

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Portrazza 800 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 50 ml contient 800 mg de nécitumumab.

Chaque ml de la solution à diluer pour perfusion contient 16 mg de nécitumumab.

Le concentré doit être dilué avant utilisation (voir rubrique 6.6).

Le nécitumumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain produit à partir d'une lignée de cellules murines (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 50 ml contient environ 76 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, de pH 6.0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Portrazza, en association à une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette pathologie.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration du nécitumumab doit être supervisée par un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anti-cancéreuses.

Des ressources médicales appropriées doivent être disponibles pour le traitement des réactions sévères liées à la perfusion pendant les perfusions de nécitumumab. Vérifier que l'équipement de réanimation est disponible.

Posologie

Portrazza est administré en association à une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis de Portrazza en monothérapie chez les patients dont la maladie n'a pas progressé, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

La dose recommandée de Portrazza est de 800 mg (dose fixe) administrée en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines. Si une diminution du débit de perfusion est indiquée, la durée de la perfusion ne doit pas dépasser 2 heures.

Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin de détecter des signes de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Prémédication

Chez les patients ayant déjà présenté une réaction de Grade 1 ou 2 d'hypersensibilité ou liée à la perfusion de Portrazza, il est recommandé d'administrer une prémédication avec un corticoïde et un antipyrétique en plus d'un antihistaminique.

Avant chaque perfusion de nécitumumab, une prémédication pour prévenir d'éventuelles réactions cutanées doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Adaptations posologiques

Les recommandations pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion et des réactions cutanées sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

Réactions d'hypersensibilité / liées à la perfusion

Tableau 1 – Recommandations pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité / liées à la perfusion

Grade de toxicité^a	Recommandations pour la prise en charge (toute occurrence)
Grade 1	<ul style="list-style-type: none">• Diminution du débit de perfusion de 50 % pendant la durée de la perfusion.^b• Surveiller le patient pour détecter une aggravation de son état.• Pour les perfusions ultérieures, voir la rubrique Prémédication.
Grade 2	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre la perfusion ; lorsque la réaction repasse à un Grade \leq 1, reprendre la perfusion à un débit de perfusion réduit de 50 %.^b• Surveiller le patient pour détecter une aggravation de son état.• Pour les perfusions ultérieures, voir la rubrique Prémédication.
Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Arrêt immédiat et définitif du traitement par nécitumumab.

^a Grade selon les critères NCI-CTCAE, Version 3.0

^b Après une diminution du débit de perfusion en raison d'une réaction liée à la perfusion de Grade 1 ou 2, il est recommandé d'utiliser le débit de perfusion le plus faible pour toutes les perfusions ultérieures. La durée de la perfusion ne doit pas dépasser 2 heures.

Tableau 2 - Recommandations pour la prise en charge des réactions cutanées

Grade de toxicité ^a	Recommandations pour la prise en charge (toute occurrence)
Grades 1 et 2	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter temporairement le traitement pendant une durée maximale de 6 semaines après le jour 1 du dernier cycle de traitement, jusqu'à régression des symptômes à un Grade ≤ 2. Arrêter définitivement le traitement si les symptômes ne régressent pas à un Grade ≤ 2 après une interruption pendant 2 cycles consécutifs (6 semaines) • Après résolution des symptômes à un Grade ≤ 2, reprendre le traitement à une dose réduite à 400 mg. Si les symptômes s'aggravent à la dose de 400 mg, arrêter définitivement le traitement. • En l'absence d'aggravation des symptômes à la dose de 400 mg pendant au moins 1 cycle de traitement, il est possible d'augmenter la dose à 600 mg. En cas d'aggravation des symptômes à la dose de 600 mg, interrompre temporairement le traitement, pendant une durée maximale de 6 semaines après le jour 1 du dernier cycle de traitement, jusqu'à amélioration des symptômes à un Grade ≤ 2. Puis, reprendre le traitement à la dose réduite de 400 mg. • En l'absence d'aggravation des symptômes à la dose de 600 mg pendant un autre cycle de traitement, il est possible d'augmenter une nouvelle fois la dose à 800 mg. • Arrêt définitif du traitement en cas d'induration/fibrose cutanée de Grade 3.
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt immédiat et définitif du traitement par nécitumumab.

^a Grade selon les critères NCI-CTCAE, Version 3.0

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du nécitumumab dans la population pédiatrique dans l'indication du cancer bronchique non à petites cellules.

Sujets âgés

Aucune réduction de dose, autre que celles recommandées pour tous les patients, n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données concernant l'administration du nécitumumab chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Aucune réduction de dose n'est recommandée.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données concernant l'administration du nécitumumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2). Aucune réduction de dose n'est recommandée.

Mode d'administration

Portrazza est réservé à une administration par voie intraveineuse. Il est administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'environ 60 minutes par une pompe à perfusion. Portrazza ne doit pas être administré par voie intraveineuse rapide ou en bolus. En cas d'antécédents de réactions d'hypersensibilité ou liées à la perfusion, il convient de suivre les recommandations pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité /liées à la perfusion conformément au tableau 1.

Seule une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être utilisée comme diluant. Les perfusions de Portrazza ne doivent pas être administrées ni mélangées avec des solutions de glucose.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité sévère ou engageant le pronostic vital à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et artériels (ETEA), dont certains d'issue fatale, ont été observés avec le nécitumumab en association avec la gemcitabine et le cisplatine (voir aussi rubrique 4.8).

L'administration de nécitumumab doit être envisagée avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'événements thromboemboliques (notamment embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou des facteurs de risque pré-existants d'événements thromboemboliques (tels qu'un âge avancé, patients avec des périodes d'immobilisation prolongée, patients sévèrement hypovolémiques, patients présentant un trouble thrombophilique héréditaire ou acquis). Le risque relatif d'ETEV ou d'ETEA était approximativement trois fois plus important chez les patients ayant un antécédent connu d'ETEV ou d'ETEA.

Le nécitumumab ne doit pas être administré aux patients présentant plusieurs facteurs de risque d'événements thromboemboliques sauf si le rapport bénéfice/risque est positif pour le patient.

Une thromboprophylaxie doit être envisagée après une évaluation approfondie des facteurs de risque du patient (comme le risque accru de saignement chez les patients présentant une cavitation de la tumeur ou un envahissement de gros vaisseaux sanguins centraux).

Les patients et les médecins doivent connaître les signes et les symptômes des événements thromboemboliques. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin si des symptômes tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, un œdème d'un membre apparaissent.

L'arrêt du nécitumumab chez les patients qui présentent un ETEV ou un ETEA doit être envisagé après une évaluation approfondie, au cas par cas, du rapport bénéfice/risque pour le patient.

Dans un essai clinique chez des patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde avancé, les patients ont présenté une augmentation du taux d'événements thromboemboliques graves (y compris des événements d'évolution fatale) dans le bras nécitumumab plus pémétréxed et cisplatine comparativement au bras pémétréxed et cisplatine (voir aussi rubrique 4.8). L'adjonction du nécitumumab n'a pas montré d'amélioration de l'efficacité comparativement au traitement par pémétréxed et cisplatine dans le CBNPC non-épidermoïde avancé.

Affections cardio-respiratoires

Une augmentation de la fréquence des arrêts cardio-respiratoires ou des cas de mort subite a été observée avec le nécitumumab. Des cas d'arrêt cardio-respiratoire ou de mort subite ont été rapportés chez 2,8 % (15/538) des patients traités par nécitumumab en association avec la gemcitabine et le cisplatine comparativement à 0,6 % (3/541) des patients traités par la chimiothérapie seule. Douze de ces quinze patients sont décédés dans les 30 jours suivant la dernière administration de nécitumumab et présentaient des comorbidités incluant un antécédent de maladie coronarienne (n=3), d'hypomagnésémie (n=4), de broncho-pneumopathie chronique obstructive (n=7), et d'hypertension

(n=5). Onze patients sur douze ont été retrouvés morts. Les patients ayant une maladie coronarienne significative, un infarctus du myocarde dans les 6 mois, une hypertension non contrôlée, et une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée n'ont pas été inclus dans l'étude pivot. La majoration du risque d'arrêt cardio-respiratoire ou de mort subite chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive, ou d'arythmies par rapport à ceux sans ces comorbidités n'est pas connue.

Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion ont été rapportées avec le nécitumumab. Ces réactions sont généralement apparues après la première ou la seconde administration de nécitumumab. Surveiller les patients pendant et après la perfusion pour détecter d'éventuels signes d'hypersensibilité et de réactions liées à la perfusion en ayant à disposition des équipements de réanimation et des ressources médicales appropriées. Chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité ou de réactions liées à la perfusion de Portrazza de Grade 1 ou 2, il est recommandé d'administrer une prémédication avec un corticoïde et un antipyrétique en plus d'un antihistaminique.

Pour la prise en charge et les adaptations posologiques, voir rubrique 4.2.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées ont été rapportées avec le nécitumumab (voir rubrique 4.8). Ces réactions sont apparues principalement pendant le premier cycle de traitement. Pour la prise en charge et les adaptations posologiques, voir rubrique 4.2.

Un traitement dermatologique préventif, notamment une crème hydratante, un écran solaire, un dermocorticoïde en crème (1 % d'hydrocortisone) et un antibiotique oral (par exemple, la doxycycline), peut s'avérer utile pour la prise en charge de ces réactions. Il peut être conseillé aux patients d'appliquer une crème hydratante, un écran solaire et un dermocorticoïde en crème sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et le torse.

Anomalies électrolytiques

Une diminution progressive des concentrations sériques de magnésium est fréquente (81,3 %) et peut conduire à des hypomagnésémies sévères (18,7 %) (voir également rubrique 4.8). Une hypomagnésémie de grade identique ou supérieur peut réapparaître après un report d'administration de la dose. Les taux d'électrolytes sériques des patients, notamment la concentration sérique de magnésium, de potassium et de calcium, doivent être étroitement surveillés, avant chaque administration de nécitumumab et après la fin du traitement par nécitumumab, jusqu'à ce qu'ils soient revenus dans les limites normales. Une restauration rapide des électrolytes est recommandée, le cas échéant.

Infections

Dans un essai clinique de phase 2 conduit chez des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde métastatique de stade IV et évaluant en première ligne de traitement le nécitumumab en association avec le paclitaxel et le carboplatine versus l'association paclitaxel – carboplatine, il a été observé, rapidement après le début du traitement, une augmentation du taux d'infections, ayant entraîné des complications infectieuses ultérieures telles qu'une pneumonie et/ou un sepsis. Une observation similaire a été faite dans un essai clinique évaluant le nécitumumab en association avec le pémétréxed et le cisplatine versus l'association pémétréxed - cisplatine en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde avancé.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des signes cliniques d'états infectieux concomitants incluant des signes précoces d'infections actives. Le traitement de toute infection doit être initié conformément aux recommandations locales.

Sujets âgés

Globalement, aucune différence quant à l'efficacité n'a été observée entre les bras de traitement chez les patients de plus de 70 ans. En conséquence, les comorbidités cardiovasculaires, l'indice de

performance et la probabilité de tolérance à la chimiothérapie avec l'ajout de nécitumumab doivent être soigneusement évalués avant l'instauration du traitement chez les patients de plus de 70 ans.

Femmes capables de procréer/contraception féminine

Compte tenu de son mécanisme d'action et des modèles animaux où l'expression de l'EGFR est inactivée, le nécitumumab peut avoir des effets délétères sur le fœtus ou entraîner des anomalies du développement. Il doit être conseillé aux femmes capables de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant leur traitement par nécitumumab. Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par nécitumumab et jusqu'à 3 mois après la dernière administration du traitement par nécitumumab. Des moyens contraceptifs ou l'abstinence sont recommandés (voir rubrique 4.6).

Régime hyposodé

Ce médicament contient 76 mg de sodium par dose. Il convient d'en tenir compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée entre Portrazza et la gemcitabine/le cisplatine. La pharmacocinétique de la gemcitabine/du cisplatine n'a pas été affectée lors de l'administration concomitante du nécitumumab et la pharmacocinétique du nécitumumab n'a pas été affectée lors de la co-administration avec la gemcitabine/le cisplatine.

Aucune autre étude formelle d'interaction avec le nécitumumab n'a été réalisée chez l'homme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes capables de procréer/contraception féminine

Il doit être conseillé aux femmes capables de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant leur traitement par nécitumumab. Celles-ci doivent être informées des risques potentiels pour la grossesse et le fœtus. Les femmes capables de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par nécitumumab et pendant les 3 mois qui suivent sa dernière administration. Des moyens de contraception ou l'abstinence sont recommandés.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation du nécitumumab chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec le nécitumumab. D'après les modèles animaux, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est impliqué dans le développement prénatal et peut être essentiel pour l'organogenèse normale, la prolifération et la différenciation chez l'embryon en développement. Portrazza ne doit pas être administré pendant la grossesse ni aux femmes qui n'emploient pas une méthode efficace de contraception sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le nécitumumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait et l'absorption orale devraient être faibles. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Portrazza et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du nécitumumab sur la fertilité chez l'homme. Il n'a pas été réalisé d'études chez l'animal afin d'évaluer directement la fécondité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Portrazza n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients qui présentent des symptômes liés au traitement ayant une incidence sur leur

capacité de concentration et de réaction, de ne pas conduire ni d'utiliser des machines tant que ces effets subsistent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves (Grade ≥ 3) les plus fréquemment observés chez les patients traités par nécitumumab sont des réactions cutanées (6,3 %) et des événements thromboemboliques veineux (4,3 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des réactions cutanées, des événements thromboemboliques veineux et des anomalies biologiques (hypomagnésémie et hypocalcémie corrigée en fonction de l'albumine).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables liés au médicament (EI) rapportés chez des patients atteints d'un cancer bronchique épidermoïde non à petites cellules sont répertoriés ci-dessous selon la classification système d'organe de MedDRA, la fréquence et le degré de sévérité. La convention ci-après a été utilisée pour le classement de la fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Pour chaque groupe de fréquence, les EI sont classés par ordre décroissant de gravité.

Le tableau suivant présente la fréquence et la sévérité des EI d'après les résultats de l'étude SQUIRE, une étude de phase III internationale, multicentrique, randomisée, à deux bras, chez des patients adultes atteints d'un CBNPC épidermoïde randomisés pour recevoir un traitement par nécitumumab en association avec gemcitabine/cisplatine ou un traitement par gemcitabine/cisplatine.

Tableau 3. EI rapportés chez au moins 1 % des patients traités par nécitumumab dans l'étude SQUIRE

Classe de système d'organe	Fréquence	EI ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Tout grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tout grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations	Fréquent	Infection urinaire	4,1	0,2	1,7	0,2
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées	8,6	0	5,7	0,4
	Fréquent	Dysgueusie	5,9	0,2	3,3	0
Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite	5,6	0	2,2	0
Affections	Fréquent	Événements thromboemboliques	8,2	4,3	5,4	2,6

vasculaires		veineux				
	Fréquent	Événements thromboemboliques artériels	4,3	3,0	3,9	2,0
	Fréquent	Phlébite	1,7	0	0,4	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Hémoptysie	8,2	0,9	5,0	0,9
	Fréquent	Épistaxis	7,1	0	3,1	0,2
	Fréquent	Douleur oropharyngée	1,1	0	0,7	0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements	28,8	2,8	25,0	0,9
	Très fréquent	Stomatite	10,4	1,1	6,3	0,6
	Fréquent	Dysphagie	2,2	0,6	2,2	0,2
	Fréquent	Aphtes	1,5	0	0,4	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Réactions cutanées	77,9	6,3	11,8	0,6
	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité/ réactions liées à la perfusion	1,5	0,4	2,0	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Spasmes musculaires	1,7	0	0,6	0
Troubles rénaux et urinaires	Fréquent	Dysurie	2,4	0	0,9	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	12,3	1,1	11,1	0,4
Investigations	Très fréquent	Hypomagnésémie ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Très fréquent	Hypocalcémie corrigée en fonction de l'albumine	33,0	4,2	22,9	2,3
	Très fréquent	Hypophosphatémie ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Très fréquent	Hypokaliémie ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Très fréquent	Perte de poids	12,1	0,6	6,3	0,6

Abréviations : GC = gemcitabine et cisplatine seuls ; Portrazza + GC = nécitumumab plus gemcitabine et cisplatine ; MedDRA = Dictionnaire médical des activités de réglementation.

- a Terme privilégié MedDRA (Version 16)
- b Le tableau reflète la fréquence des EI pendant la phase de chimiothérapie du traitement de l'étude dans laquelle Portrazza + GC a été comparé directement à GC.
- c D'après les évaluations biologiques. Seuls les patients ayant des résultats connus à l'inclusion et au moins un résultat après inclusion sont inclus.

Description des effets indésirables sélectionnés

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques veineux (EDEV) ont été rapportés chez environ 8 % des patients et sont représentés principalement par des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes. Des EDEV sévères ont été rapportés chez environ 4 % des patients. L'incidence des EDEV d'issue fatale était similaire entre les deux bras (0,2 %).

Des événements thromboemboliques artériels (EDEV) ont été rapportés chez environ 4 % des patients et sont représentés principalement par des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde. Des EDEV sévères ont été rapportés chez 3 % des patients. L'incidence des EDEV d'issue fatale était de 0,6 % dans le bras expérimental contre 0,2 % dans le bras contrôle (voir également rubrique 4.4).

Dans un essai clinique portant sur le CBNPC non-épidermoïde avancé, des événements thromboemboliques veineux (EDEV) ont été rapportés chez environ 11 % des patients traités par nécitumumab en association avec pémétréxed et cisplatine (contre 8 % dans le bras traité uniquement par pémétréxed et cisplatine) et sont principalement représentés par des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes. Des EDEV sévères ont été rapportés chez environ 6 % des patients traités par nécitumumab en association avec pémétréxed et cisplatine (contre 4 % dans le bras traité uniquement par pémétréxed et cisplatine).

Des événements thromboemboliques artériels (EDEV) ont été rapportés chez environ 4 % des patients traités par nécitumumab en association avec pémétréxed et cisplatine (contre 6 % dans le bras traité uniquement par pémétréxed et cisplatine) et sont principalement représentés par des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde. Des EDEV sévères ont été rapportés chez environ 3 % des patients traités par nécitumumab en association avec pémétréxed et cisplatine (contre 4 % dans le bras traité par pémétréxed et cisplatine uniquement).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées ont été rapportées chez environ 78 % des patients et sont principalement représentées par un rash acnéiforme, une dermatite acnéiforme, une sécheresse cutanée, un prurit, des crevasses cutanées, un périonyxis et un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire. Des réactions cutanées sévères ont été rapportées chez environ 6 % des patients, tandis que 1,7 % des patients ont arrêté le traitement en raison de réactions cutanées. La majorité des réactions cutanées sont apparues pendant le premier cycle de traitement et se sont résolues 17 semaines après leur apparition (voir également rubrique 4.4).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 1,5 % des patients et sont principalement représentées par des frissons, de la fièvre ou une dyspnée. Des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées chez 0,4 % des patients. La majorité des réactions liées à la perfusion sont apparues après la première ou la deuxième administration de nécitumumab.

Toxicité chez les sujets âgés et les patients avec un ECOG PS de 2

Les toxicités cliniquement significatives pour les personnes âgées et les patients ayant un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 (PS2 ECOG) étaient similaires à celles de la population globale des patients recevant du nécitumumab plus une chimiothérapie à base de gemcitabine et de cisplatine.

Trichomégalie des cils

Des cas isolés de trichomégalie de Grade 1 ont été rapportés chez des patients traités par nécitumumab.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience du surdosage du nécitumumab dans les essais cliniques chez l'homme est limitée. La dose la plus élevée de nécitumumab cliniquement étudiée chez l'homme dans une étude de phase I d'escalade de dose est de 1 000 mg une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines. Les effets indésirables observés comprenaient des maux de tête, des vomissements et des nausées, et étaient compatibles avec le profil de sécurité à la dose recommandée. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage du nécitumumab.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC22

Mécanisme d'action

Le nécitumumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 qui se lie avec une forte affinité et spécificité au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) humain de type 1 et neutralise le site de liaison du ligand, en bloquant l'activation induite par tous les ligands connus et en inhibant les conséquences biologiques pertinentes *in vitro*. L'activation de l'EGFR a été corrélée avec la progression maligne, l'induction de l'angiogenèse et l'inhibition de l'apoptose ou mort cellulaire. De plus, le nécitumumab induit une internalisation et une dégradation de l'EGFR *in vitro*. Des études *in vivo* dans des modèles de xénogreffes dérivés de lignées cellulaires de cancer humain, notamment de carcinome bronchique non à petites cellules, ont démontré que le nécitumumab a une activité antitumorale à la fois en monothérapie et en association avec gemcitabine et cisplatine.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité.

Dans l'ensemble, il y a eu une faible incidence d'anticorps anti-médicaments apparaissant en cours de traitement et d'anticorps neutralisants chez les patients traités par nécitumumab, et une absence de toute corrélation avec les résultats relatifs à la sécurité chez ces patients. Il n'a été observé aucune relation entre l'immunogénicité et les réactions liées à la perfusion ou les événements indésirables survenant au cours du traitement.

Efficacité clinique

SQUIRE, une étude internationale multicentrique, randomisée, à deux bras, évaluant Portrazza, a été menée chez 1 093 patients atteints d'un CBNPC épidermoïde de stade IV (American Joint Committee on Cancer Version 7), incluant des patients avec un indice de performance ECOG de 2 (PS2), qui n'avaient reçu aucun traitement anticancéreux antérieur pour leur maladie métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir en première ligne 800 mg de Portrazza plus une chimiothérapie à base de 1250 mg/m² de gemcitabine et de 75 mg/m² de cisplatine (bras Portrazza + GC), ou uniquement une chimiothérapie à base de gemcitabine et de cisplatine (bras GC). Portrazza et la

gemcitabine ont été administrés aux jours 1 et 8 de chaque cycle de traitement de 3 semaines, et le cisplatine a été administré au jour 1 de chaque cycle de traitement de 3 semaines. Aucune prémédication pour Portrazza n'était imposée par l'étude. Un traitement préventif contre les réactions cutanées n'a pas été autorisé avant le début du second cycle de traitement. Les patients ont reçu un maximum de six cycles de chimiothérapie dans chaque bras ; les patients du bras Portrazza + GC qui n'ont présenté aucune progression ont poursuivi le traitement avec Portrazza en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable ou retrait du consentement. Le critère principal d'efficacité était la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) était évaluée comme critère secondaire d'efficacité. Les patients se sont soumis à une évaluation radiographique du stade de la maladie toutes les six semaines, jusqu'à ce qu'ils présentent une progression de la maladie (PM) documentée par radiographie.

Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras. L'âge médian était de 62 ans (32-86 ans), 83 % des patients étaient des hommes, 83,5 % étaient d'origine caucasienne et 91 % étaient des fumeurs. Le PS ECOG était de 0 pour 31,5 % des patients, de 1 pour 59,7 % des patients et de 2 pour 9 % des patients ; plus de 50 % avaient une maladie métastatique sur plus de 2 sites. Dans le bras Portrazza + GC, 51 % des patients ont poursuivi le traitement par Portrazza en monothérapie après avoir terminé la chimiothérapie. L'utilisation d'un traitement systémique post-étude était similaire dans les 2 bras (47,3 % dans le bras Portrazza + GC et 44,7 % dans le bras GC).

Les résultats sur l'efficacité sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Résumé des données d'efficacité (population en ITT)

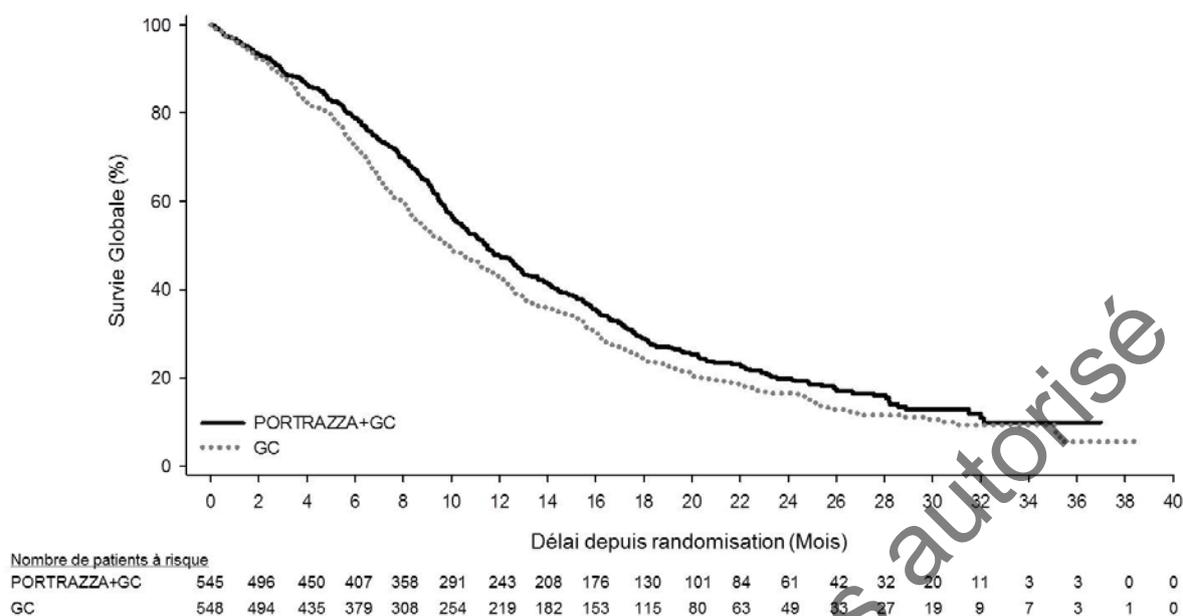
	Bras Portrazza+GC N=545	Bras GC N=548
Survie globale		
Nombre d'événements (n)	418	442
Médiane – mois (IC 95 % ^a)	11,5 (10,4 ; 12,6)	9,9 (8,9 ; 11,1)
Hazard ratio (IC 95 %) ^{b, c}	0,84 (0,74 ; 0,96)	
Valeur p du test log-rank bilatéral ^c	0.012	
Taux de Survie globale à 1 an (%)	47,7	42,8
Survie sans progression		
Nombre d'événements (n)	431	417
Médiane – mois (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)	
Valeur p du test log-rank bilatéral ^c	0,020	

a Abréviations : IC = Intervalle de confiance

b Le hazard ratio est exprimé par traitement/contrôle et estimé à partir du modèle de Cox

c Stratifié par strates de randomisation (PS ECOG [0-1 vs. 2], et région géographique [Amérique du Nord, Europe et Australie vs. Amérique du Sud, Afrique du Sud et Inde vs. Asie orientale])

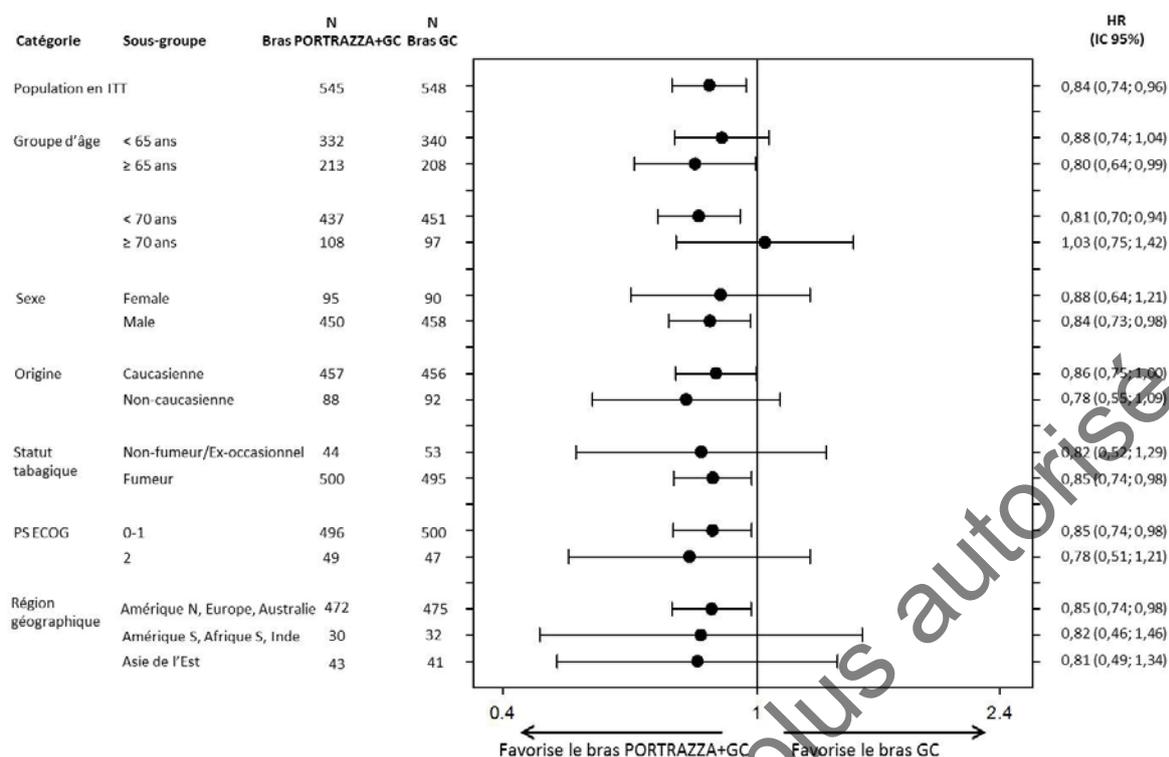
Figure 1. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (population en ITT)



Abréviations : C = cisplatine ; G = gemcitabine.

Une amélioration de la SG et de la SSP a été observée dans les sous-groupes incluant les facteurs de stratification prédéfinis [score PS ECOG (0-1 vs. 2) et région géographique (Amérique du Nord, Europe et Australie vs. Amérique du Sud, Afrique du Sud et Inde vs. Asie orientale)] ; chez les patients de 70 ans et plus, le hazard ratio pour la survie globale était de 1,03 (0,75 ; 1,42) (voir figure 2).

Figure 2. Graphique de l'analyse par sous-groupe de la survie globale (population en ITT)



Abréviations : C = cisplatine ; G = gemcitabine, ITT = Intention de traiter.

Une analyse exploratoire prédéfinie réalisée après une analyse primaire a déterminé les résultats d'efficacité clinique selon le niveau d'expression de la protéine EGFR sur la tumeur.

Sur la population en ITT, 982 patients (89,8 %) étaient évaluable pour une analyse exploratoire de l'expression de la protéine EGFR par immunohistochimie (IHC) à l'aide de la trousse Dako pharmDx. Une tumeur a été considérée comme exprimant l'EGFR s'il était possible d'identifier au moins une cellule présentant une coloration. La grande majorité des patients (95,2 % des patients évaluable; n = 935) avait des échantillons de tumeurs exprimant la protéine EGFR ; 4,8 % (n = 47) avaient des résultats négatifs pour l'expression de la protéine EGFR. Il n'a pas été observé de différences significatives au plan de la distribution des données démographiques, des caractéristiques de la maladie, ou de l'utilisation d'un traitement systémique post-étude entre le sous-groupe de patients avec une expression détectable de la protéine EGFR et la population en ITT.

Chez les patients avec une expression détectable de la protéine EGFR (population de patient de l'indication thérapeutique), une amélioration de la survie globale statistiquement significative a été observée dans le bras Portrazza+GC comparativement au bras GC avec une réduction du risque de décès estimée à 21 % (Hazard Ratio [HR] = 0,79 [0,69 ; 0,92] ; p = 0,002) et une survie globale médiane de 11,7 mois dans le bras Portrazza + GC et de 10,0 mois dans le groupe GC.

Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a également été observée (HR = 0,84 [0,72 ; 0,97] ; p = 0,018), avec une SSP médiane de 5,7 mois dans le bras Portrazza + GC et de 5,5 mois dans le bras GC.

Aucune tendance d'augmentation de l'efficacité associée à une augmentation des niveaux d'expression d'EGFR n'a été observée chez les patients avec une expression détectable de la protéine EGFR.

Chez les patients ayant aucune expression détectable de la protéine EGFR, aucune amélioration de la survie globale (hazard ratio [HR] = 1,52 [0,74 ; 3,12]) ni de la survie sans progression (hazard ratio [HR] = 1,33 [0,65 ; 2,70]) n'a été observée.

Dans un essai clinique de phase 2 conduit en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde métastatique de stade IV et évaluant le nécitumumab en association avec le paclitaxel et le carboplatine versus l'association paclitaxel - carboplatine (106 versus 55 patients,

randomisation 2:1), il a été observé au cours des 4 premiers mois de traitement, un taux plus élevé de décès, incluant des décès dus à une infection, dans le bras nécitumumab plus paclitaxel/carboplatine (voir également rubrique 4.4) avec par la suite, une tendance à l'amélioration de la survie après 4 mois. Le hazard ratio [HR] de la survie globale était de 0,83 [0,55 ; 1,52].

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Portrazza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer bronchique non à petites cellules (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En suivant le schéma posologique de 800 mg de nécitumumab aux jours 1 et 8 d'un cycle de 21 jours, la moyenne géométrique de la C_{\min} du nécitumumab était de 98,5 µg/ml (Coefficient de Variation de 80 %) dans le sérum des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde après cinq cycles de traitement en association avec la gemcitabine et le cisplatine.

Absorption

Portrazza est administré par perfusion intraveineuse. Aucune autre voie d'administration n'a été étudiée.

Distribution

La distribution du Portrazza diminue selon une courbe biphasique. Selon l'analyse pharmacocinétique de la population (PopPK), le volume moyen de distribution du nécitumumab à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de 6,97 l (CV 31 %).

Élimination

Le nécitumumab présente une clairance dépendante de la concentration. La clairance systémique totale moyenne (CL_{tot}) à l'état d'équilibre après administration de 800 mg au jour 1 et au jour 8 d'un cycle de 21 jours était de 0,014 l/h (CV 39 %). Ceci correspond à une demi-vie d'environ 14 jours. Le temps prévu pour atteindre l'état d'équilibre était d'environ 70 jours.

Populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de la population suggère que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du nécitumumab, tandis que la CL et le volume de distribution étaient positivement corrélés avec le poids corporel. Bien que les résultats de la modélisation suggèrent que l'élimination du nécitumumab est statistiquement dépendante du poids corporel, les simulations indiquent qu'une posologie en fonction du poids n'entraînerait pas une diminution significative de la variabilité PK. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ces sous-populations.

Sujets âgés

D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de la population, l'âge n'a eu aucun impact sur l'exposition au nécitumumab.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du nécitumumab. Selon les résultats de l'analyse pharmacocinétique de la population, la fonction rénale, évaluée d'après la clairance de la créatinine [ClCr], n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du nécitumumab.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du nécitumumab. Selon les résultats de l'analyse pharmacocinétique de la population, l'état de la fonction hépatique (d'après l'évaluation de l'alanine aminotransférase, de

l'aspartate aminotransférase et de la bilirubine totale) n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du nécitumumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une toxicité cutanée dose-dépendante et réversible a été observée dans une étude de 26 semaines chez le singe. Les effets cutanés observés correspondent aux effets connus de la classe des inhibiteurs de l'EGFR.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec le nécitumumab chez l'animal pour tester le potentiel carcinogène, ni pour déterminer le potentiel d'altération de la fertilité. Le risque d'altération de la fertilité est inconnu. Toutefois, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs masculins ou féminins n'a été observé chez des singes traités pendant 26 semaines avec du nécitumumab.

Il est connu que l'IgG1 humaine traverse la barrière placentaire ; par conséquent, le nécitumumab peut se transmettre de la mère au fœtus en développement. Aucune étude chez l'animal n'a été spécifiquement réalisée pour évaluer l'effet de nécitumumab sur la reproduction et le développement du fœtus. Toutefois, compte tenu de son mécanisme d'action et des modèles animaux où l'expression de l'EGFR est supprimée, le nécitumumab peut avoir des effets délétères sur le fœtus ou entraîner des anomalies du développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté (E331)

Acide citrique anhydre (E330)

Chlorure de sodium

Glycine (E640)

Mannitol (E421)

Polysorbate 80 (E433)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Les perfusions de Portrazza ne doivent pas être administrées ou mélangées avec des solutions de glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

2 ans.

Après dilution

Lorsque les instructions de préparation sont respectées, les solutions pour perfusion de Portrazza ne contiennent aucun conservateur antimicrobien.

Il est recommandé d'administrer immédiatement la solution préparée afin de minimiser le risque de contamination microbienne. Toutefois, en cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C ou 4 heures à une température comprise entre 9°C et 25°C. A conserver à l'abri de la lumière. Une brève exposition à la lumière ambiante est acceptable au cours de la préparation et de l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 ml de solution dans un flacon (verre de type I) avec bouchon en élastomère chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières de manipulation et d'élimination

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique exclusivement. Vérifier l'absence de particules et de décoloration dans le contenu des flacons. La solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune avant la dilution. Si des particules ou une décoloration sont identifiées, jeter le flacon.

Les flacons contiennent 800 mg sous forme de solution de nécitumumab à 16 mg/mL ; un flacon de 50 mL contient la dose complète. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

Prélever de façon aseptique 50 mL de solution pour préparation injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) du récipient de 250 mL pré-rempli pour perfusion intraveineuse et transférer 50 mL de nécitumumab dans le récipient pour obtenir un volume final de 250 mL dans le récipient. Retourner doucement le récipient pour mélanger. NE PAS CONGELER NI SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Transférer de façon aseptique 50 mL de nécitumumab dans un récipient vide pour perfusion intraveineuse et ajouter 200 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparation injectable dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 mL. Retourner doucement le récipient pour mélanger. NE PAS CONGELER OU SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ni administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion et cette ligne doit être rincée avec une solution pour préparation injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à la fin de la perfusion.

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution injectable si elle contient des particules.

Jeter toute portion non utilisée de nécitumumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1084/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 février 2016.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Etats-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Portrazza (nécitumumab) dans chaque Etat-Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit se mettre d'accord avec l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format du programme d'éducation, notamment les modalités de communication, les modalités de distribution, ou tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les médecins (c'est-à-dire les oncologues) sont informés des conditions essentielles de sécurité d'utilisation du nécitumumab dans chaque Etat-Membre dans lequel Portrazza est commercialisé. Les éléments devront mentionner les risques liés aux événements thrombo-emboliques artériels et veineux et les affections cardio-respiratoires.

Eléments essentiels du programme d'éducation pour les médecins :

- Importance d'évaluer les risques avant de débiter le traitement par nécitumumab
- Description des événements thrombo-emboliques notamment les taux d'incidence lors des études cliniques
- Recommandation aux patients et aux médecins de connaître les signes et les symptômes de thrombo-embolie. Les patients doivent pour consigne de consulter un médecin s'ils développent des symptômes de thrombo-embolie tels qu'un essoufflement, une douleur dans la poitrine, un gonflement du bras ou de la jambe.
- La nécessité d'envisager avec prudence l'utilisation de nécitumumab chez les patients ayant des antécédents d'événements thrombo-emboliques ou des facteurs de risque préexistants.
- Information sur le risque relatif d'EVEV ou d'EVEA chez les patients ayant des antécédents d'EVEV ou d'EVEA.
- Conseils sur le fait que nécitumumab ne doit pas être administré aux patients présentant de multiples facteurs de risque d'événements thrombo-emboliques sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques pour le patient.
- La nécessité d'envisager une thromboprophylaxie après une évaluation approfondie des facteurs de risque du patient.
- L'arrêt du nécitumumab chez les patients qui présentent un EVEV ou un EVEA doit être envisagé après une évaluation approfondie, au cas par cas, du rapport bénéfice/risque pour le patient.
- Description des affections cardio-respiratoires notamment les taux d'incidence dans les études cliniques.
- Information sur le fait que la majoration du risque d'arrêt cardio-respiratoire ou de mort subite chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive, ou d'arythmies comparés à ceux sans ces comorbidités n'est pas connue.
- Instruction aux professionnels de santé de lire le programme conjointement au RCP.

L'ensemble du programme destiné au médecin doit également comporter :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La notice

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Portrazza 800 mg solution à diluer pour perfusion
nécitumumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 50 ml contient 800 mg de nécitumumab (16 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : citrate de sodium dihydraté, acide citrique anhydre, chlorure de sodium, glycine, mannitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

800 mg/50 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1084/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de l'absence d'informations en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Portrazza 800 mg solution stérile à diluer
nécitumumab
Voie IV après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

800 mg/50 mL

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Portrazza 800 mg, solution à diluer pour perfusion nécitumumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y participer en déclarant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que l'on vous administre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous présentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Portrazza et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Portrazza vous soit administré ?
3. Comment Portrazza vous est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Portrazza ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Portrazza et dans quels cas est-il utilisé ?

Portrazza contient la substance active nécitumumab qui appartient à un groupe de substances appelées anticorps monoclonaux.

Le nécitumumab reconnaît et se lie spécifiquement à une protéine présente à la surface de certaines cellules cancéreuses. Cette protéine est appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). D'autres protéines de l'organisme (appelées facteurs de croissance) peuvent se lier à l'EGFR et stimuler la croissance et la division des cellules cancéreuses. Le nécitumumab empêche la liaison d'autres protéines à l'EGFR et par conséquent, la croissance et la division de la cellule cancéreuse.

Portrazza est utilisé en association à d'autres médicaments anticancéreux chez l'adulte pour le traitement d'un certain type de cancer du poumon à un stade avancé (cancer bronchique épidermoïde non à petites cellules), dont les cellules cancéreuses ont à leur surface la protéine EGFR. Les médicaments anticancéreux avec lesquels il est combiné sont la gemcitabine et le cisplatine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Portrazza vous soit administré ?

Portrazza ne doit jamais vous être administré

- si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère au nécitumumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Contactez **immédiatement** votre médecin ou votre infirmier(ère) si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes (ou si vous avez un doute) **pendant ou après le traitement** par Portrazza :

- **Caillots de sang dans les artères ou les veines**
Portrazza peut entraîner la formation de caillots de sang dans les artères ou dans les veines. Les symptômes peuvent inclure œdème, douleur et sensibilité d'un membre, difficultés respiratoires,

douleurs thoraciques, ou battements cardiaques anormaux avec inconfort. Votre médecin vous indiquera si vous avez besoin de mesures préventives. Voir également la rubrique 4 pour les symptômes des caillots dans le sang.

– **Troubles cardio-respiratoires**

Des cas de troubles cardiorespiratoires et de mort inexpliquée ont été observés chez des patients traités par Portrazza en association avec gemcitabine et cisplatine et chez des patients traités avec gemcitabine et cisplatine uniquement. Les causes de ces décès et leur lien avec le traitement n'ont pas toujours été établis. Portrazza peut accroître ce risque. Votre médecin en parlera avec vous.

– **Réaction liée à la perfusion**

Des réactions liées à la perfusion peuvent apparaître au cours du traitement par Portrazza. Ces réactions peuvent être allergiques. Votre médecin déterminera avec vous si vous avez besoin de mesures préventives ou d'un traitement précoce. Votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effets secondaires pendant la perfusion. Si vous présentez une réaction sévère à la perfusion, votre médecin pourra recommander d'adapter la dose de Portrazza, ou l'arrêt du traitement par Portrazza. Voir rubrique 4 pour de plus amples informations sur les réactions liées à la perfusion pouvant survenir pendant ou après la perfusion.

– **Réactions cutanées**

Portrazza peut provoquer des effets indésirables affectant la peau. Votre médecin déterminera avec vous si vous avez besoin de mesures préventives ou d'un traitement précoce. Si vous présentez une réaction cutanée sévère, votre médecin pourra recommander une adaptation de la dose de Portrazza ou l'arrêt du traitement par Portrazza. Voir rubrique 4 pour de plus amples informations sur les réactions cutanées.

– **Concentrations sanguines de magnésium, calcium, potassium et de phosphates**

Au cours de votre traitement, votre médecin vérifiera périodiquement les concentrations sanguines de plusieurs substances telles que le magnésium, le calcium, le potassium et les phosphates. Si ces concentrations sont trop basses, votre médecin pourra vous prescrire les suppléments appropriés.

– **Infections**

Informez votre médecin si vous présentez des signes d'infection avant de commencer le traitement.

Enfants et adolescents

Portrazza ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans en raison de l'absence d'informations sur son mode de fonctionnement dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Portrazza

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela concerne également les médicaments délivrés sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse et allaitement

Avant de commencer le traitement, vous devez dire à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse.

Vous devez éviter de débiter une grossesse pendant l'administration de ce médicament et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de Portrazza car ce médicament peut être potentiellement dangereux pour votre enfant à naître. Demandez conseil à votre médecin sur le moyen de contraception qui vous convient le mieux.

Vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant le traitement par Portrazza et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose car ce médicament peut être nocif pour la croissance et le développement de votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous présentez des symptômes affectant votre capacité de concentration et de réaction, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant que ces symptômes n'ont pas disparu.

Portrazza contient du sodium

Ce médicament contient 76 mg de sodium par dose. Ceci devrait être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

3. Comment Portrazza vous est-il administré ?

Un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux supervisera votre traitement par Portrazza.

Prémédication

Des médicaments peuvent vous être donnés avant administration de Portrazza pour réduire le risque de réaction liée à la perfusion ou de réaction cutanée.

Posologie et administration

La dose recommandée de Portrazza est de 800 mg aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines. Portrazza est administré en association avec la gemcitabine et le cisplatine jusqu'à 6 cycles, puis seul. Le nombre de perfusions qui vous seront administrées dépendra de la nature et de la durée de votre réponse au traitement. Votre médecin en parlera avec vous.

Ce médicament est administré en perfusion intraveineuse (dans une veine) par un système de goutte à goutte, sur une durée d'environ 60 minutes.

Des instructions détaillées destinées à votre médecin ou à votre infirmier(ère) sur la manière de préparer la perfusion de Portrazza se trouvent à la fin de cette notice (voir « Instructions de manipulation »).

Ajustements de la dose

Pendant chaque perfusion, votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effets indésirables. Si vous avez une réaction liée à la perfusion pendant le traitement, le goutte à goutte sera ralenti et les futures doses vous seront également administrées plus lentement. La durée de la perfusion ne doit pas dépasser 2 heures. Voir aussi la rubrique 2 « Avertissements et précautions ».

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les principaux effets indésirables du Portrazza sont des réactions cutanées et des caillots de sang dans les veines.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Caillots de sang dans les veines

Des caillots de sang veineux sont susceptibles de se former chez environ 8 patients sur 100. Chez environ 4 patients sur 100, ces effets indésirables sont susceptibles d'être sévères. Ils peuvent entraîner l'obstruction d'un vaisseau sanguin dans la jambe. Les symptômes peuvent inclure un gonflement, une douleur et une sensibilité du membre. Les caillots de sang peuvent également provoquer l'obstruction

de vaisseaux sanguins du poumon. Les symptômes peuvent être des difficultés respiratoires, des douleurs thoraciques, ou des battements cardiaques anormaux et une sensation d'inconfort.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées peuvent survenir chez environ 80 patients sur 100 traités par Portrazza et sont généralement d'intensité légère à modérée. Chez environ 5 patients sur 100 ces réactions cutanées sont susceptibles d'être sévères. Les symptômes des réactions cutanées sévères sont notamment des affections de la peau de type acné et des éruptions cutanées. Les éruptions cutanées ressemblent fréquemment à de l'acné et se développent souvent sur le visage, la partie supérieure du torse et du dos, mais peuvent toucher toutes les régions du corps. La plupart de ces effets indésirables disparaissent habituellement avec le temps, après l'arrêt du traitement par Portrazza.

Autres effets indésirables :

Très fréquent (survenant chez plus de 1 personne sur 10) :

- démangeaisons, sécheresse cutanée, desquamation, affection des ongles (réactions cutanées)
- vomissements
- fièvre ou température élevée (pyrexie)
- perte de poids
- aphtes et boutons de fièvre (stomatite)

Fréquent (survenant chez 1 personne sur 10 maximum) :

- céphalées
- crachats de sang (hémoptysie)
- saignement de nez (épistaxis)
- altération du goût, sensation de goût métallique (dysgueusie)
- inflammation oculaire (conjonctivite)
- caillots de sang dans les artères
- infection des voies urinaires (vessie et/ou reins)
- douleurs en urinant (dysurie)
- difficulté à avaler (dysphagie)
- spasmes musculaires
- inflammation d'une veine dans les jambes (phlébite)
- réactions allergiques
- douleurs dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)

Portrazza peut également entraîner des modifications des résultats d'analyses sanguines, notamment de faibles concentrations de magnésium, calcium, potassium ou de phosphates dans le sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à l'[Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Portrazza ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution pour perfusion : Après dilution et préparation, le médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, en cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C ou 4 heures à une température comprise entre 9°C et 25°C. Ne pas congeler ni secouer la solution pour perfusion. N'administrez pas la solution si vous remarquez la présence de particules ou une coloration anormale.

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Portrazza

- La substance active est le nécitumumab. Chaque millilitre de la solution à diluer pour perfusion contient 16 mg de nécitumumab.
Chaque flacon de 50 mL contient 800 mg de nécitumumab.
- Les autres composants sont le citrate de sodium dihydraté (E331), l'acide citrique anhydre (E330), le chlorure de sodium (voir rubrique 2 « Portrazza contient du sodium »), la glycine (E640), le mannitol (E421), le polysorbate 80 (E433) et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Portrazza et contenu de l'emballage extérieur

Portrazza 800 mg solution à diluer pour perfusion (ou solution à diluer stérile) est un liquide limpide à légèrement opalescent et incolore à légèrement jaune dans un flacon en verre doté d'un bouchon en caoutchouc.

Portrazza est disponible dans les conditionnements suivants :

- 1 flacon de 50 mL

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions de manipulation
Portrazza 800 mg
Solution à diluer pour perfusion
Nécitumumab

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique exclusivement. Vérifier l'absence de particules et de décoloration dans le contenu des flacons. La solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune avant la dilution. Si des particules ou une décoloration sont identifiées, jeter le flacon.

Les flacons contiennent 800 mg sous forme de solution de nécitumumab 16 mg/mL ; un flacon de 50 mL contient la dose complète. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

Prélever de façon aseptique 50 mL de solution pour préparation injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) du récipient de 250 mL pré-rempli pour perfusion intraveineuse et transférer 50 mL de nécitumumab dans le récipient pour obtenir un volume final de 250 mL dans le récipient. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER NI SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Transférer de façon aseptique 50 mL de nécitumumab dans un récipient vide pour perfusion intraveineuse et ajouter 200 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparation injectable dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 mL. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER NI SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion et cette ligne doit être rincée avec une solution pour préparation injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à la fin de la perfusion.

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution pour perfusion si elle contient des particules.

Jeter toute portion non utilisée de nécitumumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.