

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Portrazza 800 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 800 mg necitumumab.

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 16 mg necitumumab.

Konsentratet må fortynnes før bruk (se pkt. 6.6).

Necitumumab er et humant IgG1 monoklonalt antistoff produsert i murine (NS0) celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 50 ml hetteglass inneholder ca. 76 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul oppløsning med pH 6,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Portrazza, i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin, er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor)-uttrykkende, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med plateepitelhistologi, som tidligere ikke har mottatt kjemoterapi for denne tilstanden.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med necitumumab må administreres under veiledning av en lege som har erfaring med kjemoterapi mot kreft.

Nødvendige medisinske ressurser til behandling av alvorlige infusjonsreaksjoner skal være tilgjengelig under infusjon av necitumumab. Gjenopplivingsutstyr skal være tilgjengelig.

Dosering

Portrazza administreres sammen med gemcitabin- og cisplatin-basert kjemoterapi i opptil 6 behandlingssykluser etterfulgt av Portrazza alene, hos pasienter hvor sykdommen ikke har progrediert, inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Den anbefalte dosen av Portrazza er 800 mg (flat dose) administrert som en 60 minutters intravenøs infusjon på dag 1 og dag 8 i en 21-dagers syklus. Hvis redusert infusjonshastighet er indisert, bør infusjonsvarigheten ikke overstige 2 timer.

Pasienten skal overvåkes under infusjon for tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Premedisinering

Hos pasienter som tidligere har opplevd hypersensitivitet eller infusjonsrelaterte reaksjoner grad 1-2 med Portrazza, anbefales premedisinering med et kortikosteroid og et antipyretikum i tillegg til et antihistamin.

Premedisinering for mulige hudreaksjoner må vurderes før hver infusjon med necitumumab (se pkt. 4.4).

Dosejusteringer

Anbefalinger for håndtering av infusjonsrelaterte hudreaksjoner er gitt i tabell 1 og 2.

Hypersensitivitet/infusjonsrelaterte reaksjoner

Tabell 1 – Anbefalinger for håndtering av hypersensitivitet/infusjonsrelaterte reaksjoner

Toksisitetsgrad ^a	Anbefalinger for håndtering (alle hendelser)
Grad 1	<ul style="list-style-type: none">• Reduser infusjonshastigheten med 50 % for hele infusjonen.^b• Overvåk pasienten for forverring av tilstanden.• For påfølgende infusjoner, se avsnittet for premedisinering.
Grad 2	<ul style="list-style-type: none">• Stopp infusjonen. Når reaksjonen er gått tilbake til grad ≤ 1 kan infusjonen gjenopptas med 50 % redusert infusjonshastighet.^b• Overvåk pasienten for forverring av tilstanden.• For påfølgende infusjoner, se avsnittet for premedisinering.
Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Behandlingen med necitumumab seponeres umiddelbart og permanent.

^a Grad iht. NCI-CTCAE, versjon 3.0

^b Når infusjonshastigheten er redusert for en grad 1 eller 2 hypersensitivitet/infusjonsrelatert reaksjon, anbefales det at den lavere infusjonshastigheten benyttes for alle påfølgende infusjoner. Infusjonsvarigheten bør ikke overstige 2 timer.

Tabell 2 – Anbefalinger for håndtering av hudreaksjoner

Toksisitetsgrad ^a	Anbefalinger for håndtering (alle hendelser)
Grad 1 og 2	<ul style="list-style-type: none">Ingen dosejustering er nødvendig.
Grad 3	<ul style="list-style-type: none">Midlertidig opphold, i maksimalt 6 uker etter dag 1 av den siste behandlingssyklusen, inntil symptomene har gått tilbake til grad ≤ 2. Seponer behandlingen permanent hvis symptomene ikke går tilbake til grad ≤ 2 etter tilbakeholdelse av behandling i 2 etterfølgende sykluser (6 uker)Etter bedring til grad ≤ 2, gjenoppta behandling med en redusert dose på 400 mg. Hvis symptomene forverres ved 400 mg, seponer permanent.Dersom symptomene ikke forverres med 400 mg i minst én behandlingssyklus, kan dosen økes til 600 mg. Hvis symptomene forverres ved 600 mg, hold tilbake behandling midlertidig i maksimalt 6 uker etter dag 1 av den siste behandlingssyklusen, inntil symptomene går tilbake til grad ≤ 2. Etter en forbedring til grad ≤ 2, gjenoppta behandling med en redusert dose på 400 mg.Dersom symptomene ikke forverres med 600 mg for enda en behandlingssyklus (dvs. 2 sykluser med 600 mg), kan dosen økes ytterligere til 800 mg.Seponer behandlingen permanent hvis pasienten opplever grad 3 hudindurasjon/fibrose.
Grad 4	<ul style="list-style-type: none">Behandlingen med necitumumab seponeres umiddelbart og permanent.

^a Grad iht. NCI-CTCAE, versjon 3.0

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke necitumumab i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen ikke-småcellet lungekreft.

Eldre

Ingen andre dosereduksjoner enn de som er anbefalt for alle pasienter er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen data vedrørende administrering av necitumumab hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosereduksjon anbefales.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data vedrørende administrering av necitumumab hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Ingen dosereduksjon anbefales.

Administrasjonsmåte

Portrazza er kun til intravenøs bruk. Det administreres som en intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter via en infusjonspumpe. Portrazza skal ikke administreres som en intravenøs bolus eller «push». Dersom det tidligere har forekommet hypersensitivitet eller infusjonsrelatert reaksjon, skal anbefalinger for håndtering av hypersensitivitet/infusjonsrelaterte reaksjoner følges, som vist i tabell 1.

Som fortynningsmiddel brukes kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Infusjoner med Portrazza skal ikke administreres eller blandes med glukoseoppløsninger. For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter med alvorlig eller livstruende overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tromboemboliske hendelser

Venøse tromboemboliske hendelser (VTE) og arterielle tromboemboliske hendelser (ATE), inkludert fatale hendelser, ble observert med necitumumab i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin (se også pkt. 4.8).

Administrasjon av necitumumab hos pasienter med tidligere tromboemboliske hendelser (slik som lungeemboli, dyp venetrombose, hjerteinfarkt, hjerneslag) eller med eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hendelser (f.eks. høy alder, pasienter immobilisert over lang tid, alvorlig hypovolemiske pasienter, pasienter med ervervede eller arvelige trombofililidelser) i anamnesen bør vurderes nøye. Relativ risiko for VTA og ATE var omtrent 3 ganger høyere for pasienter med VTE eller ATE i anamnesen.

Necitumumab bør ikke administreres til pasienter med multiple risikofaktorer for tromboemboliske hendelser dersom fordelene ikke oppveier risikoene for pasienten.

Tromboseprofylakse bør overveies etter nøye vurdering av pasientens risikofaktorer (inkludert økt risiko for alvorlig blødning hos pasienter med tumorkavitasjon eller hvor tumor involverer større sentrale blodkar).

Pasienter og leger skal være oppmerksomme på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasientene skal instrueres i å kontakte lege dersom de utvikler symptomer som kortpustethet, brystmerter eller hevelse i en arm eller et ben.

Seponering av necitumumab hos pasienter som opplever VTE eller ATE bør vurderes etter en grundig nytte-risikovurdering for den enkelte pasient.

I en klinisk studie på avansert NSCLC med ikke-plateepitelhistologi, opplevde pasienter i necitumumab pluss pemetreksed og cisplatin-armen, en økt forekomst av alvorlige tromboemboliske hendelser (inkludert fatale hendelser) sammenlignet med pemetreksed og cisplatin-armen (se også pkt. 4.8). Tillegg av necitumumab ga ikke bedre effekt enn pemetreksed og cisplatin alene ved avansert NSCLC med ikke-plateepitelhistologi.

Kardiorespiratoriske sykdommer

En økt forekomst av kardiorespiratorisk stans eller plutselig død ble observert med necitumumab. Kardiorespiratorisk stans eller plutselig død ble rapportert hos 2,8 % (15/538) av pasientene som ble behandlet med necitumumab i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin, sammenlignet med 0,6 % (3/541) av pasientene som ble behandlet med kjemoterapi alene. Tolv (12) av de 15 pasientene døde innen 30 dager etter siste dose av necitumumab og hadde komorbide forhold som omfattet arteriell koronarsykdom (n = 3), hypomagnesemi (n = 4), kronisk obstruktiv lungesykdom (n = 7) og hypertensjon (n = 5). Elleve (11) av de 12 pasientene hadde ubevitnet død. Pasienter med bekreftet arteriell koronarsykdom, hjerteinfarkt de siste 6 måneder, ukontrollert hypertensjon og ukontrollert kongestiv hjertesvikt ble ikke inkludert i den pivotale studien. Inkrementell risiko for hjerte-/lungestans eller plutselig død hos pasienter med arteriell koronarsykdom i anamnesen, kongestiv hjertesvikt eller arytmier sammenlignet med de uten disse komorbide forholdene, er ikke kjent.

Hypersensitivitet/infusjonsrelaterte reaksjoner

Hypersensitivitet/infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) ble rapportert med necitumumab. Hendelsene oppsto vanligvis etter den første eller den andre administrasjonen av necitumumab. Overvåk pasientene under og etter infusjonen for tegn på hypersensitivitet og infusjonsrelaterte reaksjoner, med gjenopplivingsutstyr og egnede medisinske ressurser lett tilgjengelig. Hos pasienter som tidligere har

opplevd grad 1 eller 2 hypersensitivitet eller infusjonsrelatert reaksjon med Portrazza, anbefales premedisinering med et kortikosteroid og et antipyretikum i tillegg til et antihistamin. For håndtering og dosejustering, se pkt. 4.2.

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner ble rapportert med necitumumab (se pkt. 4.8). Hendelsene oppsto hovedsakelig i løpet av den første behandlingssyklusen. For håndtering og dosejustering, se pkt. 4.2.

Forebyggende hudbehandling (tilpasset klinisk situasjon) med blant annet fuktighetskrem, solkrem, topisk steroidkrem (1 % hydrokortison) og et peroralt antibiotikum (f.eks. doksisyklin) kan være nyttig for håndtering av dermatologiske reaksjoner. Pasienter anbefales å bruke fuktighetskrem, solkrem og topisk steroidkrem på ansikt, hender, føtter, hals, rygg og bryst.

Elektrolyttforstyrrelser

Progressivt synkende magnesiumnivå i serum forekommer hyppig (81,3 %) og kan føre til alvorlig hypomagnesemi (18,7 %) (se også pkt. 4.8). Hypomagnesemi kan komme tilbake i samme eller i forverret grad etter en forsinket dose. Pasienter bør overvåkes nøye for serumelektrolytter, inkludert magnesium, kalium og kalsium i serum, før hver administrasjon med necitumumab og etter fullført behandling med necitumumab, inntil de ligger innenfor normale grenseverdier. Raskt elektrolyttpåfyll er anbefalt ved behov.

Infeksjoner

I en fase 2-studie ble necitumumab i kombinasjon med paklitaxel og karboplatin undersøkt som førstelinjebehandling, versus paklitaxel og karboplatin alene, hos pasienter med stadie IV metastatisk NSCLC med plateepitelhistologi. En økning i antall tilfeller av infeksjoner ble sett tidlig etter oppstart, med etterfølgende infeksjonskomplikasjoner som pneumoni og/eller sepsis. En lignende observasjon ble gjort i en klinisk studie der necitumumab i kombinasjon med pemetreksed og cisplatin ble undersøkt som førstelinjebehandling, versus pemetreksed og cisplatin alene, hos pasienter med avansert NSCLC med ikke-plateepitelhistologi.

Spesiell oppmerksomhet skal rettes mot pasienter med kliniske tegn på samtidige infeksjoner, inkludert tidlige tegn på aktiv infeksjon. Behandling av infeksjon skal startes i henhold til lokale standarder.

Eldre

Det ble ikke vist forskjeller mellom behandlingsarmene hos pasienter over 70 år. Kardiovaskulær komorbiditet, allmenntilstand og den sannsynlige tolerabilitet for kjemoterapi i kombinasjon med necitumumab, bør derfor vurderes grundig før oppstart av behandling hos pasienter over 70 år.

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Basert på virkningsmekanismen og dyremodeller der EGFR-uttrykk er blokkert, kan necitumumab forårsake skade på fosteret eller utviklingsdefekter under graviditet. Fertile kvinner skal anbefales å unngå å bli gravide ved bruk av necitumumab. Effektiv prevensjon skal brukes under behandling med necitumumab og opptil 3 måneder etter siste administrasjon av necitumumab. Prevensjon eller avholdenhet er anbefalt (se pkt. 4.6).

Kontrollert natriumdiett

Dette legemidlet inneholder 76 mg natrium per dose. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen legemiddelinteraksjoner ble observert mellom Portrazza og gemcitabin/cisplatin. Farmakokinetikken til gemcitabin/cisplatin ble ikke påvirket ved samtidig administrasjon med necitumumab, og farmakokinetikken til necitumumab ble ikke påvirket ved samtidig administrasjon med gemcitabin/cisplatin.

Ingen andre interaksjonsstudier med necitumumab er utført hos mennesker.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide når de bruker necitumab, og skal informeres om den potensielle faren for graviditeten og fosteret. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med necitumumab og opptil 3 måneder etter siste administrasjon av necitumumab. Prevensjon eller avholdenhet er anbefalt.

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av necitumumab hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med necitumumab. Basert på dyremodeller er epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) involvert i den prenatale utviklingen og kan være essensiell for normal organogenese, proliferasjon og differensiering under fosterutviklingen. Portrazza skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, hvis ikke den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om necitumumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse i melk samt oral absorpsjon forventes å være lav. Amming bør avbrytes under behandling med Portrazza og i minst 4 måneder etter den siste dosen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av necitumumab på fertilitet hos mennesker. Det er ikke utført dyrestudier for direkte vurdering av fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Portrazza har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasientene opplever behandlingsrelaterte symptomer som påvirker deres evne til å konsentrere seg og reagere, anbefales det at de ikke kjører bil eller bruker maskiner inntil effekten avtar.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste alvorlige bivirkningene (grad ≥ 3) observert hos pasienter behandlet med necitumumab er hudreaksjoner (6,3 %) og venøse tromboemboliske hendelser (4,3 %).

De vanligst observerte bivirkningene var hudreaksjoner, venøse tromboemboliske hendelser og unormale laboratoriefunn (hypomagnesemi og albuminkorrigert hypokalsemi)

Bivirkninger listet i tabellform

Bivirkninger som ble rapportert hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft med plateepitelhistologi er listet opp nedenfor etter MedDRA organklasser, frekvens og alvorlighetsgrad. Følgende terminologi er brukt til klassifisering av frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabellen nedenfor viser frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger basert på resultater fra SQUIRE, en global multisenter, to-armet, randomisert fase 3-studie hos voksne pasienter med NSCLC med plateepitelhistologi, randomisert til behandling med necitumumab i kombinasjon med gemcitabin/cisplatin eller gemcitabin/cisplatin.

Tabell 3. Bivirkninger rapportert hos $\geq 1\%$ av pasientene behandlet med necitumumab i SQUIRE

Organklasser	Frekvens	Bivirkning ^a	Portrazza + GC ^b (n=538)		GC (n=541)	
			Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjon	4,1	0,2	1,7	0,2
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine	8,6	0	5,7	0,4
	Vanlige	Dysgeusi	5,9	0,2	3,3	0
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt	5,6	0	2,2	0
Karsykdommer	Vanlige	Venøse tromboemboliske hendelser	8,2	4,3	5,4	2,6
	Vanlige	Arterielle tromboemboliske hendelser	4,3	3,0	3,9	2,0
	Vanlige	Flebitt	1,7	0	0,4	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hemoptyse	8,2	0,9	5,0	0,9
	Vanlige	Epitaksis	7,1	0	3,1	0,2
	Vanlige	Orofaryngal smerte	1,1	0	0,7	0
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast	28,8	2,8	25,0	0,9
	Svært vanlige	Stomatitt	10,4	1,1	6,3	0,6
	Vanlige	Dysfagi	2,2	0,6	2,2	0,2
	Vanlige	Sår dannelse i munnen	1,5	0	0,4	0
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hudreaksjoner	77,9	6,3	11,8	0,6
	Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner/infusjonsrelaterte reaksjoner	1,5	0,4	2,0	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelspasmer	1,7	0	0,6	0
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Dysuri	2,4	0	0,9	0

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi	12,3	1,1	11,1	0,4
Undersøkelser	Svært vanlige	Hypomagnesemi ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Svært vanlige	Albuminkorrigert hypokalsemi ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Svært vanlige	Hypofosfatemi ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Svært vanlige	Hypokalemi ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Svært vanlige	Vekttap	12,1	0,6	6,3	0,6

Forkortelser: GC = gemcitabin og cisplatin alene; Portrazza+GC = necitumumab pluss gemcitabin og cisplatin, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

- a Foretrukne MedDRA-termer (versjon 16).
- b Tabellen viser frekvensen av alvorlige bivirkninger under kjemoterapifasen med studiebehandlingen hvor Portrazza+GC var direkte sammenlignet med GC.
- c Basert på laboratorieundersøkelser. Inkluderer kun pasienter med baselinemåling og minst én senere måling.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tromboemboliske hendelser

Venøse tromboemboliske hendelser ble rapportert hos ca. 8 % av pasientene, hovedsakelig som lungeemboli og dyp venetrombose. Alvorlige venøse tromboemboliske hendelser ble rapportert hos ca. 4 % av pasientene. Forekomsten av fatale venøse tromboemboliske hendelser var omtrent den samme i behandlingsarmene (0,2 %). Arterielle tromboemboliske hendelser ble rapportert hos ca. 4 % av pasientene, hovedsakelig som hjerneslag og hjerteinfarkt. Alvorlige arterielle tromboemboliske hendelser ble rapportert hos 3 % av pasientene. Forekomsten av fatale ATE var 0,6 % i Portrazza-armen versus 0,2 % i kontrollarmen (se også pkt. 4.4).

I en klinisk studie med avansert NSCLC med ikke-plateepitelhistologi ble venøse tromboemboliske hendelser (VTE) rapportert hos ca. 11 % av pasientene behandlet med necitumumab i kombinasjon med pemetreksed og cisplatin (versus 8 % i armen med pemetreksed og cisplatin alene). Dette var hovedsakelig lungeemboli og dyp venetrombose. Alvorlige VTE ble rapportert hos ca. 6 % av pasientene behandlet med necitumumab i kombinasjon med pemetreksed og cisplatin (versus 4 % i armen med pemetreksed og cisplatin alene).

Arterielle tromboemboliske hendelser (ATE) ble rapportert hos ca. 4 % av pasientene behandlet med necitumumab i kombinasjon med pemetreksed og cisplatin (versus 6 % i armen med pemetreksed og cisplatin alene), og hovedsakelig som hjerneslag og hjerteinfarkt. Alvorlige ATE ble rapportert hos ca. 3 % av pasientene behandlet med necitumumab i kombinasjon med pemetreksed og cisplatin (versus 4 % i armen med pemetreksed og cisplatin alene).

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner ble rapportert hos ca. 78 % av pasientene, hovedsakelig som akneiformt utslett, akneiform dermatitt, tørr hud, kløe, hudfissurer, paronyki og palmar-plantar erytrodysestesi (hånd/fotsyndrom). Alvorlige hudreaksjoner ble rapportert hos ca. 6 % av pasientene, mens 1,7 % av pasientene seponerte behandlingen på grunn av hudreaksjoner. De fleste hudreaksjonene oppsto i løpet av den første behandlingssyklusen og gikk over innen 17 uker etter at de oppsto (se også pkt. 4.4).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert hos 1,5 % av pasientene, hovedsakelig som frysninger, feber eller pustevansker. Alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger ble rapportert hos 0,4 % av pasientene. De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto etter første eller andre administrasjon av necitumumab.

Toksisitet hos eldre eller pasienter med ECOG PS2

Klinisk relevant toksisitet med hensyn til eldre og pasienter med ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus skår 2 (ECOG PS2) var omtrent den samme som for samlet populasjon hos pasienter som fikk necitumumab pluss gemcitabin og cisplatin kjemoterapi.

Trikomegali av øyenvipper

Enkeltstående tilfeller av grad 1 trikomegali er rapportert hos pasienter behandlet med necitumumab.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering med necitumumab i kliniske studier. Den høyeste dosen necitumumab som er klinisk undersøkt i en human doseeskaleringsstudie (fase 1), er 1000 mg én gang per uke eller én gang annenhver uke. De observerte bivirkningene var hodepine, oppkast og kvalme og var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen til den anbefalte dosen. Det er ingen kjent antidot ved overdosering av necitumumab.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C22

Virkningsmekanisme

Necitumumab er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistoff som binder seg med høy affinitet til human epidermal vekstfaktorreseptor 1 (EGFR) og blokkerer bindingssetet for liganden. Den blokkerer dermed aktiviteten til alle kjente ligander og hemmer relevante biologiske konsekvenser *in vitro*. Aktivisering av EGFR er blitt forbundet med malign utvikling, indusering av angiogenesen og hemming av apoptose eller celledød. I tillegg induserer necitumumab EGFR-internalisering og degradering *in vitro*. *In vivo* studier med cellelinjederiverte xenograftmodeller av kreft hos mennesker, som inkluderte ikke-småcellet lungekarsinom, viser at necitumumab har antitumoraktivitet både som monoterapi og i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin.

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner, kan immunogenitet oppstå.

Totalt var det en lav forekomst av både behandlingsavhengige antistoffer mot legemidlet og nøytraliserende antistoffer hos pasienter behandlet med necitumumab. Det var ingen korrelasjon med sikkerhetsrelaterte utfall hos disse pasientene. Det var ingen sammenheng mellom immunogenitet og IRR eller behandlingsrelaterte bivirkninger.

Klinisk effekt

SQUIRE, en global, to-armet, randomisert multisenterstudie med Portrazza, ble utført blant 1093 pasienter med stadie IV (American Joint Committee on Cancer Version 7) NSCLC med

plateepitelhistologi, inkludert pasienter med ECOG PS2, som ikke tidligere hadde mottatt kreftbehandling ved metastatisk sykdom. Pasientene ble randomisert til å motta førstelinjebehandling med Portrazza 800 mg pluss gemcitabin 1250 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² kjemoterapi (Portrazza+GC-arm), eller gemcitabin-cisplatin kjemoterapi alene (GC-arm). Portrazza og gemcitabin ble administrert på dag 1 og dag 8 i en 21-dagers behandlingssyklus, og cisplatin ble administrert på dag 1 i en 21-dagers behandlingssyklus. Det var ikke obligatorisk premedisinering for Portrazza i studien. Forebyggende behandling mot hudreaksjoner var ikke tillatt før i begynnelsen av den andre behandlingssyklusen. Pasienter mottok maksimalt 6 behandlingssykluser med kjemoterapi i hver arm. Pasienter i Portrazza+GC-armen uten progresjon, fortsatte å få Portrazza alene inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller tilbaketrekking av samtykke. Det primære effektmålet var total overlevelse (OS) og støttende effektmål var progresjonsfri overlevelse (PFS). Pasientene ble radiologisk undersøkt for sykdomsstatus hver 6. uke inntil progressiv sykdom (PD) ble påvist ved radiologisk undersøkelse.

Demografi og baseline karakteristika var balansert mellom armene. Median alder var 62 (32-86), 83 % av pasientene var menn, 83,5 % var kaukasiske og 91 % var røykere. ECOG PS var 0 for 31,5 %, 1 for 59,7 % og 2 for 9 % av pasientene. Mer enn 50 % hadde metastatisk sykdom på flere enn to steder. I Portrazza+GC-armen fortsatte 51 % av pasientene med Portrazza alene etter å ha fullført kjemoterapi. Bruken av systemisk behandling etter studien var sammenlignbar for de to armene (47,3 % i Portrazza+GC-armen og 44,7 % i GC-armen).

Effektresultater er vist i tabell 4.

Tabell 4. Oppsummering av effektdata (ITT-populasjon)

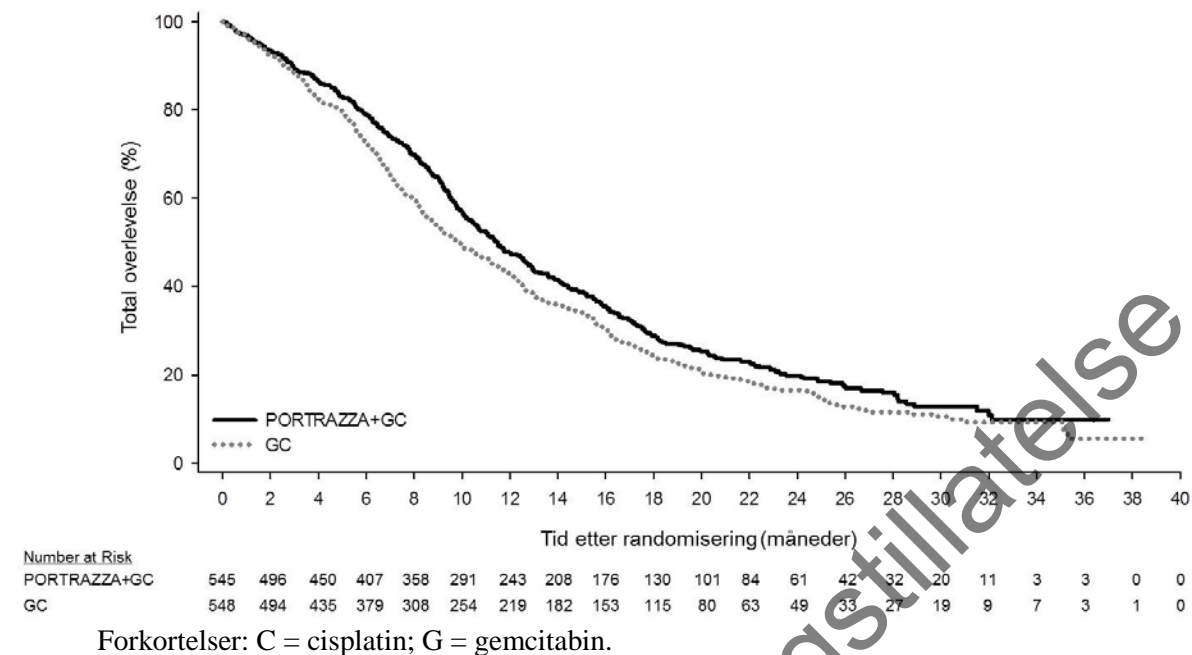
	Portrazza+GC-arm n=545	GC-arm n=548
Total overlevelse		
Antall hendelser (n)	418	442
Median – måneder (95 % KI ^a)	41,5 (10,4, 12,6)	9,9 (8,9, 11,1)
Hazard ratio (95 % KI) ^{b, c}	0,84 (0,74, 0,96)	
Tosidig log-rank p-verdi ^c	0,012	
1-års total overlevelsesrate (%)	47,7	42,8
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (n)	431	417
Median – måneder (95 % KI)	5,7 (5,6, 6,0)	5,5 (4,8, 5,6)
Hazard ratio (95 % KI) ^{b, c}	0,85 (0,74, 0,98)	
Tosidig log-rank p-verdi ^c	0,020	

a Forkortelser: KI = konfidensintervall

b Hazard ratio uttrykkes som behandling/kontroll og er estimert fra Cox-modell

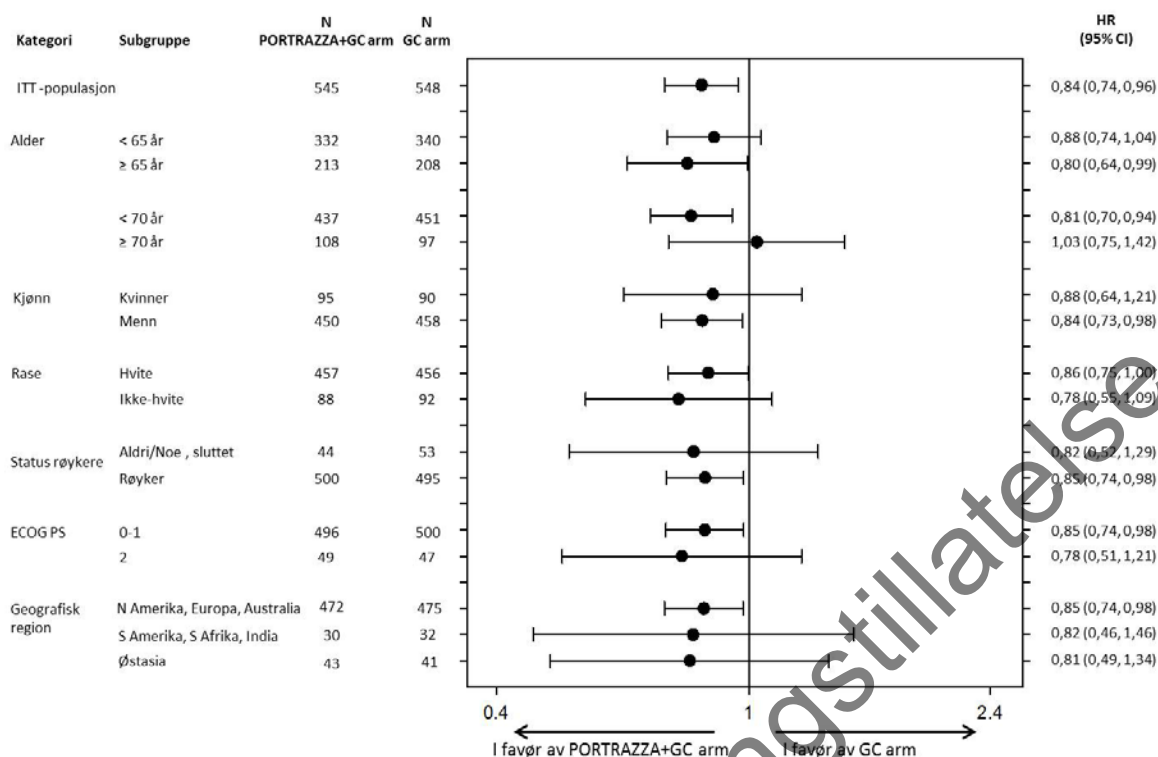
c Stratifisert ved randomiseringsstrata (ECOG PS [0-1 versus 2] og geografisk område [Nord-Amerika, Europa og Australia versus Sør-Amerika, Sør-Afrika og India versus Øst-Asia])

Figur 1. Kaplan Meier-kurver for total overlevelse (ITT-populasjon)



En forbedring ble observert i subgruppene for OS og PFS. Dette omfattet de pre-spesifiserte faktorene for stratifisering [ECOG PS skår (0-1 vs. 2) og geografisk region (Nord-Amerika, Europa og Australia vs. Sør-Amerika, Sør-Afrika og India vs. Øst-Asia)]; for pasienter ≥ 70 var hazard ratio for total overlevelse 1,03 (0,75, 1,42) (se figur 2).

Figur 2. Forest plot for subgruppeanalyse av total overlevelse (ITT-populasjon)



Forkortelser: C = cisplatin; G = gemcitabin; ITT = intent-to-treat.

En planlagt eksplorativ analyse ble utført etter den primære analysen for å bestemme klinisk effekt i henhold til graden av tumorens EGFR proteinuttrykk. I ITT-populasjonen var det mulig å gjøre en EGFR proteinekspressjonsanalyse blant 982 pasienter (89,8 %) ved hjelp av immunhistokjemi (IHC), utført med av Dako PharmDx kit. En tumor ble ansett å positivt uttrykke EGFR-protein om minst én farget celle kunne identifiseres. Majoriteten av pasientene (95,2 % av de evaluerbare pasientene; n = 935) hadde EGFR-protein positive tumorprøver. Hos 4,8 % (n = 47) kunne ikke EGFR-proteinuttrykk identifiseres. Det var ingen relevante forskjeller i distribusjonen av demografi, sykdomskarakteristika eller bruk av systemisk behandling etter studien mellom den EGFR-protein positive subgruppen og ITT-populasjonen.

Hos EGFR-protein positive pasienter (pasientpopulasjon ifølge indikasjonen) var total overlevelse statistisk signifikant forbedret i Portazza+GC-armen sammenlignet med GC-armen, med en estimert risikoreduksjon for død på 21 % (hazard ratio [HR] = 0,79 [0,69, 0,92]; p = 0,002) og en median OS på 11,7 måneder i Portrazza+GC-armen og 10,0 måneder i GC-armen. En statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse ble også observert (HR = 0,84 [0,72, 0,97]; p = 0,018) med en median PFS på 5,7 måneder i Portrazza+GC-armen og 5,5 måneder i GC-armen.

For pasienter der EGFR-proteinuttrykk kunne påvises, observerte man ingen trend for økt effekt med økende grad av EGFR-uttrykk.

Hos pasienter der EGFR proteinuttrykk ikke kunne påvises, ble det ikke observert forbedring i total overlevelse (hazard ratio [HR] = 1,52 [0,74, 3,12]) eller progresjonsfri overlevelse (hazard ratio [HR] = 1,33 [0,65, 2,70])

I en fase 2-studie ble necitumumab i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin undersøkt som førstelinjehandling, versus paklitaksel og karboplatin alene (106 mot 55 pasienter, 2:1 randomisering), hos pasienter med stadie IV metastatisk NSCLC med plateepitelhistologi. En økning i antall dødsfall, inkludert død som følge av infeksjon, ble sett i necitumumab pluss paklitaksel/karboplatin-armen i løpet av de første 4 månedene (se også pkt. 4.4), med en trend mot forbedret overlevelse etter 4 måneder. Hazard ratio [HR] for totaloverlevelse var 0,83 [0,55, 1,52].

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Portrazza i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ikke-småcellet lungekreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter doseregimet med 800 mg necitumumab på dag 1 og dag 8 i en 21-dagers syklus var det geometriske gjennomsnittet av necitumumab i serum C_{min} 98,5 mikrogram/ml (variasjonskoeffisient 80 %) hos pasienter med NSCLC med plateepitelhistologi etter fem behandlingssykluser med gemcitabin og cisplatin.

Absorpsjon

Portrazza administreres som en intravenøs infusjon. Det er ikke utført studier med andre administrasjonsmåter.

Distribusjon

Distribusjon av Portrazza følger en bifasisk reduksjon. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser (PopPK), var gjennomsnittlig distribusjonsvolum for necitumumab ved steady state (V_{ss}) 6,97 l (CV 31 %).

Eliminasjon

Necitumumab viser en konsentrasjonsavhengig clearance. Gjennomsnittlig total systemisk clearance (CL_{tot}) ved steady state etter 800 mg på dag 1 og dag 8 av en 21-dagers syklus var 0,014 l/time (CV 39 %). Dette tilsvarer en halveringstid på ca. 14 dager. Beregnet tid for å nå steady state var ca. 70 dager.

Spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetiske analyser antydte at alder, kjønn og rase ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til necitumumab, mens clearance og distribusjonsvolum hadde en mindre enn proporsjonal positiv korrelasjon med kroppsvekt. Selv om modelleringsresultater antyder at fordelingen av necitumumab statistisk var avhengig av kroppsvekt, indikerte simuleringer at vektbasert dosering ikke i signifikant grad ville redusere farmakokinetisk variabilitet. Ingen dosejustering er nødvendig for disse subpopulasjonene.

Eldre

Basert på resultatene fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde ikke alder noen effekt på eksponeringen for necitumumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å evaluere effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til necitumumab. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde nyrefunksjonen, vurdert ved kreatininclearance [CrCl], ingen betydning for farmakokinetikken til necitumumab.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til necitumumab. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde leverstatusen (vurdert med alaninaminotransferase, aspartattransaminase og total bilirubin) ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til necitumumab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Doseavhengig reversibel hudtoksisitet ble observert i 26-ukerstudien med aper. Effektene på hud var i samsvar med de kjente klasse-effektene for EGFR-hemmere.

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å teste om necitumumab er potensielt karsinogent eller potensielt kan redusere fertiliteten. Risikoen for nedsatt fertilitet er ikke kjent. Det ble imidlertid ikke observert bivirkninger på kjønnsorganer hos hann- og hunnaper behandlet med necitumumab i 26 uker.

Humant IgG1 passerer placenta og necitumumab kan derfor potensielt overføres fra mor til fosteret. Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å vurdere effekten av necitumumab på reproduksjon og fosterutvikling. Basert på virkningsmekanismen og dyremodeller der EGFR-uttrykk er blokkert, kan necitumumab imidlertid forårsake fosterskade eller utviklingsdefekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitratdihydrat (E331)
Sitronsyre, vannfri (E330)
Natriumklorid
Glysin (E640)
Mannitol (E421)
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Portrazza-infusjoner skal ikke administreres eller blandes med glukoseoppløsninger. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Etter fortynning

Ved tilberedning som anvist, inneholder infusjonsvæsker av Portrazza ingen antimikrobielle konserveringsmidler.

Det anbefales at oppløsning som er klargjort for dosering brukes umiddelbart, for å minimere risiko for antimikrobiell kontaminasjon. Hvis den ikke brukes umiddelbart, skal den doseringsklare necitumumab-oppløsningen ikke oppbevares i mer enn 24 timer ved 2-8 °C eller i opptil 4 timer ved 9-25 °C. Skal oppbevares beskyttet mot lys. Kortvarig eksponering for lys fra omgivelsene er akseptabelt under klargjøring og under administrasjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med gummipropp av klorbutyl, aluminiumsforsegling og polypropylenhette.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjør infusjonsvæsken ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Hvert hetteglass er beregnet til engangsbruk. Undersøk innholdet i hetteglasset for partikler og misfarging. Konsentratet til infusjonsvæsken skal være klar til svakt opaliserende og fargeløst til svakt gult før fortynning. Hetteglasset kasseres hvis partikler eller misfarging observeres.

Hetteglassene inneholder 800 mg som en 16 mg/ml oppløsning av necitumumab. Ett 50 ml hetteglass inneholder hele dosen. Som fortynningsmiddel brukes kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ved bruk av ferdigfylt beholder til intravenøs infusjon:

Ta aseptisk ut 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning fra den ferdigfylte 250 ml beholderen og overfør 50 ml necitumumab til beholderen, slik at volumet i beholderen igjen blir 250 ml. Vend beholderen forsiktig for å blande. IKKE FRYS ELLER RIST infusjonsvæsken. IKKE fortynn med andre oppløsninger, eller gi infusjonen samtidig med andre elektrolytter eller legemidler.

Ved bruk av tom beholder til intravenøs infusjon:

Overfør aseptisk 50 ml necitumumab til en tom beholder for intravenøs infusjon og tilsett 200 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til beholderen for å gi et totalvolum i beholderen på 250 ml. Vend beholderen forsiktig for å blande. IKKE FRYS ELLER RIST infusjonsvæsken. IKKE fortynn med andre oppløsninger, eller gi infusjonen samtidig med andre elektrolytter eller legemidler.

Administreres via infusjonspumpe. En separat infusjonsslange må benyttes og slangen skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved slutten av infusjonen.

Legemidler til parenteral bruk skal undersøkes visuelt for partikler før administrasjon. Destruer infusjonsløsningen hvis partikler observeres.

Ubrukt necitumumab som er igjen i hetteglasset destrueres, da legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1084/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. **TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. **ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av Portrazza (necitumumab) skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal legemiddelmyndighet i hvert av medlemslandene om innholdet og formatet på opplæringsmateriale; herunder kommunikasjonsverktøy, distribusjonsformer og andre sider av programmet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Portrazza (necitumumab) er markedsført, er alle leger (dvs. onkologer) informert om de viktigste forholdene knyttet til sikker bruk av necitumumab. Materialet skal omhandle risiko mht. arterielle / venøse tromboemboliske hendelser og kardiorespiratoriske lidelser.

Hovedelementer i opplæringsmaterialet for leger:

- Viktigheten av å vurdere risiko før start av behandling med necitumumab.
- Beskrivelse av tromboemboliske hendelser, inkludert forekomst i kliniske studier.
- Råd til pasienter og leger om å være oppmerksomme på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasientene skal instrueres om at medisinsk hjelp skal søkes dersom de utvikler symptomer på tromboembolisme som kortpustethet, brystmerter, hevelse i en arm eller et ben.
- Nødvendigheten av nøye vurdering av bruken av necitumumab hos pasienter med tromboemboliske hendelser i anamnesen eller eksisterende risiko for tromboemboliske hendelser.
- Informasjon om relativ risiko for VTE eller ATE hos pasienter med VTE eller ATE i anamnesen.
- Råd om at necitumumab ikke bør administreres til pasienter med multiple risikofaktorer for tromboemboliske hendelser dersom fordelene ikke oppveier risikoen for pasienten.
- Nødvendigheten av å vurdere tromboseprofylakse etter nøye vurdering av en pasients risikofaktorer.
- Seponering av necitumumab hos pasienter som opplever VTE eller ATE bør vurderes individuelt etter grundig nytte-/risikovurdering av pasienten.
- Beskrivelse av kardiorespiratoriske lidelser og deres forekomst i kliniske studier.
- Informasjon om at inkrementell risiko for hjerte-/lungestans eller plutselig død hos pasienter med arteriell koronarsykdom i anamnesen, kongestiv hjertesvikt eller arytmier, sammenlignet med pasienter uten disse komorbide forholdene, ikke er kjent.
- Instruksjon til helsepersonell om å lese opplæringsmaterialet sammen med preparatomtalen.

Opplæringsmaterialet for leger skal også inneholde:

- Preparatomtale (SmPC)
- Pakningsvedlegg

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Portrazza 800 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
necitumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et 50 ml hetteglass inneholder 800 mg necitumumab (16 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitratdihydrat, sitronsyre, vannfri, natriumklorid, glysin, mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

800 mg/50 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1084/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Portrazza 800 mg sterilt konsentrat
necitumumab
Til i.v. bruk etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

800 mg/50 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Portrazza 800 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning necitumumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Portrazza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Portrazza
3. Hvordan du blir gitt Portrazza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Portrazza oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Portrazza er og hva det brukes mot

Portrazza inneholder virkestoffet necitumumab, som tilhører en gruppe stoffer som kalles monoklonale antistoffer.

Necitumumab gjenkjenner og binder seg spesifikt til et protein på overflaten til noen kreftceller. Proteinene kalles epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Andre proteiner i kroppen (vekstfaktorer) kan binde seg til EGFR, og stimulere kreftcellene til å vokse og dele seg. Necitumumab hindrer at andre proteiner binder seg til EGFR, og hindrer dermed at kreftcellene vokser og deler seg.

Portrazza brukes, sammen med andre kreftlegemidler, hos voksne til å behandle en type fremskreden lungekreft (ikke-småcellet lungekreft av plateepiteltype), der kreftcellene har EGFR-proteinet på overflaten. Portrazza brukes sammen med gemcitabin og cisplatin, som er andre legemidler mot kreft.

2. Hva du må vite før du blir gitt Portrazza

Bruk ikke Portrazza

- dersom du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon overfor necitumumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier **umiddelbart** dersom noe av det følgende gjelder for deg (eller du er usikker) **under eller etter behandling** med Portrazza:

- Blodpropp i blodårene

Portrazza kan forårsake blodpropp i blodårene (arteriene eller venene). Symptomer kan omfatte hevelser, smerter og ømhet i et arm eller et ben, pustevansker, brystsmerter eller unormal hjerterytme og ubehag. Legen din vil snakke med deg om du kan ha behov for forebyggende tiltak eller behandling. Se også avsnitt 4 for symptomer på blodpropp.

- **Kardiorespiratoriske lidelser**
Det er sett tilfeller av kardiorespiratoriske lidelser og uforklarlige dødsfall. Dette er sett hos pasienter behandlet med Portrazza sammen med gemcitabin og cisplatin, og hos pasienter behandlet med gemcitabin og cisplatin alene. Dødsårsak og sammenheng med behandlingen var ikke alltid kjent. Portrazza kan øke denne risikoen. Legen din vil snakke med deg om dette.
- **Infusjonsrelaterte reaksjoner**
Infusjonsrelaterte reaksjoner kan skje under behandling med Portrazza. Slike reaksjoner kan være allergiske reaksjoner. Legen din vil diskutere med deg om du trenger forebyggende tiltak eller annen behandling før Portrazza. Lege eller sykepleier vil sjekke for bivirkninger under infusjonen. Dersom du får en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon, kan legen anbefale en dosejustering eller stoppe behandlingen med Portrazza. For ytterligere informasjon om infusjonsrelaterte reaksjoner som kan oppstå under eller etter infusjon, se avsnitt 4.
- **Hudreaksjoner**
Portrazza kan gi bivirkninger i huden. Legen vil diskutere med deg om du trenger forebyggende tiltak eller annen behandling før Portrazza. Dersom du får en alvorlig hudreaksjon, kan legen anbefale en dosejustering eller stoppe behandlingen med Portrazza. For ytterligere informasjon om hudreaksjoner, se avsnitt 4.
- **Blodverdier av magnesium, kalsium, kalium og fosfat**
Legen vil jevnlig sjekke blodverdiene for en rekke stoffer slik som magnesium, kalsium, kalium og fosfat under behandlingen. Hvis nivået av disse er for lave, kan legen forskrive egnet kosttilskudd.
- **Infeksjoner**
Rådfør deg med legen din dersom du har tegn på infeksjon før du starter behandlingen.

Barn og ungdom

Portrazza bør ikke gis til pasienter under 18 år, fordi det ikke finnes informasjon om hvordan det virker hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Portrazza

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Unngå å bli gravid mens du får dette legemidlet og i minst 3 måneder etter den siste dosen med Portrazza. Dette legemidlet kan skade det ufødte barnet. Snakk med lege om hvilken prevensjon som er best for deg.

Du bør ikke amme barnet ditt under behandling med Portrazza, og i minst 4 måneder etter at du har mottatt siste dose. Dette legemidlet kan skade veksten og utviklingen hos barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du opplever symptomer som påvirker konsentrasjons- og reaksjonsevnen din, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene forsvinner.

Portrazza inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 76 mg natrium per dose. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (salfattig diett).

3. Hvordan du blir gitt Portrazza

En lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler vil overvåke din behandling med Portrazza.

Premedisinering

Du kan få legemidler før du får Portrazza for å redusere risikoen for reaksjoner knyttet til infusjonen eller hudreaksjoner.

Dose og administrasjon

Den anbefalte dosen av Portrazza er 800 mg på dag 1 og dag 8 i hver 3-ukers syklus. Portrazza gis sammen med legemidlene gemcitabin og cisplatin i inntil 6 sykluser, og deretter gis det alene. Antallet infusjoner du vil få avhenger av hvordan og hvor lenge du reagerer på behandlingen med Portrazza. Legen din vil diskutere dette med deg.

Dette legemidlet gis intravenøst (inn i en vene) via et drypp. Dryppet varer omtrent 60 minutter.

Detaljerte instruksjoner til lege eller sykepleier på hvordan Portrazza skal tilberedes, finnes i slutten av dette pakningsvedlegget (se "Instruksjoner for håndtering")

Dosejustering

Under hver infusjon vil lege eller sykepleier holde øye med evt. bivirkninger. Hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon under behandlingen, vil dryppet gis saktere, og fremtidige infusjoner vil også gis saktere. Infusjonsvarigheten bør ikke oversige 2 timer. Se også avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler").

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De viktigste bivirkningene av Portrazza er hudreaksjoner og blodpropp i venene (blodårene som fører blodet tilbake til hjertet).

Søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noe av følgende:

Blodpropp i venene

Blodpropp i venene kan forekomme hos ca. 8 av 100 pasienter. Det er sannsynlig at disse bivirkningene er alvorlige hos ca. 4 av 100 pasienter. De kan føre til en blokkering av en blodåre i benet. Symptomer kan være hevelser, smerter og ømhet i benet. Blodpropper kan også føre til blokkering av en blodåre i lungene. Symptomer kan være pustevansker, brystsmerter eller unormal hjerterytme og ubehag.

Hudreaksjoner

Reaksjoner i huden kan forekomme hos ca. 80 av 100 pasienter som bruker Portrazza og er vanligvis milde til moderate. Det er sannsynlig at disse hudreaksjoner er alvorlige hos ca. 5 av 100 pasienter. Symptomer på alvorlige hudreaksjoner kan være akne-lignende hudsykdommer og hudutslett. Utslettet ligner ofte på kviser og finnes ofte i ansiktet og på øvre del av bryst og rygg, men kan forekomme på alle områder av kroppen. De fleste av disse bivirkningene forsvinner vanligvis over tid etter avsluttet behandling med Portrazza.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- kløe, tørr hud, flassing, neglforandringer (hudreaksjoner)
- oppkast
- feber eller høy temperatur (pyreksi)
- vektreduksjon

- munnsår og forkjølelsessår (stomatitt)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- opphosting av blod (hemoptyse)
- neseblødning (epistakse)
- fremmede smaker, metalliske smaker (dysgeusi)
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- blodpropper i arteriene
- urinveisinfeksjon (blære og/eller nyrer)
- smerter ved vannlating (dysuri)
- vanskeligheter med å svelge (dysfagi)
- muskelrykninger
- betennelse i venene i bena (flebitt)
- allergiske reaksjoner
- smerter i munn og hals (orofaryngeal smerte)

Portrazza kan også føre til endringer i resultatene på blodprøver. Dette omfatter lavt nivå i blodet av magnesium, kalsium, kalium eller fosfat.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Portrazza oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Infusjonsoppløsningen: Etter fortykning og tilberedning må legemidlet benyttes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og betingelser før bruk, brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, eller opptil 4 timer ved 9 °C - 25 °C. Infusjonsvæsken skal ikke fryses eller ristes. Oppløsningen skal ikke brukes hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Portrazza

- Virkestoffet er necitumumab. Hver milliliter av konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 16 mg necitumumab.
Hvert 50 ml hetteglass inneholder 800 mg necitumumab

- Andre innholdsstoffer er natriumsitratdihydrat (E331), sitronsyre, vannfri (E330), natriumklorid (se avsnitt 2 "Portrazza inneholder natrium"), glysin (E640), mannitol (E421), polysorbat 80 (E433) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Portrazza ser ut og innholdet i pakningen

Portrazza 800 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul oppløsning i et hetteglass med gummipropp.

Det er tilgjengelig i pakninger på:

- 1 hetteglass på 50 ml

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

România

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

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{måned ÅÅÅÅ}>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Instruksjoner for håndtering
Portrazza 800 mg
konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
necitumumab

Informasjonen nedenfor er kun ment for helsepersonell:

Klargjør infusjonsvæsken ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten til den tilberedte oppløsningen.

Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk. Undersøk innholdet i hetteglasset for partikler og misfarging. Konsentratet til infusjonsvæsken skal være klart til svakt opaliserende og fargeløst til svakt gul før fortynning. Destruer hetteglasset hvis partikler eller misfarging observeres.

Hetteglassene inneholder 800 mg som en 16 mg/ml oppløsning av necitumumab. Ett 50 ml hetteglass inneholder hele dosen. Som fortynningsmiddel brukes kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ved bruk av ferdigfylt beholder til intravenøs infusjon:

Ta aseptisk ut 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning fra den ferdigfylte 250 ml beholderen og overfør 50 ml necitumumab til beholderen, slik at volumet i beholderen igjen blir 250 ml. Vend beholderen forsiktig for å blande. IKKE FRYS ELLER RIST infusjonsvæsken. IKKE fortynn med andre oppløsninger eller gi infusjonen samtidig med andre elektrolytter eller legemidler.

Ved bruk av tom beholder til intravenøs infusjon:

Overfør aseptisk 50 ml necitumumab til en tom beholder til intravenøs infusjon og tilsett 200 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til beholderen for å gi et totalvolum i beholderen på 250 ml. Vend beholderen forsiktig for å blande. IKKE FRYS ELLER RIST infusjonsvæsken. IKKE fortynn med andre oppløsninger eller gi infusjonen samtidig med andre elektrolytter eller legemidler.

Administreres via infusjonspumpe. En separat infusjonsslange må benyttes og slangen skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved slutten av infusjonen.

Legemidler til parenteral bruk skal undersøkes visuelt for partikler før administrasjon. Destruer infusjonsløsningen hvis partikler observeres.

Ubrukt necitumumab som er igjen i hetteglasset destrueres, da legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Utgått markedsføringstillatelse