = 1) Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und AST ≤ ULN,

n = 126). Es waren keine Daten von Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 3,0-facher ULN und jeglichen AST-Werten) verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigten keine besonderen Gefahren für den Menschen, basierend auf den Mehrfachgaben in Toxizitätsstudien bei Affen.

Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um Olaratumab in Bezug auf sein Potential zur Karzinogenität, Genotoxizität oder Einschränkung der Fertilität zu testen. Die Verabreichung von 50 und 150 mg/kg eines anti-murinen PDGFRα-Surrogat-Antikörpers an schwangere Mäuse während der Organogenese verursachte verstärkte Fehlbildungen (abnormale Augenlidentwicklungen) und Skelettveränderungen (zusätzliche frontale/parietale Verknöcherung). Die fetalen Effekte in Mäusen, die den Surrogat-Antikörper verabreicht bekommen hatten, traten bei Dosierungen auf, die unterhalb der AUC-Exposition der maximal empfohlenen humanen Dosis von 15 mg/kg Olaratumab lagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (E421)
- Glycin (E640)
- Natriumchlorid
- L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat
- L-Histidin
- Polysorbat 20 (E432)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

Nach Verdünnung

Das Produkt enthält keine Konservierungsmittel, und die zubereitete Lösung ist daher unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, darf die zubereitete Lösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden und zusätzlich bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C), vorausgesetzt die Zubereitung hat unter angemessenen aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die Aufbewahrungsdauer beinhaltet die Dauer der Infusion.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

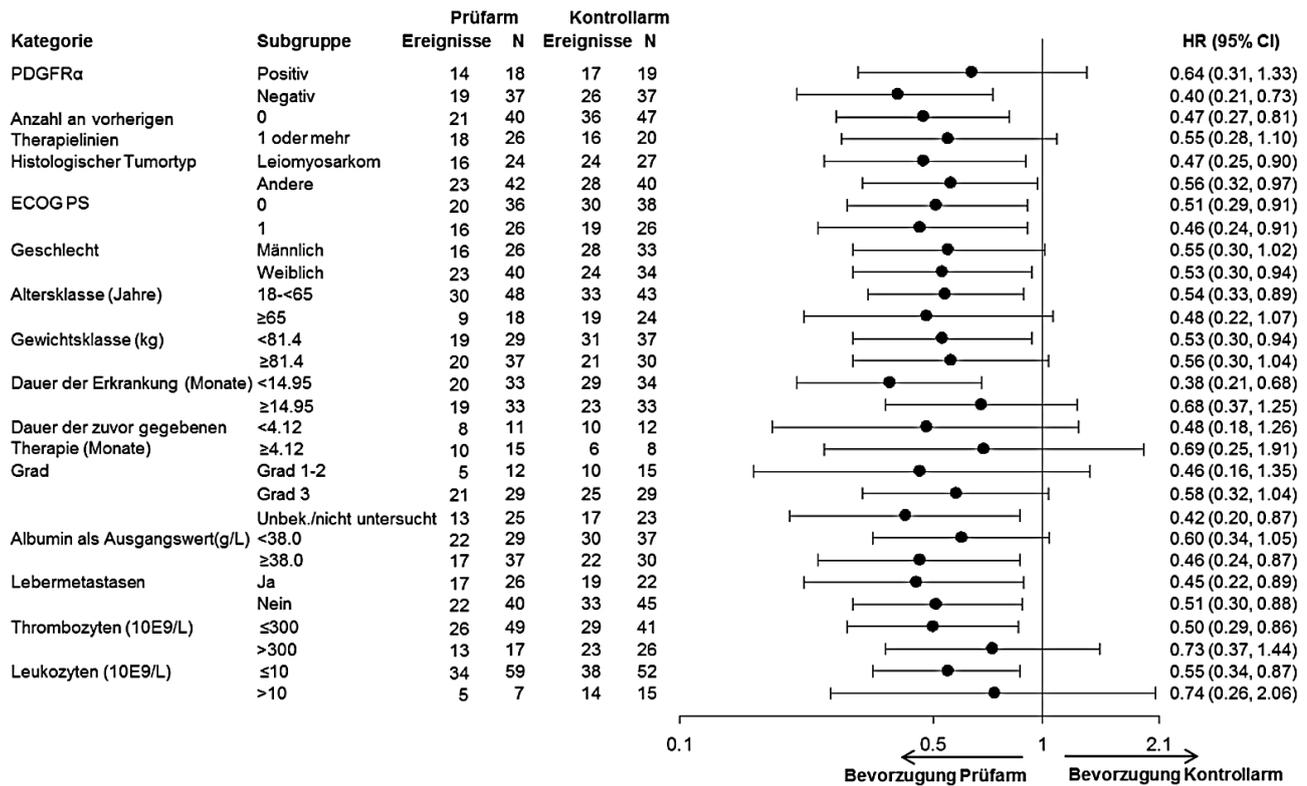
50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen, einer Aluminium-Dichtung und einer Polypropylen-Kappe. Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verabreichung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis leicht gelblich und frei von sichtbaren Partikeln sein). Wenn Sie Partikel sehen oder Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche. Berechnen Sie Dosis und Volumen von Olaratumab, wie es zur Herstellung der Infusionslösung benötigt wird. Eine Durchstechflasche enthält 500 mg als 10 mg/ml Lösung Olaratumab. Verwenden Sie aus-

Abbildung 2. Forest plot für die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben (ITT population)



schließlich 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen

Basierend auf dem berechneten Volumen Olaratumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Olaratumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis. Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 ml betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT EINFRIEREN ODER SCHÜTTELN.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Olaratumab in das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT EINFRIEREN ODER SCHÜTTELN.

Die Olaratumab-Infusionslösung wird unter Verwendung eines separaten Infusionsbestecks als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht. Spülen Sie nach Ende der Infusion das Infusionsbesteck mit steriler Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung.

Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Olaratumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1143/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt