

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Portrazza 800 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 50 ml contiene 800 mg de necitumumab.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 16 mg de necitumumab.

El concentrado debe ser diluido antes de su uso (ver sección 6.6).

Necitumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 producido por células murinas (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 76 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido de aspecto transparente a ligeramente opalescente e incoloro a ligeramente amarillo, con pH 6,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Portrazza en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico escamoso localmente avanzado o metastásico que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), que no han recibido quimioterapia previa para esta enfermedad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con necitumumab se debe administrar bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Durante las perfusiones con necitumumab se debe disponer de recursos médicos adecuados para el tratamiento de reacciones graves a la perfusión. Debe estar disponible un equipo de reanimación.

Posología

Portrazza se administra junto con un tratamiento de hasta 6 ciclos de quimioterapia a base de gemcitabina y cisplatino seguido de Portrazza como agente único en pacientes cuya enfermedad no ha progresado, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Portrazza es 800 mg (dosis fija) administrado como perfusión intravenosa durante 60 minutos los Días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas. Si se indica una velocidad de perfusión menor, la duración de la perfusión no debe exceder las 2 horas.

Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Premedicación

En pacientes que previamente hayan sufrido hipersensibilidad de Grado 1-2 o reacción a Portrazza relacionada con la perfusión, se recomienda la administración previa de un corticoesteroide y un antipirético además de un antihistamínico.

Antes de cada perfusión con necitumumab, se debe valorar el uso de premedicación para posibles reacciones cutáneas (ver sección 4.4).

Ajustes de posología

Las recomendaciones para el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones cutáneas se recogen en las tablas 1 y 2.

Hipersensibilidad/reacciones relacionadas con la perfusión

Tabla 1 – Recomendaciones para el manejo de la hipersensibilidad/reacciones relacionadas con la perfusión

Grado de toxicidad^a	Recomendaciones de actuación (cualquier caso)
Grado 1	<ul style="list-style-type: none">• Disminuir la velocidad de perfusión al 50 % mientras dure la perfusión.^b• Monitorizar la situación del paciente por un posible empeoramiento.• Para posteriores perfusiones, por favor consultar la sección de premedicación.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la perfusión; cuando la reacción haya mejorado hasta Grado \leq 1, reanudar la perfusión al 50 % de la velocidad de perfusión.^b• Monitorizar la situación del paciente por un posible empeoramiento.• Para perfusiones posteriores, por favor consultar la sección de premedicación.
Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir inmediatamente y de forma permanente el tratamiento con necitumumab.

^a Grado según NCI-CTCAE (*National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*), Versión 3.0

^b Cuando la velocidad de perfusión se haya reducido debido a hipersensibilidad/reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2, se recomienda que esta velocidad de perfusión reducida sea la utilizada en todas las perfusiones posteriores. La duración de la perfusión no debe exceder las 2 horas.

Reacciones cutáneas

Tabla 2 – Recomendaciones para el manejo de reacciones cutáneas

Grado de toxicidad^a	Recomendaciones de actuación (cualquier caso)
Grados 1 y 2	<ul style="list-style-type: none">• No precisa un ajuste de dosis
Grado 3	<ul style="list-style-type: none">• Retirar temporalmente, durante un máximo de 6 semanas desde el Día 1 del ciclo más reciente del tratamiento, hasta que los síntomas mejoren hasta Grado ≤ 2. Suspender permanentemente si los síntomas no mejoran a Grado ≤ 2 después de la suspensión temporal durante 2 ciclos consecutivos (6 semanas)• Tras mejoría hasta Grado ≤ 2, reanudar con reducción de dosis de 400 mg. Si los síntomas empeoran con 400 mg, interrumpir de forma permanente.• Si los síntomas no empeoran con 400 mg durante al menos 1 ciclo de tratamiento, la dosis se puede incrementar hasta 600 mg. Si los síntomas empeoran con 600 mg, retirar temporalmente, durante un máximo de 6 semanas tras el Día 1 del ciclo más reciente del tratamiento, hasta que los síntomas mejoren a un Grado ≤ 2. Tras la mejoría a un Grado ≤ 2, reintroducir con una reducción de dosis a 400 mg.• Si los síntomas no empeoran con 600 mg durante otro ciclo de tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta 800 mg.• Interrumpir de forma permanente si los pacientes experimentan induración cutánea/fibrosis de Grado 3.
Grado 4	<ul style="list-style-type: none">• Interrupción inmediata y permanente del tratamiento con necitumumab.

^a Grado según NCI-CTCAE, Versión 3.0

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El uso de necitumumab en la población pediátrica para la indicación de cáncer de pulmón no microcítico no es relevante.

Pacientes de edad avanzada

No es necesaria una disminución de dosis más allá de la recomendada para el resto de pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). No hay datos disponibles respecto a la administración de necitumumab en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomiendan reducciones de dosis.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre la administración de necitumumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2). No se recomienda disminución de dosis.

Forma de administración

Portrazza es solo para vía intravenosa. Se administra como perfusión intravenosa durante 60 minutos aproximadamente a través de una bomba de perfusión. Portrazza no se debe administrar en bolo intravenoso o inyección rápida. En caso de hipersensibilidad o reacción relacionada con la perfusión previa, se deben seguir las recomendaciones de actuación en hipersensibilidad/reacciones relacionadas con la perfusión, según la Tabla 1.

Únicamente se debe utilizar cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable como disolvente. Las perfusiones de Portrazza no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad tromboembólica

Se ha observado enfermedad tromboembólica venosa (*venous thromboembolic events*, VTE) y enfermedad tromboembólica arterial (*arterial thromboembolic events*, ATE) incluyendo casos mortales con necitumumab en combinación con gencitabina y cisplatino (ver también sección 4.8). Necitumumab se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica (tales como embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio, ictus) o factores de riesgo preexistentes de enfermedad tromboembólica (tales como edad avanzada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados). El riesgo relativo de VTE o ATE fue aproximadamente tres veces mayor en pacientes con antecedentes notificados de VTE o ATE. No se debe administrar necitumumab a pacientes con múltiples factores de riesgo de enfermedades tromboembólicas salvo que los beneficios superen los riesgos para el paciente. La tromboprofilaxis se debe considerar tras una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo del paciente (incluyendo el aumento del riesgo de hemorragia grave en pacientes con cavitación del tumor o afectación tumoral de los grandes vasos sanguíneos). Los pacientes y médicos deben ser conscientes de los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe informar a los pacientes de que en caso de sufrir síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón del brazo o la pierna, deben acudir al médico. La interrupción de necitumumab se debe considerar en pacientes que sufren VTE o ATE tras una evaluación exhaustiva del beneficio riesgo de cada paciente de manera individual.

En un estudio de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso avanzado, los pacientes experimentaron un incremento en la tasa de enfermedades tromboembólicas graves (incluyendo casos mortales) en el brazo de necitumumab más pemetrexed y cisplatino comparado con el brazo de pemetrexed y cisplatino (ver también sección 4.8). La adición de necitumumab no mejoró el resultado de eficacia sobre pemetrexed y cisplatino en CPNM no escamoso avanzado.

Trastornos cardiorrespiratorios

Con necitumumab se observó un aumento en la frecuencia de parada cardiorrespiratoria o muerte súbita. Se notificó parada cardiorrespiratoria o muerte súbita en el 2,8% (15/538) de los pacientes tratados con necitumumab en combinación con gencitabina y cisplatino comparado con el 0,6% (3/541) de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Doce de los quince pacientes fallecidos en los 30 días desde la última dosis de necitumumab tuvieron comorbilidades que incluían enfermedad coronaria arterial (n=3), hipomagnesemia (n=4), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=7) e hipertensión (n=5). No se presenció la muerte de once de los 12 pacientes. Los pacientes con una enfermedad arterial coronaria significativa, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, hipertensión no controlada e insuficiencia cardiaca congestiva descompensada no fueron incluidos en el estudio pivotal. Se desconoce el aumento del riesgo de parada cardiopulmonar o muerte súbita en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias comparado con aquellos sin estas comorbilidades.

Hipersensibilidad/reacciones relacionadas con la perfusión

Se ha notificado hipersensibilidad/reacciones relacionadas con la perfusión (*infusion-related reactions*, IRRs) con necitumumab. Generalmente la aparición de los casos se produjo después de la primera o

segunda administración de necitumumab. Controlar los signos de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión de los pacientes durante y después de la perfusión con un equipo de reanimación y recursos médicos adecuados que se encuentren fácilmente accesibles. En pacientes que previamente tuvieron hipersensibilidad o reacción relacionada con la perfusión de Grado 1 o 2 a Portrazza, se recomienda premedicación con un corticosteroide y un antipirético además de un antihistamínico.

Para su manejo y ajuste de dosis, ver sección 4.2.

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas con necitumumab (ver sección 4.8). La aparición de casos se produjo principalmente durante el primer ciclo del tratamiento. Para su manejo y ajuste de dosis, ver sección 4.2.

El tratamiento preventivo de la piel con crema hidratante, protección solar, corticosteroide tópico en crema (1 % de hidrocortisona) y un antibiótico oral (p. ej. doxiciclina) puede ser útil en el manejo de las reacciones dermatológicas según sea clínicamente adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes que se apliquen crema hidratante, protector solar y corticosteroide tópico en crema en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho.

Anomalías electrolíticas

Con frecuencia (81,3%) se produce una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio que puede dar lugar a hipomagnesemia grave (18,7%) (ver también sección 4.8). La hipomagnesemia puede suceder de nuevo en el mismo grado o peor tras un retraso en la administración de la dosis. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los electrolitos séricos de los pacientes, incluyendo magnesio sérico, potasio y calcio, antes de cada administración de necitumumab y tras la finalización del tratamiento con necitumumab, hasta que se encuentren dentro de los límites normales. Se recomienda una rápida reposición de los electrolitos, según proceda.

Infecciones

En un ensayo clínico fase 2 que investigó necitumumab en combinación con paclitaxel y carboplatino frente a paclitaxel y carboplatino solos como tratamiento de elección en pacientes con CPNM escamoso metastásico estadio IV, se observó un aumento en la tasa de infecciones poco después del comienzo del tratamiento, lo que condujo a complicaciones infecciosas posteriores tales como neumonía y/o sepsis. Se hizo una observación similar en un ensayo clínico que investigó necitumumab en combinación con pemetrexed y cisplatino frente a pemetrexed y cisplatino solos como tratamiento de elección en pacientes con CPNM no escamoso avanzado.

Se debe prestar una atención especial a pacientes con signos clínicos de enfermedades infecciosas concomitantes, que incluyen signos tempranos de infecciones activas. El tratamiento de cualquier infección se debe iniciar de acuerdo con las recomendaciones oficiales..

Pacientes de edad avanzada

En general no se observaron diferencias de eficacia entre brazos en personas mayores de 70 años. Se deben evaluar exhaustivamente las comorbilidades cardiovasculares, el estado funcional (*performance status*) y la posible tolerabilidad a la quimioterapia junto con necitumumab antes de comenzar el tratamiento en pacientes mayores de 70 años.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Debido a su mecanismo de acción y en modelos animales donde se interrumpía la expresión de EGFR, necitumumab puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. Se aconseja a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras están en tratamiento con necitumumab. Tienen que utilizarse métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con necitumumab y hasta 3 meses después de la última administración del tratamiento con necitumumab. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos o la abstinencia (ver sección 4.6).

Dieta restrictiva en sodio

Este medicamento contiene 76 mg de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones farmacológicas entre Portrazza y gemcitabina/cisplatino. La farmacocinética de gemcitabina/cisplatino no se vio afectada cuando se administraron de forma conjunta con necitumumab y la farmacocinética de necitumumab no se vio afectada cuando se administró de forma conjunta con gemcitabina/cisplatino.

No se han llevado a cabo otros estudios específicos de interacciones con necitumumab en humanos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Se aconseja a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras están en tratamiento con necitumumab y se les debe informar del riesgo potencial para el embarazo y el feto. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con necitumumab y hasta 3 meses después de la última administración del tratamiento con necitumumab. Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos o la abstinencia.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de necitumumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con necitumumab. De acuerdo a modelos animales, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está involucrado en el desarrollo prenatal y podría ser esencial para la organogénesis normal, proliferación, y diferenciación en el desarrollo del embrión. No se debe administrar Portrazza durante el embarazo o en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces, a no ser que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si necitumumab se excreta en la leche materna. Se espera que la excreción en la leche y absorción oral sean bajas. No se puede excluir el riesgo en el recién nacidos/niños. La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con Portrazza y durante al menos 4 meses tras la última dosis.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de necitumumab en la fertilidad humana. No se han realizado estudios en animales para evaluar la fertilidad de manera directa (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Portrazza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente sufre síntomas que afectan su capacidad de reacción o su habilidad para concentrarse, se recomienda que no conduzca o utilice máquinas hasta que los efectos disminuyan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves más frecuentes (Grado ≥ 3) observadas en pacientes tratados con necitumumab son reacciones cutáneas (6,3 %) y enfermedad tromboembólica venosa (4,3 %).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones cutáneas, enfermedad tromboembólica venosa y anomalías en análisis de laboratorio (hipomagnesemia e hipocalcemia corregida por la albúmina).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA según su frecuencia y grado de gravedad. La siguiente convención es la utilizada para clasificar su frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

La siguiente tabla muestra la frecuencia y gravedad de las RAMs basándose en los resultados de SQUIRE, un estudio Fase 3 aleatorizado, global, multicéntrico, con dos brazos, en pacientes adultos con CPNM escamoso aleatorizados a necitumumab en combinación con gemcitabina/cisplatino o gemcitabina/cisplatino.

Tabla 3. RAMs notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con necitumumab en SQUIRE

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	RAM ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario	4,1	0,2	1,7	0,2
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea	8,6	0	5,7	0,4
	Frecuentes	Disgeusia	5,9	0,2	3,3	0
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis	5,6	0	2,2	0
Trastornos vasculares	Frecuentes	Enfermedades tromboembólicas venosas	8,2	4,3	5,4	2,6
	Frecuentes	Enfermedades tromboembólicas arteriales	4,3	3,0	3,9	2,0
	Frecuentes	Flebitis	1,7	0	0,4	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hemoptisis	8,2	0,9	5,0	0,9
	Frecuentes	Epistaxis	7,1	0	3,1	0,2
	Frecuentes	Dolor orofaríngeo	1,1	0	0,7	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómito	28,8	2,8	25,0	0,9
	Muy	Estomatitis	10,4	1,1	6,3	0,6

	frecuentes					
	Frecuentes	Disfagia	2,2	0,6	2,2	0,2
	Frecuentes	Úlcera bucal	1,5	0	0,4	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas	77,9	6,3	11,8	0,6
	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad/reacciones relacionadas con la perfusión	1,5	0,4	2,0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares	1,7	0	0,6	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disuria	2,4	0	0,9	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	12,3	1,1	11,1	0,4
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Hipomagnesemia ^a	81,3	18,7	70,2	7,2
	Muy frecuentes	Hipocalcemia corregida por la albúmina ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Muy frecuentes	Hipofosfatemia ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Muy frecuentes	Hipopotasemia ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Muy frecuentes	Pérdida de peso	12,1	0,6	6,3	0,6

Abreviaturas: GC = solo gemcitabina y cisplatino; Portrazza+GC = necitumumab más gemcitabina y cisplatino; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

- a Término recomendado en MedDRA (Versión 16).
- b La tabla refleja la frecuencia de RAMs durante la fase de quimioterapia en el estudio del tratamiento en el que se comparó Portrazza+GC directamente con GC.
- c Según evaluaciones de análisis de laboratorio. Únicamente se incluyen pacientes con resultados basales y al menos uno posbasal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedades tromboembólicas

Se notificaron enfermedades tromboembólicas venosas (VTEs) en aproximadamente el 8 % de los pacientes y principalmente fueron embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Se notificaron

VTEs graves en aproximadamente 4 % de los pacientes. La incidencia de VTEs mortales fue similar entre los brazos (0,2%).

Se notificó enfermedad tromboembólica arterial (ATEs) en aproximadamente 4 % de los pacientes y ésta fue principalmente en forma de ictus o infarto de miocardio. Se notificaron ATEs graves en el 3 % de los pacientes. La incidencia de ATEs mortales fue 0,6 % en el brazo experimental frente a 0,2% en el brazo control (ver también sección 4.4).

En un estudio clínico en CPNM no escamoso avanzado, se notificó enfermedad tromboembólica venosa (VTEs) en aproximadamente el 11 % de los pacientes tratados con necitumumab en combinación con pemetrexed y cisplatino (frente al 8 % en el brazo de pemetrexed y cisplatino solo) y principalmente presentes como embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Se notificaron VTEs graves en aproximadamente el 6 % de los pacientes tratados con necitumumab en combinación con pemetrexed y cisplatino (frente el 4 % en el brazo de pemetrexed y cisplatino solo). Se notificó enfermedad tromboembólica arterial (ATEs) en aproximadamente el 4 % de pacientes tratados con necitumumab en combinación con pemetrexed y cisplatino (frente al 6 % en el brazo de pemetrexed y cisplatino solo) y principalmente en forma de ictus o infarto de miocardio. Se notificaron ATEs graves en aproximadamente el 3 % de pacientes tratados con necitumumab en combinación con pemetrexed y cisplatino (frente al 4 % en el brazo de pemetrexed y cisplatino solo).

Reacciones cutáneas

Se notificaron reacciones cutáneas en aproximadamente el 78 % de los pacientes, principalmente como erupción acneiforme, dermatitis acneiforme, piel seca, prurito, piel agrietada, paroniquia y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Se notificaron reacciones cutáneas graves en aproximadamente el 6 % de los pacientes, mientras que el 1,7 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento por reacciones cutáneas. La mayoría de las reacciones cutáneas se desarrollaron durante el primer ciclo del tratamiento y se solucionaron durante las 17 semanas tras el inicio (ver también sección 4.4).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en el 1,5 % de los pacientes y éstas fueron principalmente escalofríos, fiebre o disnea. Se notificaron reacciones graves relacionadas con la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión se desarrollaron después de la primera o segunda administración de necitumumab.

Toxicidad en pacientes de edad avanzada o en pacientes con ECOG PS2

Las toxicidades clínicamente relevantes respecto a los pacientes de edad avanzada y los pacientes con estado funcional 2 (*performance status*, PS) según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (ECOG PS2) fueron similares a las del resto de pacientes que recibieron necitumumab y quimioterapia consistente en gencitabina y cisplatino.

Tricomegalia de pestañas

Se han notificado casos aislados de tricomegalia Grado 1 en pacientes tratados con necitumumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis con necitumumab en ensayos clínicos con humanos ha sido limitada. La dosis más alta de necitumumab estudiada clínicamente en un estudio Fase 1 de aumento de dosis humana es de 1.000 mg una vez a la semana o una vez cada dos semanas. Los efectos adversos observados incluyeron cefalea, vómitos y náuseas y fueron consistentes con el perfil de seguridad de la dosis recomendada. No se conoce antídoto para la sobredosis con necitumumab.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC22

Mecanismo de acción

Necitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 que se une con alta afinidad y especificidad al receptor tipo 1 del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) y bloquea el sitio de unión de los ligandos, bloqueando la activación para todos los ligandos conocidos e inhibiendo consecuencias biológicas relevantes *in vitro*. La activación del EGFR se ha relacionado con progresión maligna, inducción de angiogénesis e inhibición de la apoptosis o muerte celular. Además, necitumumab induce la internalización y degradación *in vitro* del EGFR. Estudios *in vivo* en modelos de xenoinjerto derivados de líneas celulares de cáncer humano, incluyendo carcinoma de pulmón no microcítico, demuestran que necitumumab tiene actividad antitumoral tanto en monoterapia como en combinación con gencitabina y cisplatino.

Inmunogenicidad

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad.

En general, hubo una baja incidencia tanto de anticuerpos antifármacos como de anticuerpos neutralizadores en pacientes tratados con necitumumab durante el tratamiento, y no hubo correlación con los resultados de seguridad en estos pacientes. No hubo correlación entre la inmunogenicidad e IRRs o reacciones adversas durante el tratamiento.

Eficacia clínica

SQUIRE, un estudio de Portrazza, global, multicéntrico, con dos brazos y aleatorizado, llevado a cabo en 1.093 pacientes con CPNM escamoso estado IV (*American Joint Committee on Cancer Version 7*), incluyendo pacientes con ECOG PS2, que no habían recibido terapia previa antineoplásica para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de primera línea con Portrazza a 800 mg más quimioterapia consistente en gencitabina a 1.250 mg/m² y cisplatino a 75 mg/m² (brazo Portrazza+GC) o quimioterapia sola con gencitabina-cisplatino (brazo GC). Portrazza y gencitabina fueron administrados los días 1 y 8 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas, y cisplatino se administró el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas. El estudio no exigía premedicación para Portrazza. No se permitía el tratamiento preventivo para las reacciones cutáneas antes del comienzo del segundo ciclo de tratamiento. Los pacientes recibieron un máximo de seis ciclos de quimioterapia en cada brazo; los pacientes del brazo de Portrazza+GC que no tuvieron progresión continuaron recibiendo Portrazza como agente único hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. El objetivo primario de medida de la eficacia fue supervivencia global (*overall survival*, OS) y el objetivo secundario usado como medida de apoyo del resultado, fue la supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*, PFS). Los pacientes fueron sometidos a evaluación radiográfica del estado de la enfermedad cada seis semanas, hasta conseguir una documentación radiográfica de la progresión de la enfermedad (*progressive disease*, PD).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre los brazos. La mediana de edad fue 62 años (32-86), 83 % de los pacientes eran hombres; 83,54 % eran caucásicos; y el 91 % eran fumadores. El ECOG PS fue 0 para el 31,5 %, 1 para el 59,7 %, y 2 para el 9 % de los pacientes; en torno al 50 % presentaron enfermedad metastásica en más de 2 sitios. En el brazo de Portrazza+GC, el 51 % de los pacientes continuaron con Portrazza como agente único tras completar la quimioterapia. El uso de terapia sistémica tras el estudio fue similar en los 2 brazos (47,3 % en el brazo de Portrazza+GC y 44,7 % en el brazo de GC).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de los datos de eficacia (población por Intención de Tratar (ITT))

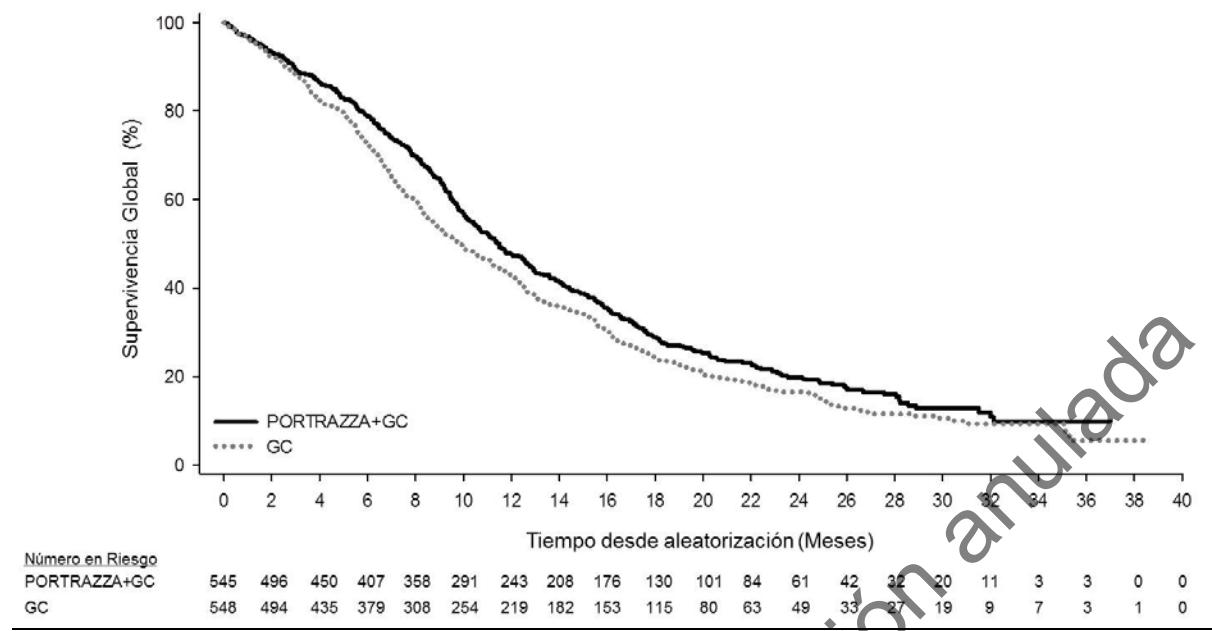
	Brazo de Portrazza+GC N=545	Brazo de GC N=548
Supervivencia global		
Número de casos (n)	418	442
Mediana – meses (IC ^a 95 %)	11,5 (10,4, 12,6)	9,9 (8,9, 11,1)
Hazard ratio (IC 95 %) ^{b, c}	0,84 (0,74, 0,96)	
Two-sided log-rank p-value ^c	0,012	
Tasa de supervivencia global de 1 año (%)	47,7	42,8
Supervivencia libre de progresión		
Número de casos (n)	431	417
Mediana – meses (IC 95 %)	5,7 (5,6, 6,0)	5,5 (4,8, 5,6)
Hazard ratio (IC 95 %) ^{b, c}	0,85 (0,74, 0,98)	
Two-sided log-rank p-value ^c	0,020	

a Abreviaturas: IC = intervalo de confianza

b Hazard ratio se expresa como tratamiento/control y se estima en base al modelo de Cox

c Estratificado por el estrato aleatorizado (ECOG PS [0-1 frente a 2], y región geográfica [Norteamérica, Europa y Australia frente a Sudamérica, Sudáfrica e India frente a Asia Oriental])

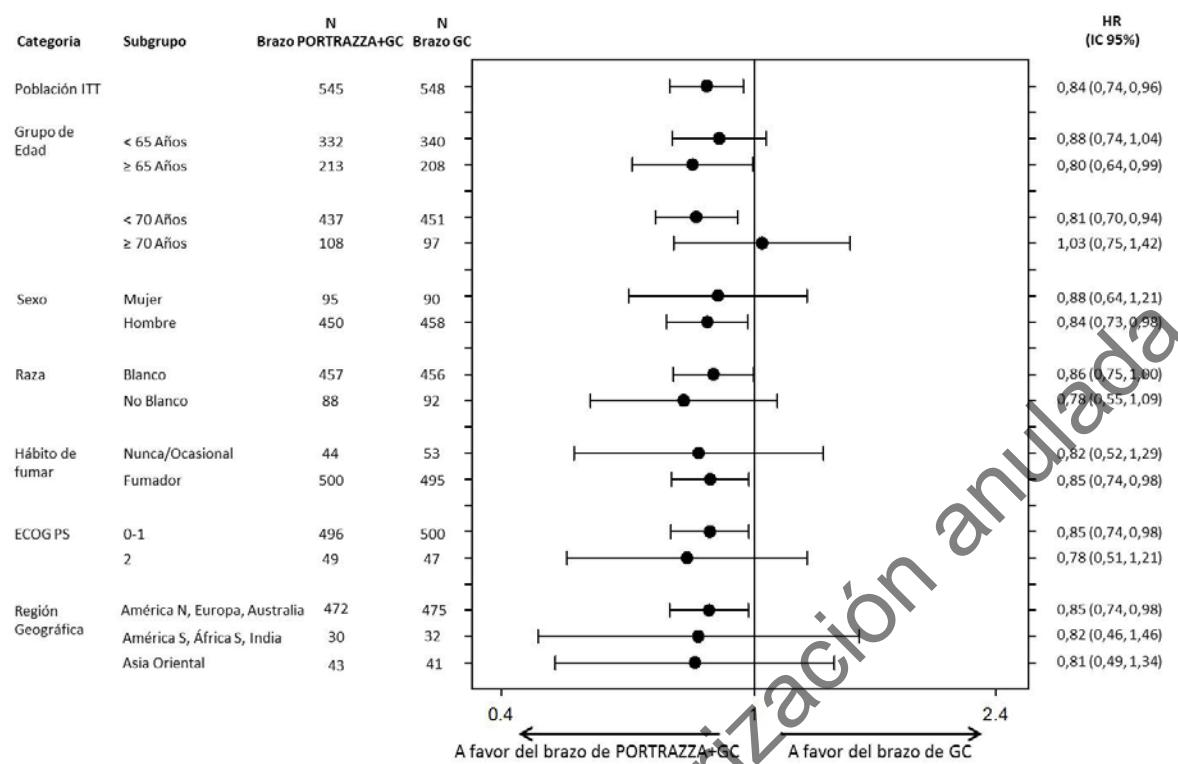
Figura 1. Gráfica de Kaplan Meier de supervivencia global (población ITT)



Abreviaturas: C = cisplatino; G = gemcitabina.

Se observó una mejora de OS y PFS en los subgrupos incluyendo los factores de estratificación pre-especificados (ECOG PS (0-1 frente a 2) y región geográfica (América del Norte, Europa y Australia vs. Sudamérica, Sudáfrica e India frente a Asia Oriental); en pacientes de 70 años y más, el hazard ratio para la supervivencia global fue 1,03 (0,75, 1,42) (ver Figura 2).

Figura 2. Forest plot para el análisis de subgrupos de supervivencia global (población ITT)



Abreviaturas: C = cisplatino; G = gemcitabina; ITT: *intent-to-treat*, intención de tratar

Un análisis exploratorio planificado previamente, realizado tras el análisis primario, estableció resultados de eficacia clínica acorde a los niveles de expresión de la proteína EGFR del tumor. De la población ITT, 982 pacientes (89,8%) fueron evaluados por un análisis por inmunohistoquímica (IHC) de la expresión de la proteína EGFR usando Dako PharmDx Kit. Se consideró que un tumor expresaba EGFR si al menos se podía identificar una célula teñida. La gran mayoría de los pacientes (95,2 % de los pacientes evaluables; n = 935) tuvieron muestras de tumor que expresaban proteína EGFR; en el 4,8 % (n = 47) no se detectó expresión de la proteína EGFR. No hubo diferencias relevantes en la distribución demográfica, características de la enfermedad o el uso de terapia sistemática postestudio entre el subconjunto de pacientes en los que se detectó la expresión de la proteína EGFR y la población ITT.

En pacientes en los que se detectó expresión de la proteína EGFR (población de pacientes indicados), la supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa en el brazo de Portrazza+GC comparado con el brazo de GC con una reducción estimada del riesgo de muerte del 21 % (hazard ratio [HR] = 0,79 [0,69, 0,92]; p = 0,002) y una mediana de OS de 11,7 meses en el brazo de Portrazza+GC y 10,0 meses en el brazo de GC. Se observó también una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia libre de progresión (HR = 0,84 [0,72, 0,97]; p = 0,018), con una mediana de PFS de 5,7 meses en el brazo de Portrazza+GC y 5,5 meses en el brazo de GC.

En pacientes con expresión de la proteína EGFR detectable, no se observó tendencia en el incremento de la eficacia con aumento de los niveles de expresión de EGFR.

En pacientes con expresión de la proteína EGFR no detectable, no se observó mejora en la supervivencia global (hazard ratio [HR] = 1,52 [0,74, 3,12]) ni en supervivencia libre de progresión (hazard ratio [HR] = 1,33 [0,65, 2,70]).

En un ensayo clínico fase 2 que investigó necitumumab en combinación con paclitaxel y carboplatino frente a paclitaxel y carboplatino solos (106 pacientes frente a 55, aleatorización 2:1) como tratamiento de elección en pacientes con CPNM escamoso metastásico estadio IV, se observó una

mayor tasa de muerte, que incluye muerte debida a infección, en el brazo de necitumumab más paclitaxel/carboplatino durante los primeros 4 meses (ver también sección 4.4) con una tendencia posterior a mejorar la supervivencia después de 4 meses. El hazard ratio [HR] para la supervivencia global fue 0,83 [0,55, 1,52].

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular, de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Portrazza en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras el régimen de dosificación de 800 mg de necitumumab los días 1 y 8 de un programa de 21 días, la media geométrica de la concentración mínima de necitumumab (C_{min}) fue 98,5 µg/ml (Coeficiente de Variación 80 %) en el suero de pacientes con CPNM escamoso tras cinco ciclos de tratamiento en combinación con gemitabina y cisplatino.

Absorción

Portrazza se administra como perfusión intravenosa. No se han llevado a cabo estudios con otras vías de administración.

Distribución

La distribución de Portrazza sigue un descenso bifásico. Basado en la aproximación por un modelo farmacocinético poblacional (*population pharmacokinetic*, PopPK), el volumen de distribución medio en el estado estacionario (*volume of distribution at steady state*, Vss) de necitumumab fue 6,97 l (CV 31 %).

Eliminación

Necitumumab muestra un aclaramiento dependiente de la concentración. El aclaramiento sistémico total medio (*mean total systemic clearance*, CLtot) en el estado estacionario tras 800 mg el Día 1 y Día 8 de un ciclo de 21 días fue 0,014 l/h (CV 39 %). Esto se corresponde con una vida media de aproximadamente 14 días. El tiempo previsto para alcanzar el estado estacionario fue aproximadamente 70 días.

Poblaciones especiales

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad, el género y la raza no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de necitumumab, mientras que el aclaramiento (CL) y el volumen de distribución tuvieron una correlación proporcional positiva pequeña con el peso corporal. Aunque los resultados de los modelos indican que el comportamiento farmacocinético de necitumumab dependía de una forma estadística del peso corporal, las simulaciones indicaron que una dosificación basada en el peso no disminuiría la variabilidad farmacocinética (PK) de manera significativa. No es necesario un ajuste de dosis para estas subpoblaciones.

Pacientes de edad avanzada

En base a los resultados del análisis farmacocinético poblacional, la edad no tuvo impacto en la exposición a necitumumab.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la PK de necitumumab. Según los resultados del análisis farmacocinético poblacional, la función renal no tuvo impacto sobre la farmacocinética de necitumumab según la evaluación del aclaramiento de creatinina [*creatinine clearance*, CrCl].

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática sobre PK de necitumumab. Según los resultados del análisis farmacocinético poblacional, el estado hepático (de acuerdo a la evaluación de alanina aminotransferasa, aspartato transaminasa y bilirrubina total) no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de necitumumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio en monos durante 26 semanas, se observó toxicidad cutánea reversible dosis dependiente. Los efectos cutáneos fueron consistentes con los efectos de clase conocidos de los inhibidores de EGFR.

No se han llevado a cabo estudios específicos con necitumumab en animales para evaluar el potencial carcinogénico o su potencial para afectar a la fertilidad. Se desconoce el riesgo de trastornos en la fertilidad. Sin embargo, no se observaron efectos adversos en los aparatos reproductores de monos machos o hembras tratados durante 26 semanas con necitumumab.

Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la placenta; por consiguiente, necitumumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No se han llevado a cabo de manera específica estudios en animales para evaluar el efecto de necitumumab sobre la reproducción y el desarrollo del feto; sin embargo, basándose en su mecanismo de acción y en modelos animales donde la expresión del EGFR fue interrumpida, necitumumab podría causar daño al feto o anomalías en el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio dihidrato (E331)

Ácido cítrico anhídrico (E330)

Cloruro de sodio

Glicina (E640)

Manitol (E421)

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Las perfusiones de Portrazza no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

2 años.

Tras dilución

Las soluciones para perfusión de Portrazza no contienen conservantes antimicrobianos cuando la solución se prepara según las recomendaciones.

Se recomienda utilizar la solución preparada con la dosis de manera inmediata con el fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana. Si no se utiliza de forma inmediata, la solución preparada con la dosis de necitumumab se debe almacenar entre 2 °C y 8 °C durante un tiempo no superior a 24 horas, o se puede mantener de 9 °C a 25 °C hasta 4 horas. Almacenar protegido de la luz. Es aceptable una breve exposición a la luz ambiental mientras se realiza la preparación y administración.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

50 ml de solución en un vial (vidrio Tipo I) con un tapón de elastómero de clorobutilo, un sello de aluminio y una tapa de polipropileno.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparar la solución para perfusión usando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la disolución preparada.

Cada vial es para un solo uso. Comprobar el contenido de los viales para detectar la posible existencia de partículas o cambios de color. El concentrado para solución para perfusión debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a ligeramente amarillo antes de la dilución. Si se identifican partículas o alteraciones del color, el vial se debe desechar.

Los viales contienen 800 mg de necitumumab como una solución de 16 mg/ml; un vial de 50 ml contiene la dosis completa. Utilizar únicamente como disolvente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Administrar utilizando envases precargados para perfusión intravenosa

Retirar en condiciones asépticas 50 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable del envase precargado de 250 ml y transferir 50 ml de medicamento necitumumab al envase para completar los 250 ml del mismo. Invertir el envase cuidadosamente para que se mezcle. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o perfundir de forma conjunta con otros electrolitos o medicamentos.

Administrar utilizando envases vacíos para perfusión intravenosa

Transferir en condiciones asépticas 50 ml de medicamento necitumumab a un envase para perfusión intravenosa vacío y añadir 200 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable al envase para alcanzar un volumen total de 250 ml. Invertir el envase cuidadosamente para que se mezcle. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o perfundir de forma conjunta con otros electrolitos o medicamentos.

Administrar a través de una bomba de perfusión. Se debe utilizar una vía de perfusión separada y al finalizar la perfusión se debe lavar la vía con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Los medicamentos de administración parenteral, se deben examinar visualmente antes de la administración para descartar la presencia de partículas. Si se identifican partículas, el vial se debe desechar.

Desechar cualquier porción de necitumumab remanente en el vial dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1084/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/febrero/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del principio activo biológico.

ImClone Systems LLC

33 ImClone Drive

Branchburg

New Jersey

NJ 08876

Estados Unidos

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Lilly, S.A.

Avda. de la Industria, 30

Alcobendas

Madrid

28108

España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Portrazza (necitumumab) en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del material informativo, incluyendo medio de comunicación, forma de distribución y cualquier otro aspecto del programa con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC debe garantizar que en cada Estado Miembro donde Portrazza (necitumumab) está comercializado, todos los médicos (tales como oncólogos) son notificados sobre las condiciones clave para el uso seguro de necitumumab. Los materiales indicarán los riesgos relacionados con enfermedad tromboembólica arterial/venosa y trastornos cardiorrespiratorios.

Elementos clave del material informativo para médicos:

- Importancia de la evaluación de los riesgos antes de empezar el tratamiento con necitumumab.
- Descripción de los casos de tromboembolismo incluyendo tasas de incidencia en los ensayos clínicos.
- Aconsejar a pacientes y médicos que deben ser conscientes de los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe informar a los pacientes de que en caso de sufrir síntomas de tromboembolismo como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón del brazo o la pierna, deben acudir al médico.
- La necesidad de considerar el uso de necitumumab con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica o factores de riesgo preexistentes de enfermedad tromboembólica.
- Información sobre el riesgo relativo de VTE o ATE en pacientes con un historial de VTE o ATE.
- Aconsejar que no se debe administrar necitumumab a pacientes con múltiples factores de riesgo de enfermedades tromboembólicas salvo que los beneficios superen los riesgos para el paciente.
- La necesidad de considerar tromboprofilaxis tras una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo del paciente.
- Se debe considerar la interrupción de necitumumab en pacientes que sufren VTE o ATE tras una evaluación exhaustiva del beneficio riesgo de cada paciente de manera individual.
- Descripción de los trastornos cardiorrespiratorios incluyendo tasas de incidencia en los ensayos clínicos.
- Información sobre que se desconoce el aumento del riesgo de parada cardiopulmonar o muerte súbita en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias comparado con aquellos sin estas comorbilidades.
- Instrucciones para el profesional sanitario para que lea los materiales junto con la Ficha Técnica.

El paquete con el material informativo para médicos debería contener también:

- Ficha Técnica
- Prospecto

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Portrazza 800 mg concentrado para solución para perfusión
necitumumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 50 ml contiene 800 mg de necitumumab (16 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, glicina, manitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

800 mg/ 50 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1084/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Portrazza 800 mg concentrado estéril
necitumumab
Vía IV tras dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

800 mg/50 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Portrazza 800 mg concentrado para solución para perfusión necitumumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Portrazza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Portrazza
3. Cómo usar Portrazza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Portrazza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Portrazza y para qué se utiliza

Portrazza contiene necitumumab como principio activo, el cual pertenece a un grupo de sustancias llamadas anticuerpos monoclonales.

Necitumumab reconoce y se une de manera específica a una proteína de la superficie de algunas células cancerígenas. Esta proteína se llama receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Otras proteínas del cuerpo (llamadas factores de crecimiento) pueden unirse al EGFR y estimular el crecimiento y división de la célula cancerígena. Necitumumab impide la unión de otras proteínas al EGFR y por tanto previene el crecimiento y división de la célula cancerígena.

Portrazza se utiliza en combinación con otros medicamentos anticancerosos para el tratamiento de adultos con un cierto tipo de cáncer de pulmón en estado avanzado (cáncer de pulmón no microcítico escamoso), cuyas células cancerígenas tienen la proteína EGFR en su superficie. Los medicamentos anticancerosos con los que se combina son gemcitabina y cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Portrazza

No use Portrazza

- si alguna vez ha sufrido alguna reacción alérgica grave a necitumumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o enfermero **inmediatamente** si alguna de las siguientes situaciones le afectan (o no está seguro) **durante o después del tratamiento** con Portrazza:

- Coágulos de sangre en arterias o venas

Portrazza puede provocar coágulos de sangre en sus arterias o venas. Los síntomas pueden incluir hinchazón, dolor espontáneo y a la palpación en las extremidades, dificultad para

respirar, dolor en el pecho, o latido anormal y malestar. Su médico le comentará si necesita medidas preventivas. Ver también sección 4 sobre los síntomas con coágulos en la sangre.

- **Trastornos cardiorrespiratorios**

Se observaron casos de trastornos cardiorrespiratorios y muerte repentina en pacientes tratados con Portrazza en combinación con gemcitabina y cisplatino y en pacientes tratados con gemcitabina y cisplatino solo. Las causas de estas muertes y su relación con el tratamiento no fueron siempre conocidas. Portrazza puede aumentar este riesgo. Su médico lo comentará con usted.

- **Reacciones relacionadas con la perfusión**

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la perfusión durante el tratamiento con Portrazza. Tales reacciones pueden ser de tipo alérgico. Su médico comentará con usted si necesita medidas preventivas o tratamiento previo. Su médico o enfermero controlará la aparición de efectos adversos durante la perfusión. Si tiene una reacción grave relacionada con la perfusión, puede que su médico recomiende ajustar la dosis de Portrazza, o interrumpir el tratamiento con Portrazza. Ver sección 4 para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la perfusión que pueden ocurrir durante o después de la perfusión.

- **Reacciones en la piel**

Portrazza puede causar efectos adversos en la piel. Su médico comentará con usted si necesita medidas preventivas o tratamiento previo. Si tiene una reacción en la piel grave, puede que su médico recomiende ajustar la dosis de Portrazza, o interrumpir el tratamiento con Portrazza. Ver sección 4 para mayor información sobre las reacciones en la piel.

- **Niveles en sangre de magnesio, calcio, potasio y fosfato**

Durante el tratamiento, su médico controlará de manera periódica el nivel en sangre de varias sustancias tales como magnesio, calcio, potasio y fosfato. Si estos niveles son demasiado bajos, puede que su médico le recete aportes complementarios.

- **Infecciones**

Si tiene síntomas de infección antes de comenzar el tratamiento, por favor informe a su médico.

Niños y adolescentes

Portrazza no se debe administrar a pacientes menores de 18 años debido a que no hay información sobre cómo funciona en este grupo de edad.

Uso de Portrazza con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y a base de plantas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Debe evitar quedarse embarazada mientras recibe este medicamento y durante al menos 3 meses tras recibir la última dosis de Portrazza ya que este medicamento puede potencialmente causar daño al feto. Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Portrazza y durante al menos 4 meses tras recibir la última dosis, ya que este medicamento puede causar daño en el crecimiento y desarrollo de su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Si usted presenta cualquier síntoma que afecte a su capacidad para concentrarse y reaccionar, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Portrazza contiene sodio

Este medicamento contiene 76 mg de sodio por dosis. Esto debería tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar Portrazza

Un médico con experiencia en el uso de medicamentos anticancerosos supervisará su terapia con Portrazza.

Medicación previa

Puede recibir medicamentos para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión o reacciones en la piel antes de recibir Portrazza.

Dosis y administración

La dosis recomendada de Portrazza es 800 mg los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas. Portrazza se administra en combinación con los medicamentos gemcitabina y cisplatino hasta un máximo de 6 ciclos y después se administra solo. El número de perfusiones que reciba dependerá de la forma y del tiempo que responda al tratamiento con Portrazza. Su médico lo comentará con usted.

Este medicamento se administra vía perfusión intravenosa (en una vena) por goteo. El goteo dura en torno a 60 minutos.

Al final de este prospecto se incluyen instrucciones detalladas para su médico o enfermero sobre cómo preparar la perfusión de Portrazza (ver “Instrucciones de uso”).

Ajuste de dosis

Durante cada perfusión, su médico o enfermero comprobará si presenta efectos adversos. Si tiene una reacción relacionada con la perfusión durante el tratamiento, el goteo será más lento y las siguientes dosis también se administrarán más lentamente. La duración de la perfusión no debería exceder las 2 horas. Ver también sección 2 bajo “Advertencias y precauciones”.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos adversos más importantes de Portrazza son reacciones en la piel y coágulos de sangre en las venas.

Busque ayuda médica inmediatamente si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Coágulos de sangre en las venas

Se pueden producir coágulos de sangre en las venas en 8 de cada 100 pacientes aproximadamente. Estos efectos adversos pueden ser graves en 4 de cada 100 pacientes aproximadamente. Pueden dar lugar a obstrucción de un vaso sanguíneo de la pierna. Los síntomas pueden incluir hinchazón, dolor espontáneo y a la palpación en las extremidades. Los coágulos de la sangre pueden también dar lugar al bloqueo de los vasos sanguíneos del pulmón. Los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, dolor en el pecho o latido anormal y malestar.

Reacciones de la piel

Se pueden producir reacciones en la piel en aproximadamente 80 de cada 100 pacientes que usan Portrazza y normalmente son de leves a moderadas. Estas reacciones en la piel pueden ser graves en 5 de cada 100 pacientes aproximadamente. Los síntomas de reacciones en la piel graves pueden incluir acné y sarpullido. Con frecuencia los sarpullidos se parecen al acné y a menudo tienen lugar en la cara,

parte superior del pecho y espalda, pero pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Normalmente la mayoría de los efectos adversos desaparecen con el tiempo tras finalizar la terapia con Portrazza.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- picor; piel seca; descamación; alteraciones en las uñas (reacciones en la piel)
- vómitos
- fiebre o alta temperatura (pirexia)
- pérdida de peso
- úlceras bucales y calenturas (estomatitis)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- tos con sangre (hemoptisis)
- sangrado de la nariz (epistaxis)
- gusto extraño; sabor metálico (disgeusia)
- inflamación del ojo (conjuntivitis)
- coágulos de sangre en las arterias
- infección del tracto urinario (vejiga y/o riñones)
- dolor al orinar (disuria)
- dificultad al tragar (disfagia)
- calambres musculares
- inflamación de las venas de las piernas (flebitis)
- reacciones alérgicas
- dolor en boca y garganta (dolor orofaríngeo)

Portrazza puede producir también cambios en los resultados de las pruebas sanguíneas. Estos incluyen niveles bajos en sangre de magnesio, calcio, potasio o fosfato.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Portrazza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Solución para perfusión: Despues de la dilución y preparación, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante y antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 °C, o hasta 4 horas entre 9 °C y 25 °C. No congelar ni agitar la solución para perfusión. No administrar la solución si nota cualquier partícula o cambio de color.

Este medicamento es para un solo uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Portrazza

- El principio activo es necitumumab. Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 16 mg de necitumumab.
Cada vial de 50 ml contiene 800 mg de necitumumab.
- Los demás componentes son citrato de sodio dihidrato (E331), ácido cítrico anhidro (E330), cloruro de sodio (*ver sección 2 "Portrazza contiene sodio"*), glicina (E640), manitol (E421), polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Portrazza 800 mg concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es un líquido de aspecto transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a ligeramente amarillo que se presenta en un vial de vidrio con un tapón de goma.

Está disponible en envases de:

- 1 vial de 50 ml

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Нидерланд" 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 filial

Tel: +372 6 817 280

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

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

Kύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones de uso
Portrazza 800 mg
concentrado para solución para perfusión
necitumumab

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparar la solución para perfusión usando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la solución preparada.

Cada vial es para un solo uso. Se debe comprobar el contenido de los viales para detectar la posible existencia de partículas o cambios de color. El concentrado para solución para perfusión debe ser de

transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a ligeramente amarillo antes de la dilución. Si se identifican partículas o alteraciones del color, el vial se debe descartar.

Los viales contienen 800 mg de necitumumab como solución de 16 mg/ml de necitumumab; un vial de 50 ml contiene la dosis completa. Utilizar únicamente como disolvente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Para administrar utilizando envases precargados para perfusión intravenosa

Retirar en condiciones asépticas 50 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) del envase precargado de 250 ml y transferir 50 ml de medicamento necitumumab al envase para completar los 250 ml del mismo. Invertir el envase cuidadosamente para que se mezcle. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o perfundir de forma conjunta con otros electrolitos o medicamentos.

Para administrar utilizando envases vacíos para perfusión intravenosa

Transferir en condiciones asépticas 50 ml de medicamento necitumumab a un envase para perfusión intravenosa vacío y añadir 200 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) estéril al envase para alcanzar un volumen total de 250 ml. Invertir el envase cuidadosamente para que se mezcle. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o perfundir de forma conjunta con otros electrolitos o medicamentos.

Administrar a través de una bomba de perfusión. Se debe utilizar una vía de perfusión separada y al finalizar la perfusión se debe lavar la vía con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Los medicamentos de administración parenteral, se deben examinar visualmente antes de la administración para descartar la presencia de partículas. Si se identifican partículas, el vial se debe descartar.

Desechar cualquier porción de necitumumab remanente en el vial dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.