

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Portrazza 800 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon van 50 ml bevat 800 mg necitumumab.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 16 mg necitumumab.

Het concentraat moet voor gebruik worden verdund (zie rubriek 6.6).

Necitumumab is een humaan IgG1 monoklonaal antilichaam dat met recombinant-DNA-techniek in muisellen (NS0) is geproduceerd.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon van 50 ml bevat ongeveer 76 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot lichtgele vloeistof, met pH 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Portrazza in combinatie met chemotherapie met gemcitabine en cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of metastatisch niet-kleincellig longcarcinoom subtype plaveiselcelcarcinoom met expressie van epidermale-groefactorreceptor (EGFR) die niet eerder chemotherapie voor deze aandoening hebben ontvangen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met necitumumab moet worden toegediend onder toezicht van een arts die deskundig is in het gebruik van chemotherapie tegen kanker.

Tijdens toediening van necitumumab moeten toereikende medische faciliteiten beschikbaar zijn voor de behandeling van ernstige infusiereacties. Beschikbaarheid van apparatuur voor reanimatie moet zeker worden gesteld.

Dosering

Portrazza wordt toegediend als toevoeging aan chemotherapie op basis van gemcitabine en cisplatine gedurende maximaal 6 behandelingscycli gevolgd door Portrazza als monotherapie bij patiënten bij wie er geen ziekteprogressie is, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

De aanbevolen dosis Portrazza is 800 mg (vaste dosis) toegediend als intraveneus infusie gedurende 60 minuten op dag 1 en 8 van elke 3-weekse cyclus. Als een lagere infusiesnelheid aangewezen is, mag de infusie niet langer dan 2 uur duren.

Tijdens de infusie moeten patiënten worden gemonitord op verschijnselen van infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

Premedicatie

Bij patiënten die eerder overgevoeligheid graad 1-2 of een infusiegerelateerde reactie op Portrazza hebben gehad, wordt naast een antihistaminicum premedicatie met een corticosteroïd en een antipyreticum aanbevolen.

Vóór elke infusie met necitumumab moet premedicatie tegen mogelijke huidreacties worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Aanpassingen van de dosering

Tabel 1 en 2 bevatten aanbevelingen voor de behandeling van infusiegerelateerde en huidreacties.

Overgevoeligheds-/infusiegerelateerde reacties

Tabel 1 – Aanbevelingen voor behandeling van overgevoeligheds-/infusiegerelateerde reacties

Toxiciteitsgraad ^a	Aanbevelingen voor behandeling (alle gevallen)
Graad 1	• Halveer infusiesnelheid voor de duur van de infusie.^b • Monitor patiënt op verergering van toestand. • Zie voor volgende infusies de rubriek over premedicatie.
Graad 2	• Stop de infusie; als de reactie is afgenomen tot graad ≤ 1, hervat de infusie dan met halve infusiesnelheid.^b • Monitor patiënt op verergering van toestand. • Zie voor volgende infusies de rubriek over premedicatie.
Graad 3-4	• Stop direct en permanent de behandeling met necitumumab.

^a Graad volgens NCI-CTCAE, Versie 3.0

^b Als de infusiesnelheid wegens een overgevoeligheds-/infusiegerelateerde reactie graad 1 of 2 is verlaagd, wordt aanbevolen de lagere infusiesnelheid voor alle volgende infusies te gebruiken. Het toedienen van een infusie mag niet langer duren dan 2 uur.

Tabel 2 – Aanbevelingen voor de behandeling van huidreacties

Toxiciteitsgraad ^a	Aanbevelingen voor behandeling (alle gevallen)
Graad 1 en 2	• Geen dosisaanpassing nodig
Graad 3	• Stop toediening tijdelijk, maximaal 6 weken na dag 1 van de meest recente behandelingscyclus, totdat symptomen afnemen naar graad ≤ 2. Stop behandeling permanent als symptomen na 2 opeenvolgende cycli (6 weken) tijdelijk gestopt te zijn, niet afnemen naar graad ≤ 2. • Na verbetering naar graad ≤ 2 kan behandeling worden hervat met een verlaagde dosis van 400 mg. Als de symptomen bij 400 mg verergeren, stop de behandeling dan permanent. • Als symptomen bij 400 mg minstens 1 behandelingscyclus niet verergeren, kan de dosis worden verhoogd naar 600 mg. Als symptomen bij 600 mg verergeren, stop de toediening dan tijdelijk, gedurende maximaal 6 weken na dag 1 van de meest recente behandelingscyclus, totdat symptomen afnemen naar graad ≤ 2. Na verbetering naar graad ≤ 2 kan de toediening worden hervat met een verlaagde dosis van 400 mg. • Als de symptomen bij 600 mg gedurende nog een behandelingscyclus niet verergeren, kan de dosis verder worden verhoogd naar 800 mg. • Stop de toediening permanent als patiënten huidinduratie/fibrose graad 3 krijgen.
Graad 4	• Stop direct en permanent de behandeling met necitumumab.

^a Graad volgens NCI-CTCAE, Versie 3.0

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van necitumumab bij pediatrische patiënten voor de indicatie niet-kleincellig longcarcinoom.

Ouderen

Andere dan de voor alle patiënten aanbevolen dosisverlagingen zijn niet nodig (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over toediening van necitumumab bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Er zijn geen aanbevelingen voor dosisverlaging.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens over toediening van necitumumab bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Er zijn geen aanbevelingen voor dosisverlaging.

Wijze van toediening

Portrazza is alleen voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende ongeveer 60 minuten via een infusiepomp. Portrazza mag niet als intraveneuze bolus of push worden toegediend. In geval van eerdere overgevoeligheds- of infusiegerelateerde reacties moeten de aanbevelingen voor de behandeling van overgevoeligheds-/infusiegerelateerde reacties worden gevolgd zoals voor tabel 1.

Alleen 0,9 %-(9 mg/ml-)natriumchlorideoplossing voor injectie mag als oplosmiddel worden gebruikt. Infusies met Portrazza mogen niet worden toegediend of vermengd met glucoseoplossingen.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof (zie rubriek 4.4) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombo-embolische voorvallen

Veneuze trombo-embolische voorvallen (*venous thromboembolic event* - VTE) en arteriële trombo-embolische voorvallen (*arterial thromboembolic event* - ATE), waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen met necitumumab in combinatie met gemcitabine en cisplatine (zie ook rubriek 4.8).

Toediening van necitumumab moet zorgvuldig worden afgewogen bij die patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen (zoals longembolie, diepe veneuze trombose, myocardinfarct, beroerte) of eerder bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen (zoals gevorderde leeftijd, patiënten met langdurige periodes van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie). Het relatieve risico van VTE of ATE was ongeveer driemaal hoger bij patiënten met een gerapporteerde voorgeschiedenis van VTE of ATE.

Necitumumab mag niet worden toegediend aan patiënten met meerdere risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen, tenzij de voordelen voor de patiënt opwegen tegen de risico's. Tromboprofylaxe moet worden overwogen na zorgvuldige beoordeling van de risicofactoren bij een patiënt (waaronder het toegenomen risico van ernstige bloeding bij patiënten met holtevorming in de tumor of met betrokkenheid van de tumor in grote centrale bloedvaten). Patiënten en artsen moeten alert zijn op verschijnselen en symptomen van trombo-embolie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om zich onder medische behandeling te stellen als ze symptomen als kortademigheid, pijn op de borst of zwelling in een arm of been krijgen. Stopzetting van necitumumab bij patiënten die een VTE of ATE krijgen, moet overwogen worden na een grondige beoordeling van voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

In klinisch onderzoek bij gevorderde NSCLC subtype niet-plaveiselcelcarcinomen waren er bij patiënten in de behandelarm met necitumumab plus pemetrexed en cisplatine meer ernstige trombo-embolische voorvallen (waaronder fatale voorvallen) dan in de behandelarm met pemetrexed en cisplatine (zie ook rubriek 4.8). Bij gevorderde NSCLC subtype niet-plaveiselcelcarcinomen gaf de toevoeging van necitumumab geen verbetering van de werkzaamheid boven pemetrexed en cisplatine alleen.

Cardiorespiratoire aandoeningen

Met necitumumab is een verhoogde frequentie van cardiorespiratoir arrest of plotse dood waargenomen. Cardiorespiratoir arrest of plotse dood is gemeld bij 2,8% (15/538) van de patiënten die werden behandeld met necitumumab in combinatie met gemcitabine en cisplatine tegen 0,6% (3/541) van de patiënten die met alleen chemotherapie werden behandeld. Twaalf van de vijftien patiënten stierven binnen 30 dagen na de laatste dosis necitumumab en hadden comorbide aandoeningen waaronder een voorgeschiedenis van coronair vaatlijden (n=3), hypomagnesiëmie (n=4), chronische obstructieve pulmonale aandoening (n=7) en hypertensie (n=5). Elf van de twaalf patiënten overleden zonder getuigen. Patiënten met significant coronair vaatlijden, myocardinfarct binnen 6 maanden, ongecontroleerde hypertensie en ongecontroleerd congestief hartfalen werden niet in het hoofdonderzoek opgenomen. Het verhoogde risico van cardiopulmonaal arrest of plotseling overlijden bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronair vaatlijden, congestief hartfalen of aritmieën is, in vergelijking met degenen zonder deze comorbide aandoeningen, niet bekend.

Overgevoeligheds-/infusiegerelateerde reacties

Met necitumumab zijn overgevoeligheds-/infusiegerelateerde reacties (*infusion-related reactions* – IRR's) gemeld. Deze voorvallen begonnen meestal na de eerste of tweede toediening van necitumumab. Monitor patiënten tijdens en na de infusie op verschijnselen van overgevoeligheid en infusiegerelateerde reacties en zorg dat reanimatieapparatuur en toereikende medische faciliteiten direct beschikbaar zijn. Bij patiënten die eerder overgevoeligheid graad 1-2 of een infusiegerelateerde reactie op Portrazza hebben gehad, wordt naast een antihistaminicum premedicatie met een corticosteroïd en een antipyreticum aanbevolen. Zie rubriek 4.2 voor behandeling en dosisaanpassingen.

Huidreacties

Met necitumumab zijn huidreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen traden vooral tijdens de eerste behandelingscyclus op. Zie rubriek 4.2 voor behandeling en dosisaanpassingen. Preventieve huidbehandeling waaronder vochtinbrengende middelen, zonnebrandcrème, topicale steroïdcrème (1 % hydrocortison) en een oraal antibioticum (bijv. doxycycline) kan, waar klinisch aangewezen, nuttig zijn bij de behandeling van dermatologische reacties. Patiënten kunnen geadviseerd worden vochtinbrengende middelen, zonnebrandcrème en topicale steroïdcrème op gezicht, handen, voeten, nek, rug en borst aan te brengen.

Elektrolytenafwijkingen

Progressief afnemende serummagnesiumspiegels treden vaak (81,3%) op en kunnen tot ernstige hypomagnesiëmie leiden (18,7%) (zie ook rubriek 4.8). Hypomagnesiëmie kan na een uitgestelde dosis opnieuw optreden in dezelfde of ergere mate. Patiënten moeten voor elke toediening van necitumumab en na voltooiing van behandeling met necitumumab zorgvuldig worden gemonitord op serumelektrolyten, waaronder magnesium, kalium en calcium, tot de waarden binnen het normale bereik zijn. Directe aanvulling van de elektrolyten wordt waar nodig aanbevolen.

Infecties

In een klinisch fase 2-onderzoek waarin necitumumab in combinatie met paclitaxel en carboplatine werd onderzocht versus paclitaxel en carboplatine alleen als de eerstelijnsbehandeling bij patiënten met stadium IV metastatisch NSCLC, subtype plaveiselcelcarcinoom, werd snel na het begin van de behandeling een verhoogde mate van infecties waargenomen, die leidden tot latere infectiecomplicaties zoals pneumonie en/of sepsis.

Een gelijksoortige waarneming werd gedaan in een klinisch onderzoek waarin necitumumab werd onderzocht in combinatie met pemetrexed en cisplatine versus pemetrexed en cisplatine alleen als de eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gevorderd NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcarcinoom.

Er dient speciale aandacht gegeven te worden aan patiënten met klinische tekenen van gelijktijdige infectieuze aandoeningen waaronder vroege tekenen van actieve infecties. Behandeling van elke infectie dient overeenkomstig lokale standaarden gestart te worden.

Ouderen

In zijn algemeenheid zijn er tussen de behandelarmen geen verschillen in werkzaamheid waargenomen bij patiënten boven de leeftijd van 70 jaar. Cardiovasculaire comorbiditeiten, performance status en de waarschijnlijke verdraagbaarheid van chemotherapie met toegevoegd necitumumab moet daarom grondig worden beoordeeld voordat behandeling bij patiënten boven de leeftijd van 70 jaar wordt ingesteld.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Op basis van het werkingsmechanisme en diervormen, waarbij EGFR-expressie is verstoord, kan necitumumab schade of ontwikkelingsstoornissen bij de foetus veroorzaken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om zwangerschap tijdens behandeling met necitumumab te voorkomen. Tijdens behandeling met necitumumab en tot 3 maanden na de laatste toediening van necitumumab moet effectieve anticonceptie worden toegepast. Anticonceptieve maatregelen of onthouding worden aanbevolen (zie rubriek 4.6).

Natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 76 mg natrium per dosis. Patiënten met een natriumarm dieet moeten hiermee rekening houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddelinteracties waargenomen tussen Portrazza en gemcitabine/cisplatine. De farmacokinetiek van gemcitabine/cisplatine werd niet beïnvloed bij gelijktijdige toediening met necitumumab, en de farmacokinetiek van necitumumab werd bij gelijktijdige toediening met gemcitabine/cisplatine niet beïnvloed.

Er is geen ander onderzoek naar interacties met necitumumab bij mensen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd om zwangerschap tijdens behandeling met necitumumab te voorkomen en zij moeten worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de zwangerschap en foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens behandeling met necitumumab en tot 3 maanden na de laatste toediening van necitumumab effectieve anticonceptie toepassen. Anticonceptieve maatregelen of onthouding worden aanbevolen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van necitumumab bij zwangere vrouwen. Er zijn met necitumumab geen reproductieonderzoeken bij dieren verricht. Op basis van diermodellen speelt de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) een rol bij de prenatale ontwikkeling en kan essentieel zijn voor normale organogenese, proliferatie en differentiatie in het zich ontwikkelende embryo. Portrazza mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of necitumumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding in de moedermelk en orale absorptie zijn naar verwachting laag. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Portrazza en tot minstens 4 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van necitumumab op de vruchtbaarheid bij mensen. Er zijn geen dieronderzoeken verricht om de vruchtbaarheid direct te beoordelen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Portrazza heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten met de behandeling samenhangende symptomen krijgen die hun vermogen om zich te concentreren en te reageren beïnvloeden, wordt aanbevolen dat zij geen voertuig besturen of machines gebruiken tot het effect verdwijnt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (graad ≥ 3) die werden waargenomen bij met necitumumab behandelde patiënten zijn huidreacties (6,3 %) en veneuze trombo-embolische voorvallen (4,3 %).

De meest voorkomende bijwerkingen waren huidreacties, veneuze trombo-embolische voorvallen en laboratoriumafwijkingen (hypomagnesiëmie en albuminegecorrigeerde hypocalciëmie).

Tabel met overzicht van bijwerkingen

Bijwerkingen (*adverse drug reactions* – ADR's) die werden gemeld bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoomsubtype plaveiselcelcarcinoom staan hieronder gerangschikt in systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA, frequentie en mate van ernst. De volgende conventie is gebruikt voor classificatie van de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Binnen elke frequentiegroep worden de ADR's gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst.

De volgende tabel toont de frequentie en ernst van ADR's op basis van resultaten uit SQUIRE, een wereldwijd, multicenter, tweearmig, gerandomiseerd fase 3-onderzoek bij volwassen patiënten met NSCLC subtype plaveiselcelcarcinoom gerandomiseerd naar behandeling met necitumumab in combinatie met gemcitabine/cisplatine of gemcitabine/cisplatine.

Tabel 3. ADR's gemeld bij ≥ 1 % van de met necitumumab in SQUIRE behandelde patiënten

Systeem/orgaan- klasse	Frequentie	ADR ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Alle graden (%)	Graad ≥ 3 (%)	Alle graden (%)	Graad ≥ 3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfectie	4,1	0,2	1,7	0,2
Zenuwstelsel- aandoeningen	Vaak	Hoofdpijn	8,6	0	5,7	0,4
	Vaak	Dysgeusie	5,9	0,2	3,3	0
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivitis	5,6	0	2,2	0
Bloedvat- aandoeningen	Vaak	Veneuze trombo- embolische voorvallen	8,2	4,3	5,4	2,6
	Vaak	Arteriële trombo- embolische voorvallen	4,3	3,0	3,9	2,0
	Vaak	Flebitis	1,7	0	0,4	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Vaak	Haemoptysis	8,2	0,9	5,0	0,9
	Vaak	Epistaxis	7,1	0	3,1	0,2
	Vaak	Orofaryngeale pijn	1,1	0	0,7	0
Maag-darmstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Braken	28,8	2,8	25,0	0,9
	Zeer vaak	Stomatitis	10,4	1,1	6,3	0,6
	Vaak	Dysfagie	2,2	0,6	2,2	0,2
	Vaak	Zweertjes in de mond	1,5	0	0,4	0
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Zeer vaak	Huidreacties	77,9	6,3	11,8	0,6
	Vaak	Overgevoeligheids- /infusiegerelateerde	1,5	0,4	2,0	0

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie	ADR ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Alle graden (%)	Graad ≥ 3 (%)	Alle graden (%)	Graad ≥ 3 (%)
		reacties				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Spierspasmen	1,7	0	0,6	0
Nier- en urineweg-aandoeningen	Vaak	Dysurie	2,4	0	0,9	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Koorts	12,3	1,1	11,1	0,4
Onderzoeken	Zeer vaak	Hypomagnesiëmie ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Zeer vaak	Albuminegecorrigeerde hypocalciëmie ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Zeer vaak	Hypofosfatemie ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Zeer vaak	Hypokaliëmie ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Zeer vaak	Gewichtsverlies	12,1	0,6	6,3	0,6

Afkortingen: GC = gemcitabine en cisplatine alleen; Portrazza+GC = necitumumab plus gemcitabine en cisplatine; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*;

a Voorkeursterm MedDRA (Versie 16).

b De tabel toont de frequentie van ADR's tijdens de chemotherapiefase van de onderzoeksbehandeling waarin Portrazza+GC direct werd vergeleken met GC.

c Op basis van laboratoriumbeoordelingen. Alleen patiënten met resultaten bij baseline en minstens één resultaat na baseline zijn opgenomen.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombo-embolische voorvallen

Veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE's) werden bij ongeveer 8% van de patiënten gemeld en dienen zich overwegend aan als longembolie en diepe veneuze trombose. Ernstige VTE's werden bij ongeveer 4 % van de patiënten gemeld. De incidentie van fatale VTE's was gelijk in de behandelarmen (0,2%).

Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) werden bij ongeveer 4 % van de patiënten gemeld en dienen zich overwegend aan als beroerte en myocardinfarct. Ernstige ATE's werden bij 3 % van de patiënten gemeld. De incidentie van fatale ATE's was 0,6% in de experimentele arm versus 0,2% in de controle-arm (zie ook rubriek 4.4).

In een klinisch onderzoek bij gevorderde NSCLC subtype niet-plaveiselcelcarcinomen werden veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE's) gemeld bij ongeveer 11 % van de patiënten die met necitumumab in combinatie met pemetrexed en cisplatine werden behandeld (tegen 8 % in de behandelarm met alleen pemetrexed en cisplatine); deze dienden zich overwegend aan als longembolie en diepe veneuze trombose. Ernstige VTE's werden gemeld bij ongeveer 6 % van de patiënten die met necitumumab in combinatie met pemetrexed en cisplatine werden behandeld (tegen 4 % in de behandelarm met alleen pemetrexed en cisplatine).

Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) werden bij ongeveer 4 % van de patiënten die met necitumumab in combinatie met pemetrexed en cisplatine werden behandeld gemeld (tegen 6 % in de behandelarm met alleen pemetrexed en cisplatine); deze dienden zich overwegend aan als beroerte en myocardinfarct. Ernstige ATE's werden bij ongeveer 3 % van de patiënten die met necitumumab in combinatie met pemetrexed en cisplatine werden behandeld gemeld (tegen 4 % in de behandelarm met alleen pemetrexed en cisplatine).

Huidreacties

Huidreacties werden bij ongeveer 78 % van de patiënten gemeld en dienden zich overwegend aan als acneïforme uitslag, acneïforme dermatitis, droge huid, pruritus, huidkloven, paronychia en palmair-plantair erythrodysesthesiesyndroom. Ernstige huidreacties werden bij ongeveer 6 % van de patiënten gemeld terwijl 1,7 % van de patiënten stopte wegens huidreacties. De meeste huidreacties ontstonden tijdens de eerste behandelingscyclus en verdwenen binnen 17 weken na de start (zie ook rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties werden bij 1,5 % van de patiënten gemeld en dienden zich overwegend aan als rillingen, koorts en dyspneu. Ernstige infusiegerelateerde reacties werden bij 0,4 % van de patiënten gemeld. De meeste infusiegerelateerde reacties ontstonden na de eerste of tweede toediening van necitumumab.

Toxiciteit bij ouderen of bij patiënten met ECOG-PS 2

Klinisch relevante toxiciteiten ten aanzien van de ouderen en patiënten met een performance statusscore volgens *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) van 2 (ECOG-PS 2) waren vergelijkbaar met de algehele populatie bij patiënten die necitumumab plus chemotherapie bestaande uit gemcitabine en cisplatine ontvingen.

Wimper trichomegalie

Bij met necitumumab behandelde patiënten zijn geïsoleerde gevallen van trichomegalie graad 1 gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met een overdosis necitumumab in klinisch onderzoek bij mensen. De hoogste dosis necitumumab die klinisch is onderzocht in een fase 1-dosisescalatieonderzoek bij mensen is 1.000 mg eenmaal per week of eenmaal in de twee weken. Waargenomen bijwerkingen

waren hoofdpijn, braken en misselijkheid en pasten bij het veiligheidsprofiel bij de aanbevolen dosis. Er is geen bekend antidotum voor een overdosis necitumumab.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC22

Werkingsmechanisme

Necitumumab is een recombinant humaan IgG1 monoklonaal antilichaam dat zich met hoge affiniteit en specificiteit bindt aan de humane epidermalegroefactorreceptor 1 (EGFR-1) en de ligandbindingsplaats blokkeert, waarmee het activering door alle bekende liganden blokkeert en relevante biologische consequenties *in vitro* remt. Activering van EGFR is in verband gebracht met maligne progressie, inductie van angiogenese en remming van apoptose of celdood. Daarnaast induceert necitumumab internalisatie en degradatie van EGFR *in vitro*. *In-vivo*-onderzoeken in uit cellijn verkregen xenotransplantaatmodellen van kanker bij mensen, waaronder niet-kleincellig longcarcinoom, tonen aan dat necitumumab antitumoractiviteit heeft zowel in monotherapie als in combinatie met gemcitabine en cisplatine.

Immunogeniciteit

Net als met alle therapeutische eiwitten is er kans op immunogeniciteit.

In zijn algemeenheid was er een lage incidentie van zowel tijdens de behandeling optredende antigeneesmiddel-antilichamen en neutraliserende antilichamen bij de met necitumumab behandelde patiënten, en er was geen verband met veiligheidsresultaten bij deze patiënten. Er was geen verband tussen immunogeniciteit en IRR's of tijdens de behandeling optredende bijwerkingen.

Klinische werkzaamheid

SQUIRE, een wereldwijd, multicenter, tweearmig, gerandomiseerd onderzoek met Portrazza, is verricht bij 1.093 patiënten met stadium IV (*American Joint Committee on Cancer Version 7*) NSCLC subtype plaveiselcelcarcinoom, waaronder patiënten met ECOG-PS2, die geen eerdere antikankertherapie voor metastatische ziekte hadden ontvangen. Patiënten werden gerandomiseerd naar eerstelijns Portrazza 800 mg plus chemotherapie bestaande uit gemcitabine 1.250 mg/m² en cisplatine 75 mg/m² (Portrazza+GC-arm), of chemotherapie met gemcitabine-cisplatine alleen (GC-arm). Portrazza en gemcitabine werden toegediend op dag 1 en 8 van elke 3-weekse behandelingscyclus, en cisplatine werd toegediend op dag 1 van elke 3-weekse behandelingscyclus. In het onderzoek werd geen premedicatie voor Portrazza voorgeschreven. Preventieve behandeling tegen huidreacties was niet toegestaan voor het begin van de tweede behandelingscyclus. Patiënten kregen maximaal zes cycli chemotherapie in elke behandelarm; patiënten in de Portrazza+GC-arm bij wie geen progressie optrad bleven Portrazza als monotherapie ontvangen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad of toestemming werd ingetrokken. De belangrijkste werkzaamheidsuitkomstmaat was algehele overleving (*overall survival* – OS) en de ondersteunende werkzaamheidsuitkomstmaat was progressievrije overleving (*progression-free survival* - PFS). Patiënten ondergingen om de zes weken

radiografische beoordeling van de ziektestatus, totdat progressieve ziekte (*progressive disease* – PD) radiografisch werd vastgesteld.

Demografie en kenmerken bij baseline waren tussen de behandelarmen goed verdeeld. De mediane leeftijd was 62 (32-86), 83,5 % van de patiënten was man; 84 % was blank; 91 % rookte. De ECOG-PS was 0 voor 31,5 %, 1 voor 59,7 % en 2 voor 9 % van de patiënten; meer dan 50 % had op meer dan twee plaatsen metastatische ziekte. In de Portrazza+GC-arm ging 51 % van de patiënten na afloop van de chemotherapie door met Portrazza als monotherapie. Gebruik van systemische therapie na het onderzoek was in de 2 behandelarmen vergelijkbaar (47,3 % in de Portrazza+GC-arm en 44,7 % in de GC-arm).

Tabel 4 toont de werkzaamheidsresultaten.

Tabel 4. Overzicht van de werkzaamheidsgegevens (ITT-populatie)

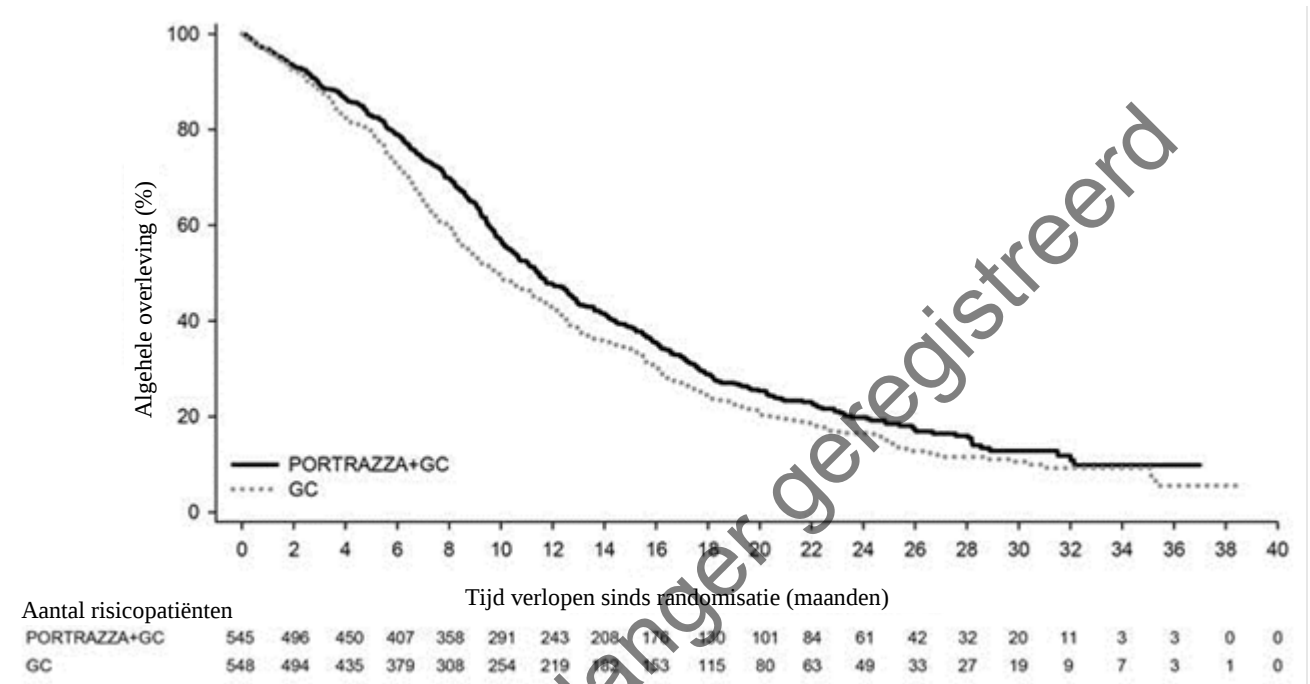
	Portrazza+GC-arm N=545	GC-arm N=548
Algehele overleving		
Aantal gebeurtenissen (n)	418	442
Mediaan - maanden (95 %-BI) ^a	11,5 (10,4; 12,6)	9,9 (8,9; 11,1)
Hazardratio (95 %-BI) ^{b, c}	0,84 (0,74; 0,96)	
Tweezijdige log-rank p-waarde ^c	0,012	
1-jaars algehele overleving (%)	47,7	42,8
Progressievrije overleving		
Aantal gebeurtenissen (n)	431	417
Mediaan - maanden (95 %-BI)	5,7 (5,6; 6,0)	5,5 (4,8; 5,6)
Hazardratio (95 %-BI) ^{b, c}	0,85 (0,74; 0,98)	
Tweezijdige log-rank p-waarde ^c	0,020	

a Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval

b Hazardratio wordt uitgedrukt als behandeling/controle en geschat op basis van Cox-model

c Gestratificeerd op basis van de randomisatiestrata (ECOG-PS [0-1 vs. 2], en geografische regio [Noord-Amerika, Europa en Australië vs. Zuid-Amerika, Zuid-Afrika en India vs. Oost-Azië])

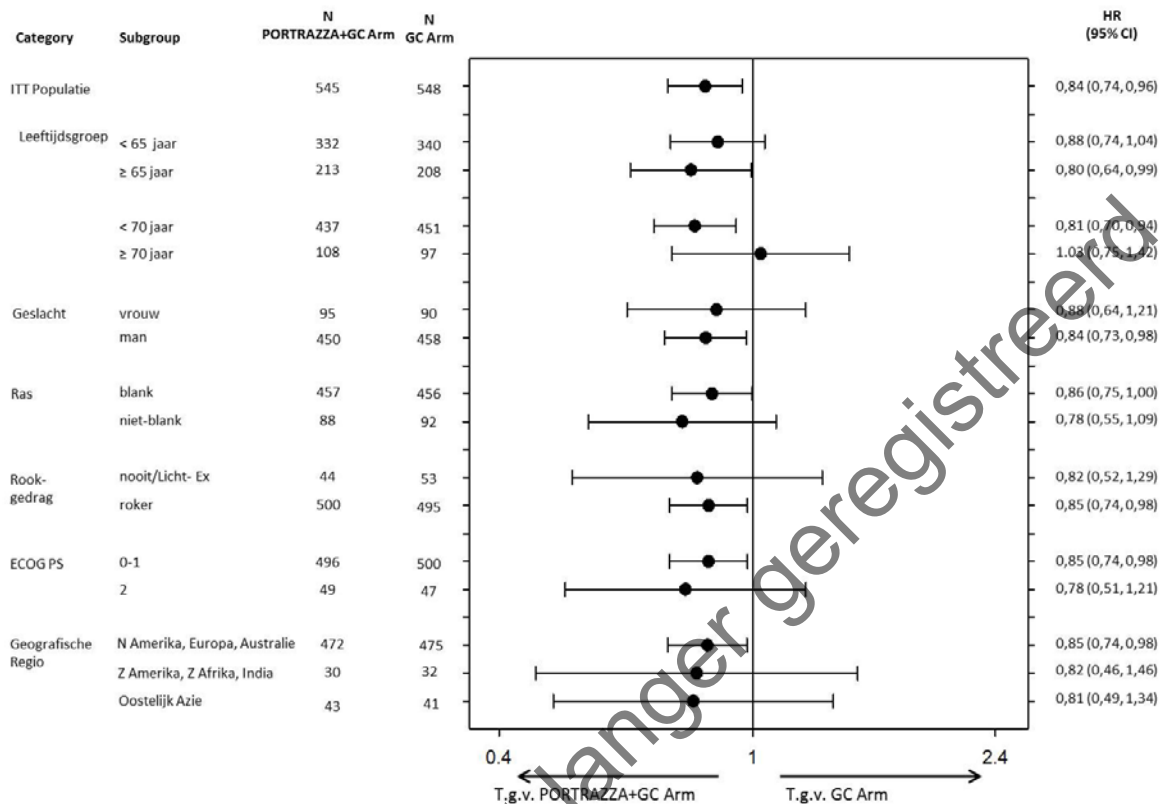
Figuur 1. Kaplan-Meier-plot van algehele overleving (ITT-populatie)



Afkortingen: C = cisplatine; G = gemcitabine.

Er werd een verbetering opgemerkt in subgroepen voor OS en PFS waaronder vooraf gespecificeerde stratificatiefactoren [ECOG-PS-score (0-1 vs. 2) en geografische regio (Noord-Amerika, Europa en Australië vs. Zuid-Amerika, Zuid-Afrika en India vs. Oost-Azië)]; bij patiënten van 70 jaar en ouder was de hazardratio voor algehele overleving 1,03 (0,75, 1,42) (zie figuur 2).

Figuur 2. Forestplot voor subgroepanalyse van algehele overleving (ITT-populatie)



Afkortingen: C = cisplatine; G = gemcitabine; ITT = intent-to-treat.

Een van te voren geplande onderzoeksanalyse, uitgevoerd na de primaire analyse, stelde een uitkomst van de klinische werkzaamheid vast overeenkomstig het niveau van de EGFR-eiwitexpressie van de tumor.

Van de ITT-populatie waren 982 patiënten (89,8%) evalueerbaar op een EGFR-eiwitexpressie door immunohistochemie (IHC) met de Dako PharmDx Kit. Een tumor werd geacht EGFR-expressie te hebben als er ten minste één aangekleurde cel aangetoond kon worden. De overgrote meerderheid van de patiënten (95,2% van de evalueerbare patiënten; n = 935) had tumormonsters met het EGFR-eiwitexpressie; 4,8% (n = 47) was niet detecteerbaar op EGFR-eiwitexpressie. Er waren geen relevante verschillen in de distributie van demografie, ziektekenmerken of gebruik van systemische therapie na het onderzoek tussen de subset patiënten met detecteerbare EGFR-eiwitexpressie en de ITT-populatie.

Bij patiënten met detecteerbare EGFR-eiwitexpressie (geïndiceerde patiëntenpopulatie) was de algehele overleving in de Portrazza+GC-arm statistisch significant verbeterd ten opzichte van de GC-arm met een geschatte vermindering van het risico op overlijden van 21% (hazardratio [HR] = 0,79 [0,69, 0,92]; p = 0,002) en een mediane OS van 11,7 maanden in de Portrazza+GC-arm en 10,0 maanden in de GC-arm.

Een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving werd waargenomen (HR = 0,84 [0,72, 0,97]; p = 0,018), met een mediane PFS van 5,7 maanden in de Portrazza+GC-arm en 5,5 maanden in de GC-arm.

Bij patiënten met detecteerbare EGFR-eiwitexpressie werd geen trend voor een verhoogde werkzaamheid waargenomen bij verhoogde niveaus van EGFR-expressie.

Bij patiënten met niet-detecteerbare EGFR-eiwitexpressie werd geen verbetering in algehele overleving waargenomen (hazardratio [HR] = 1,52 [0,74, 3,12]) of in progressievrije overleving (hazardratio [HR] = 1,33 [0,65, 2,70]).

In een klinisch fase 2-onderzoek waarin necitumumab werd onderzocht in combinatie met paclitaxel en carboplatine versus paclitaxel en carboplatine alleen (106 versus 55 patiënten, 2:1 gerandomiseerd) als de eerstelijnsbehandeling bij patiënten met stadium IV metastatisch NSCLC, subtype plaveiselcelcarcinoom, werd in de necitumumab plus paclitaxel/carboplatine arm in de eerste 4 maanden een hogere mate van overlijden waargenomen, waaronder overlijden ten gevolge van een infectie (zie ook rubriek 4), met een trend daarna in de richting van een verbeterde overleving na 4 maanden. De algehele overleving hazard ratio was 0,83 [0,55, 1,52].

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om resultaten in te dienen van onderzoek met Portrazza in alle subgroepen van pediatrische patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na de dosis 800 mg necitumumab op dag 1 en dag 8 van een 21-daags schema was het geometrisch gemiddelde van de necitumumab C_{min} 98,5 µg/ml (variatiecoëfficiënt 80 %) in het serum van patiënten met NSCLC subtype plaveiselcelcarcinoom na vijf behandelingscycli in combinatie met gemcitabine en cisplatine.

Absorptie

Portrazza wordt toegediend als intraveneuze infusie. Er zijn geen onderzoeken verricht met andere toedieningswegen.

Distributie

De distributie van Portrazza volgt een bifasische afname. Op basis van populatiefarmacokinetiek (PopFK) was het gemiddelde distributievolume bij *steady-state* (V_{ss}) voor necitumumab 6,97 l (CV 31%).

Eliminatie

Necitumumab vertoont een concentratieafhankelijke klaring. De gemiddelde totale systemische klaring (CL_{tot}) bij *steady-state* na 800 mg op dag 1 en dag 8 van een 21-daagse cyclus was 0,014 l/u (CV 39 %). Dit komt overeen met een halfwaardetijd van ongeveer 14 dagen. De voorspelde tijd tot het bereiken van *steady-state* was ongeveer 70 dagen.

Speciale patiëntengroepen

Farmacokinetische populatieanalyse maakt aannemelijk dat leeftijd, geslacht en ras geen effect hadden op de farmacokinetiek van necitumumab, terwijl CL en distributievolume een minder dan

proportioneel positieve correlatie met het lichaamsgewicht vertoonden. Hoewel modelresultaten suggereren dat de lotgevallen van necitumumab statistisch afhankelijk waren van lichaamsgewicht, wezen simulaties uit dat dosering op basis van gewicht de FK-variabiliteit niet significant zou verminderen. Voor deze subpopulaties hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Ouderen

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse was er geen invloed van leeftijd op de blootstelling aan necitumumab.

Nierfunctiestoornis

Er is geen formeel onderzoek verricht om het effect van nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van necitumumab te beoordelen. Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse was er geen invloed van de nierfunctie zoals beoordeeld op grond van creatinineklaring (CrCl) op de farmacokinetiek van necitumumab.

Leverfunctiestoornis

Er is geen formeel onderzoek verricht om het effect van leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van necitumumab te beoordelen. Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse had de leverstatus (zoals beoordeeld op basis van alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase en totaalbilirubine) geen significant effect op de farmacokinetiek van necitumumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In het 26-weekse onderzoek bij apen werd dosisafhankelijke reversibele huidtoxiciteit waargenomen. De huideffecten pasten bij de bekende klasse-effecten van EGFR-remmers.

Er is geen specifiek dieronderzoek verricht om necitumumab te testen op carcinogeen potentieel of potentieel om de vruchtbaarheid te verminderen. De kans op verminderde vruchtbaarheid is onbekend. Maar bij apen die 26 weken met necitumumab zijn behandeld werden geen ongunstige effecten op de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen.

Van humaan IgG1 is bekend dat het de placenta passeert; daarom kan necitumumab van de moeder op de zich ontwikkelende foetus worden overgebracht. Er is geen dieronderzoek specifiek verricht om het effect van necitumumab op de reproductie en foetale ontwikkeling te beoordelen. Maar op basis van het werkingsmechanisme en diermodellen waarin de EGFR-expressie is verstoord, kan necitumumab schade of ontwikkelingsstoornissen bij de foetus veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraatdihydraat (E331)
Citroenzuur watervrij (E330)
Natriumchloride
Glycine (E640)
Mannitol (E421)
Polysorbaat 80 (E433)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Infusies met Portrazza mogen niet worden toegediend of vermengd met glucoseoplossingen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

2 jaar.

Na verdunning

Als Portrazza volgens de aanwijzingen is bereid, bevatten de oplossingen voor infusie geen antimicrobiële conserveermiddelen.

Aanbevolen wordt de bereide doseringsoplossing direct te gebruiken om de kans op microbiële contaminatie tot een minimum te beperken. Indien niet direct gebruikt, moet de bereide oplossing necitumumab bij 2°C tot 8°C worden bewaard gedurende maximaal 24 uur, of kan tot 4 uur bij 9°C tot 25°C worden bewaard. Het bewaarde product beschermen tegen licht. Terwijl het middel wordt bereid en toegediend is korte blootstelling aan omgevingslicht aanvaardbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacon in de doos ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor bewaaromstandigheden na oplossing van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml oplossing in een flacon (type-1-glas) met een chloorbutylelastomeerstop, aluminium verzegeling en polypropyleendop.

Verpakking met 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereid de oplossing voor infusie met aseptische techniek om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Inspecteer de inhoud van de flacons op deeltjes en verkleuring. Het concentraat voor oplossing voor infusie moet voor oplossing helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel zijn. Als u deeltjes of verkleuring vaststelt, moet de flacon worden afgevoerd.

Flacons bevatten 800 mg als oplossing met 16 mg/ml necitumumab; één flacon van 50 ml bevat de volledige dosis. Gebruik alleen 0,9 %-(9 mg/ml-)natriumchlorideoplossing voor injectie als oplosmiddel.

Toediening met voorgevulde containers voor intraveneuze infusie

Verwijder aseptisch 50 ml 0,9 %-(9 mg/ml-)natriumchlorideoplossing voor injectie uit de voorgevulde container van 250 ml en breng 50 ml necitumumab in de container over om het volume in de container terug te brengen naar 250 ml. Zwenk de container voorzichtig om de inhoud te mengen. Oplossing voor infusie NIET INVRIEZEN OF SCHUDDEN. NIET verdunnen met andere oplossingen en NIET gelijktijdig infunderen met andere elektrolyten of geneesmiddelen.

Toediening met lege containers voor intraveneuze infusie

Breng aseptisch 50 ml necitumumab in een lege intraveneuze container over en voeg 200 ml 0,9 %-(9 mg/ml-)natriumchlorideoplossing voor injectie aan de container toe om het totale volume op 250 ml te brengen. Zwenk de container voorzichtig om de inhoud te mengen. Oplossing voor infusie NIET INVRIEZEN OF SCHUDDEN. NIET verdunnen met andere oplossingen en NIET gelijktijdig infunderen met andere elektrolyten of geneesmiddelen.

Toedienen met een infusiepomp. Er moet een aparte infusielijn worden gebruikt en de lijn moet na de infusie met 0,9 %-(9 mg/ml-)natriumchlorideoplossing voor injectie worden gespoeld.

Parenterale geneesmiddelen moeten voor toediening visueel op deeltjes worden geïnspecteerd. Als deeltjes worden vastgesteld, moet de oplossing voor infusie worden afgevoerd.

Omdat het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat moet een eventueel restant necitumumab in een flacon worden afgevoerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1084/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN)
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Verenigde Staten van Amerika

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient in iedere lidstaat vóór de lancering van Portrazza (necitumumab) de inhoud en het format van het educatieve materiaal, waaronder de communicatiemedia, distributieprocedures en alle andere aspecten van het programma, met de nationale registratieautoriteit overeen te komen.

De vergunninghouder zal zich ervan verzekeren dat in elke lidstaat waar Portrazza (necitumumab) op de markt wordt gebracht, alle artsen (d.w.z. oncologen) op de hoogte worden gebracht van de belangrijkste voorwaarden voor een veilig gebruik van necitumumab. De materialen zullen de risico's betreffende arteriële/veneuze trombo-embolische voorvallen en de cardiorespiratoire aandoeningen behandelen.

Belangrijke elementen van de educatieve materialen voor artsen:

- Het belang van onderzoek naar risico's voordat met de behandeling met necitumumab wordt gestart.
- Beschrijving van de trombo-embolische voorvallen, waaronder incidentie in klinische onderzoeken.
- Advies dat patiënten en artsen zich bewust moeten zijn van verschijnselen en symptomen van trombo-embolie. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden medische hulp in te roepen als zij symptomen van trombo-embolie ontwikkelen zoals kortademigheid, pijn op de borst of opzwellen van armen of benen.
- De noodzaak om een zorgvuldige afweging te maken over het gebruik van necitumumab bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen of met reeds bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen.
- Informatie over het relatieve risico op VTE of ATE bij patiënten met een voorgeschiedenis van VTE of ATE.
- Advies dat necitumumab niet toegediend dient te worden aan patiënten met meervoudige risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen tenzij de voordelen groter zijn dan het risico voor de patiënt.
- De noodzaak tromboprofylaxe te overwegen na zorgvuldig onderzoek van de risicofactoren van de patiënt.
- Stoppen met necitumumab bij patiënten die een VTE of ATE krijgen dient te worden overwogen na een grondig onderzoek naar de voordelen/risico's voor de individuele patiënt.
- Beschrijving van de cardiorespiratoire aandoeningen waaronder incidentie in klinische onderzoeken.
- Informatie dat een verhoogd risico op cardiopulmonaal arrest of plotseling overlijden bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, congestief hartfalen

of aritmieën niet bekend is, vergeleken met patiënten zonder deze comorbide omstandigheden.

- o Instructie voor zorgverleners om de materialen te lezen in samenhang met de SPC.

Het pakket met educatief materiaal voor artsen dient ook te bevatten:

- o De Samenvatting van de Productkenmerken (SPC)
- o Patiëntenbijsluiters

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Portrazza 800 mg concentraat voor oplossing voor infusie
necitumumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon van 50 ml bevat 800 mg necitumumab (16 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraatdihydraat, citroenzuur watervrij, natriumchloride, glycine, mannitol, polysorbaat 80 en water voor injecties. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

800 mg/50 ml

1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de flacon in de doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1084/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk inbegrepen

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK –VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Portrazza 800 mg steriel concentraat
necitumumab
Voor IV-gebruik na verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

800 mg/50 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Portrazza 800 mg concentraat voor oplossing voor infusie necitumumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de gehele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Portrazza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Portrazza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Portrazza bevat het werkzame bestanddeel necitumumab, dat tot een groep stoffen behoort die monoklonale antilichamen worden genoemd.

Necitumumab herkent en bindt zich specifiek aan een eiwit op het oppervlak van bepaalde kankercellen. Dit eiwit wordt epidermale groeifactorreceptor (EGFR) genoemd. Andere eiwitten in het lichaam (groeifactoren genoemd) kunnen zich aan de EGFR hechten en de kankercellen stimuleren om te groeien en delen. Necitumumab verhindert dat andere eiwitten zich aan de EGFR binden en voorkomt daarmee dat de kankercel groeit en zich deelt.

Portrazza wordt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een bepaalde vorm van longkanker in een gevorderd stadium (niet-kleincellig longcarcinoom van het subtype plaveiselcelcarcinoom), van wie de kankercellen het EGFR-eiwit op het oppervlak hebben. De geneesmiddelen tegen kanker waarmee het wordt gecombineerd, zijn gemcitabine en cisplatine.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Overleg **direct** met uw arts of verpleegkundige als een van de volgende punten op u van toepassing is (of u weet het niet zeker) **tijdens of na behandeling** met Portrazza:

- **Bloedstolsels in de slagaderen of aderen**
Portrazza kan bloedstolsels in uw slagaderen of aderen veroorzaken. Symptomen daarvan zijn onder andere zwelling, pijn en gevoeligheid van de armen of benen, moeilijk ademen, pijn op de borst, of een abnormale hartslag en ongemak. Uw arts zal met u bespreken of preventieve maatregelen bij u nodig zijn. Zie ook rubriek 4 voor symptomen van bloedstolsels.
- **Aandoeningen van hart en ademhaling**
Aandoeningen van hart en ademhaling en niet verklaard overlijden werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Portrazza in combinatie met gemcitabine en cisplatine en bij patiënten die met gemcitabine en cisplatine alleen werden behandeld. De oorzaken van deze sterfgevallen en hun verband met de behandeling waren niet altijd bekend. Portrazza kan dit risico verhogen. Uw arts zal dit met u bespreken.
- **Reactie in verband met het infuus**
Reacties in verband met het infuus kunnen tijdens de behandeling met Portrazza optreden. Dit kunnen allergische reacties zijn. Uw arts zal met u bespreken of u preventieve maatregelen moet nemen of een voorbehandeling nodig heeft. Uw arts of verpleegkundige zal u tijdens het infuus controleren op bijwerkingen. Als u een ernstige reactie op het infuus heeft, kan uw arts een aanpassing van de dosis Portrazza aanbevelen, of uw behandeling met Portrazza stoppen. Zie rubriek 4 voor meer informatie over reacties in verband met het infuus die tijdens of na het infuus kunnen optreden.
- **Huidreacties**
Portrazza kan bijwerkingen aan de huid veroorzaken. Uw arts zal met u bespreken of u preventieve maatregelen moet nemen of een voorbehandeling nodig heeft. Als u een ernstige huidreactie heeft, kan uw arts een aanpassing van de dosis Portrazza aanbevelen, of uw behandeling met Portrazza stoppen. Zie rubriek 4 voor meer informatie over huidreacties.
- **Concentraties magnesium, calcium, kalium en fosfaat in het bloed**
Uw arts zal op gezette tijden gedurende uw behandeling de concentraties van verschillende stoffen in uw bloed controleren, zoals magnesium, calcium, kalium en fosfaat. Als deze concentraties te laag zijn, kan uw arts de benodigde supplementen voorschrijven.
- **Infecties**
Vertel het uw arts als u voor het begin van de behandeling tekenen van een infectie heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Portrazza mag niet worden gegeven aan patiënten onder de leeftijd van 18 jaar omdat er geen informatie is over hoe het middel in deze leeftijdsgroep werkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Portrazza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen en kruidenpreparaten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zorg dat u niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel krijgt en tot minstens 3 maanden na de laatste dosis Portrazza omdat dit geneesmiddel schade aan uw ongeboren kind kan veroorzaken. Overleg met uw arts over de beste vorm van anticonceptie voor u.

Geef uw baby geen borstvoeding tijdens behandeling met Portrazza en tot minstens 4 maanden na de laatste dosis van dit geneesmiddel, omdat dit middel de groei en ontwikkeling van uw baby kan schaden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u symptomen krijgt waardoor u niet goed kunt reageren of zich concentreren, bestuur dan geen voertuig of gebruik geen machines tot het effect verdwijnt.

Portrazza bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 76 mg natrium per dosis. Patiënten met een natriumarm dieet moeten hiermee rekening houden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts met ervaring in het gebruik van middelen tegen kanker zal toezicht houden op uw behandeling met Portrazza.

Premedicatie

Mogelijk krijgt u middelen om de kans op een reactie in verband met het infuus of een huidreactie te verminderen voordat u Portrazza krijgt.

Dosering en toediening

De aanbevolen dosering is Portrazza 800 mg op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken. Portrazza wordt in maximaal 6 cycli gegeven in combinatie met de geneesmiddelen gemcitabine en cisplatine en wordt daarna alleen gegeven. Het aantal infusies dat u ontvangt hangt af hoe en hoe lang u reageert op behandeling met Portrazza. Uw arts zal dit met u bespreken.

Dit geneesmiddel wordt intraveneus (in een ader) via een druppelinfuus toegediend. De infusie duurt ongeveer een uur.

Gedetailleerde instructies voor uw arts of verpleegkundige over de bereiding van een infuus met Portrazza staan aan het einde van deze bijsluiter (zie 'Instructies voor gebruik').

Aanpassingen van de dosis

Tijdens elke infusie wordt u door uw arts of verpleegkundige op bijwerkingen gecontroleerd. Als u tijdens de behandeling een reactie in verband met de infusie krijgt, zullen die infusie en alle toekomstige infusies langzamer worden toegediend. Het toedienen van een infusie mag niet langer duren dan 2 uur. Zie ook rubriek 2 onder "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken".

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De belangrijke bijwerkingen van Portrazza zijn huidreacties en bloedstolsels in de aderen.

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, moet u direct medische hulp inroepen:

Bloedstolsels in de aderen

Bij ongeveer 8 op de 100 patiënten kunnen er zich bloedstolsels in de aderen vormen. Bij ongeveer 4 op de 100 patiënten zijn deze bijwerkingen waarschijnlijk ernstig. Ze kunnen een bloedvat in het been afsluiten. Symptomen zijn onder andere zwelling, pijn en gevoeligheid van het been. Bloedstolsels kunnen ook een bloedvat in de long afsluiten. Symptomen zijn onder andere moeilijk ademen, pijn op de borst, of een abnormale hartslag en ongemak.

Huidreacties

Reacties aan de huid kunnen optreden bij 80 op de 100 patiënten die Portrazza gebruiken en zijn meestal licht tot matig. Bij ongeveer 5 op de 100 patiënten zijn deze huidreacties waarschijnlijk ernstig. Symptomen van ernstige huidreacties zijn onder andere acne-achtige huidaandoeningen en huiduitslag. De uitslag lijkt vaak op acne en bevindt zich vaak op het gezicht, bovenkant van de borst en rug, maar kan op elk deel van het lichaam optreden. De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen meestal na verloop van tijd na afloop van de behandeling met Portrazza.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- jeuk; droge huid; huidschilders; nagelaandoeningen (huidreacties)
- braken
- koorts of hoge temperatuur (pyrexie)
- gewichtsverlies
- zweertjes en wondjes in de mond (stomatitis)

Vaak (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn
- bloed ophoesten (haemoptysis)
- neusbloeding (epistaxis)
- vreemde smaken; metaalachtige smaak (dysgeusie)
- oogontsteking (conjunctivitis)
- bloedstolsels in de slagaderen
- urineweginfectie (blaas en/of nieren)
- pijn bij plassen (dysurie)
- moeilijk slikken (dysfagie)
- spiertrekkingen
- ontsteking van aderen in de benen (flebitis)
- allergische reacties
- pijn in uw mond en keel (orofaryngeale pijn)

Portrazza kan ook veranderingen veroorzaken in de uitslagen van bloedonderzoeken. Dat kunnen zijn lage concentraties magnesium, calcium, kalium of fosfaat in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het flaconetiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacon in de doos ter bescherming tegen licht.

Oplossing voor infuus: Na verdunning en bereiding moet het geneesmiddel direct worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en omstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, of maximaal 4 uur bij 9°C tot 25°C. Oplossing voor infusie niet invriezen of schudden. Dien de oplossing niet toe als u deeltjes of verkleuring opmerkt.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is necitumumab. Elke milliliter concentraat voor oplossing voor infusie bevat 16 ml necitumumab.
Elke flacon van 50 ml bevat 800 mg necitumumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraatdihydraat (E331), watervrij citroenzuur (E330), natriumchloride (zie rubriek 2 "Portrazza bevat natrium"), glycine (E640), mannitol (E421), polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties.

Hoe ziet Portrazza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Portrazza 800 mg concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere tot licht opaalachtige en kleurloze tot lichtgele vloeistof in een glazen flacon met een rubberen dop.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen van:

- 1 flacon met 50 ml

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Instructies voor gebruik
Portrazza 800 mg
concentraat voor oplossing voor infusie
necitumumab

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereid de oplossing voor infusie met aseptische techniek om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Inspecteer de inhoud van de flacons op deeltjes en verkleuring. Het concentraat voor oplossing voor infusie moet voor oplossing helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel zijn. Als u deeltjes of verkleuring vaststelt, moet de flacon worden afgevoerd.

Flacons bevatten 800 mg als oplossing van 16 mg/ml necitumumab; een flacon van 50 ml bevat de volledige dosis. Gebruik alleen 0,9 %-(9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie als oplosmiddel.

Toediening met voorgevulde containers voor intraveneuze infusie

Verwijder aseptisch 50 ml 0,9 %-(9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie uit de voorgevulde container van 250 ml en breng 50 ml necitumumab in de container over om het volume in de container terug te brengen naar 250 ml. Zwenk de container voorzichtig om de inhoud te mengen. Oplossing voor infusie NIET INVRIEZEN OF SCHUDDEN. NIET verdunnen met andere oplossingen en NIET gelijktijdig infunderen met andere elektrolyten of geneesmiddelen.

Toediening met lege containers voor intraveneuze infusie

Breng aseptisch 50 ml necitumumab in een lege intraveneuze container over en voeg 200 ml 0,9 %-(9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie aan de container toe om het totale volume op 250 ml te brengen. Zwenk de container voorzichtig om de inhoud te mengen. Oplossing voor infusie NIET INVRIEZEN OF SCHUDDEN. NIET verdunnen met andere oplossingen en NIET gelijktijdig infunderen met andere elektrolyten of geneesmiddelen.

Toedienen met een infusiepomp. Er moet een aparte infusielijn worden gebruikt en de lijn moet na de infusie met 0,9 %-(9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor injectie worden gespoeld.

Parenterale geneesmiddelen moeten voor toediening visueel op deeltjes worden geïnspecteerd. Als deeltjes worden vastgesteld, moet de oplossing voor infusie worden afgevoerd.

Omdat het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat moet een eventueel restant necitumumab in een flacon worden afgevoerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.