

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Portrazza 800 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de 50 ml contém 800 mg de necitumumab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 16 mg de necitumumab.

O concentrado deve ser diluído antes de ser utilizado (ver secção 6.6).

Necitumumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano produzido em células de murino (NS0) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco de 50 ml contém aproximadamente 76 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado, com um pH de 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Portrazza em associação com quimioterapia com gemcitabina e cisplatina está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático, de histologia escamosa, com expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) que não receberam prévia quimioterapia para esta patologia.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com necitumumab deve ser administrada sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de quimioterapia antineoplásica.

Durante as perfusões com necitumumab deverão estar disponíveis os recursos médicos adequados ao tratamento de reações graves à perfusão. Deve estar assegurada a disponibilidade de equipamento de reanimação.

Posologia

Portrazza é administrado em associação com quimioterapia com gemcitabina e cisplatina por um período máximo de 6 ciclos de tratamento, seguido de Portrazza em monoterapia em

doentes cuja doença não tenha progredido, até se verificar progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose recomendada de Portrazza é de 800 mg (dose única), administrada por perfusão intravenosa durante 60 minutos nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas. Se for indicada uma taxa de perfusão menor, a duração da perfusão não deverá ultrapassar 2 horas.

Os doentes deverão ser vigiados durante a perfusão relativamente a sinais de reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

Medicação prévia

Recomenda-se a medicação prévia com um corticosteroide e um antipirético em associação com um anti-histamínico em doentes que tenham registado anteriormente uma reação de hipersensibilidade ou uma reação relacionada com a perfusão, classificadas como sendo de Grau 1 ou 2.

Antes de cada perfusão com necitumumab, deverá considerar-se a administração de medicação prévia para possíveis reações cutâneas (ver secção 4.4).

Ajustes da posologia

As recomendações para o tratamento de reações relacionadas com a perfusão e reações cutâneas são apresentadas nos quadros 1 e 2.

Reações de hipersensibilidade/Reações relacionadas com a perfusão

Quadro 1 – Recomendações para o tratamento de reações de hipersensibilidade/reações relacionadas com a perfusão

Grau de toxicidade ^a	Recomendações para o tratamento (qualquer ocorrência)
Grau 1	<ul style="list-style-type: none">Diminuir a taxa de perfusão em 50% durante toda a duração da mesma.^bVigiar o doente relativamente ao agravamento da situação.Em perfusões subsequentes, consultar a secção sobre medicação prévia.
Grau 2	<ul style="list-style-type: none">Parar a perfusão; quando a reação tiver diminuído para Grau ≤ 1, retomar a perfusão, diminuindo a sua taxa em 50%.^bVigiar o doente relativamente ao agravamento da situação.Em perfusões subsequentes, consultar a secção sobre medicação prévia.
Grau 3-4	<ul style="list-style-type: none">Descontinuar imediatamente o tratamento com necitumumab.

^a Grau segundo a classificação NCI-CTCAE, Versão 3.0

^b Se a taxa de perfusão tiver sido reduzida devido a uma reação de hipersensibilidade/reAÇÃO relacionada com a perfusão de Grau 1 ou 2, recomenda-se que a taxa de perfusão reduzida seja utilizada em todas as perfusões subsequentes. A duração da perfusão não deve ultrapassar 2 horas.

Reações cutâneas

Quadro 2 – Recomendações para o tratamento de reações cutâneas

Grau de	Recomendações para o tratamento
---------	---------------------------------

toxicidade^a	(qualquer ocorrência)
Graus 1 e 2	<ul style="list-style-type: none"> • Não é necessário qualquer ajuste da dose
Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender temporariamente por um período máximo de 6 semanas após o 1º dia do ciclo mais recente, até que os sintomas diminuam para Grau ≤ 2. Descontinuar permanentemente se os sintomas não diminuírem para Grau ≤ 2 depois de se terem mantido durante 2 ciclos consecutivos (6 semanas). • Após a melhoria para Grau ≤ 2, retomar o tratamento com uma dose reduzida de 400 mg. Se os sintomas se agravarem com a dose de 400 mg, descontinuar permanentemente. • Se os sintomas não se agravarem com a dose de 400 mg durante, pelo menos, 1 ciclo de tratamento, a dose poderá ser aumentada para 600 mg. Se os sintomas se agravarem com 600 mg, suspender temporariamente por um período máximo de 6 semanas após o 1º dia do ciclo mais recente, até que os sintomas diminuam para Grau ≤ 2. Depois da melhoria para Grau ≤ 2, retomar o tratamento com a dose reduzida de 400 mg. • Se os sintomas não se agravarem com a dose de 600 mg durante mais um ciclo de tratamento, a dose poderá ser aumentada para 800 mg. • Descontinuar permanentemente, se ocorrer nos doentes endurecimento da pele/fibrose (Grau 3).
Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar imediata e permanentemente o tratamento com necitumumab.

^a Grau segundo a classificação NCI-CTCAE, Versão 3.0

Populações especiais

População pediátrica

Não existe utilização relevante de necitumumab na população pediátrica na indicação de carcinoma do pulmão de não-pequenas células.

Idosos

Não são necessárias quaisquer reduções da dose para além das que são recomendadas para todos os doentes (ver secções 4.4 e 5.1).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Não há dados clínicos sobre a administração de necitumumab a doentes com compromisso renal grave. Não se recomendam reduções da dose.

Compromisso hepático

Não há dados sobre a administração de necitumumab a doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2). Não se recomendam reduções da dose.

Modo de administração

Portrazza destina-se unicamente a utilização intravenosa. É administrado por perfusão intravenosa durante cerca de 60 minutos através de uma bomba de perfusão. Portrazza não deve ser administrado através de bólus intravenoso ou injeção intravenosa rápida. Caso tenha ocorrido anteriormente uma reação de hipersensibilidade ou uma reação relacionada com a perfusão, deverão ser observadas as recomendações de tratamento em caso de reações de hipersensibilidade/reacções relacionadas com a perfusão, de acordo com o Quadro 1.

Só deverá ser utilizado cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) como diluente. As perfusões de Portrazza não devem ser administradas nem misturadas com soluções de glucose. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Os doentes com história de hipersensibilidade grave ou potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos tromboembólicos

Foram observados acontecimentos tromboembólicos venosos (VTE) e acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATE), incluindo casos fatais, com necitumumab em associação com gemcitabina e cisplatina (ver também secção 4.8).

A administração de necitumumab deve ser cuidadosamente ponderada em doentes com história de acontecimentos tromboembólicos (como, por exemplo, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral) ou com fatores de risco pré-existentes de acontecimentos tromboembólicos (como idade avançada, doentes com períodos prolongados de imobilização, doentes gravemente hipovolémicos, doentes com doença trombofílica adquirida ou genética). O risco relativo de VTE ou ATE foi aproximadamente três vezes maior em doentes com história anterior de VTE ou ATE.

O necitumumab não deve ser administrado a doentes com múltiplos fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos, exceto se os benefícios justificarem os riscos para o doente. Deve considerar-se tromboprofilaxia, após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco do doente (incluindo o risco acrescido de hemorragia grave em doentes com cavitação tumoral ou envolvimento dos grandes vasos pelo tumor).

Tanto os doentes como os médicos devem prestar atenção a sinais e sintomas de tromboembolismo. Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos, se desenvolverem sintomas como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas. Deverá considerar-se a descontinuação de necitumumab em doentes que sofram um VTE ou ATE, após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco para cada doente.

Num ensaio clínico de CPNPC avançado de histologia não-escamosa, verificou-se uma taxa mais elevada de acontecimentos tromboembólicos graves (incluindo acontecimentos fatais) nos doentes do braço de necitumumab em associação com pemetrexedo e cisplatina em comparação com os doentes do braço de pemetrexedo e cisplatina (ver também secção 4.8). A associação de necitumumab não melhorou os resultados de eficácia relativamente à utilização de apenas pemetrexedo e cisplatina no CPNPC avançado de histologia não-escamosa.

Doenças cardiorrespiratórias

Verificou-se um aumento da frequência de paragem cardiorrespiratória ou morte súbita com necitumumab. Foi notificada paragem cardiorrespiratória ou morte súbita em 2,8% (15/538) dos doentes tratados com necitumumab em associação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com 0,6% (3/541) dos doentes tratados apenas com quimioterapia. Doze dos quinze doentes morreram nos 30 dias posteriores à última dose de necitumumab e tinham comorbilidades, entre as quais história de doença arterial coronária (n=3), hipomagnesemia (n=4), doença pulmonar obstrutiva crónica (n=7) e hipertensão (n=5). Onze dos 12 doentes tiveram morte não presenciada. Não foram incluídos no ensaio principal doentes com doença arterial coronária significativa, enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, hipertensão não controlada e insuficiência cardíaca congestiva não controlada. Desconhece-se o risco incremental de paragem cardiopulmonar ou morte súbita em doentes com história de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias em comparação com os doentes sem essas comorbilidades.

Reações de hipersensibilidade/reacções relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reacções de hipersensibilidade/reacções relacionadas com a perfusão (IRR) com necitumumab. O início dos episódios ocorreu geralmente após a primeira ou segunda administração de necitumumab. Durante e após a perfusão, os doentes devem ser observados em relação à ocorrência de sinais de hipersensibilidade e reacções relacionadas com a perfusão, devendo ser igualmente assegurada a disponibilidade de equipamento de ressuscitação e dos recursos médicos adequados. Em doentes que tenham registado anteriormente uma reação de hipersensibilidade ou uma reação relacionada com a perfusão com Portrazza, classificadas como sendo de Grau 1 ou 2, recomenda-se a medicação prévia com um corticosteroide e um antipirético em associação com um anti-histamínico. Relativamente ao tratamento e aos ajustes da dose, ver secção 4.2.

Reacções cutâneas

Foram notificadas reacções cutâneas com necitumumab (ver secção 4.8). O início dos episódios ocorreu sobretudo durante o primeiro ciclo de tratamento. Relativamente ao tratamento e aos ajustes da dose, consultar a secção 4.2.

Pode ser útil um tratamento preventivo da pele, incluindo hidratante, protetor solar, creme esteroide tópico (1% hidrocortisona) e um antibiótico oral (por exemplo, doxiciclina) no tratamento de reacções dermatológicas, desde que considerado apropriado do ponto de vista clínico. Os doentes podem ser aconselhados a aplicar hidratante, protetor solar e creme esteroide tópico no rosto, mãos, pés, pescoço, costas e peito.

Anomalias eletrolíticas

Ocorre com frequência uma diminuição progressiva dos níveis séricos de magnésio (81,3%), podendo causar hipomagnesiemia grave (18,7%) (ver também secção 4.8). A hipomagnesiemia pode voltar a ocorrer com o mesmo grau ou um grau pior após o adiamento da dose. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados relativamente aos eletrólitos séricos, incluindo magnésio, potássio e cálcio, antes de cada administração de necitumumab e após a conclusão do tratamento com necitumumab, até atingirem os níveis normais. Recomenda-se a rápida reposição dos eletrólitos, de acordo com as necessidades.

Infeções

Num ensaio clínico de fase 2 que comparou necitumumab em associação com paclitaxel e carboplatina com apenas paclitaxel e carboplatina como tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC metastático, de estadio IV e histologia escamosa, verificou-se uma maior taxa de infeções logo após o início do tratamento, que levaram a complicações infecciosas subsequentes, como pneumonia e/ou sepsis. Foi feita a mesma observação num ensaio clínico que comparou necitumumab em associação com pemetrexedo e cisplatina com apenas pemetrexedo e cisplatina como tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC avançado, de histologia não escamosa.

Recomenda-se especial atenção aos doentes com evidência clínica de infeções concomitantes, incluindo sinais precoces de infeções ativas. O tratamento de qualquer infeção deverá ser iniciado de acordo com os padrões locais.

Idosos

Em geral, não se observaram diferenças entre os braços a nível de eficácia em doentes com mais de 70 anos de idade. As comorbilidades cardiovasculares, o *performance status* e a tolerabilidade provável à quimioterapia com a associação de necitumumab devem, por isso, ser exaustivamente avaliadas antes do início do tratamento em doentes com mais de 70 anos de idade.

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção feminina

Com base no seu mecanismo de ação e em modelos animais em que a expressão do EGFR está alterada, o necitumumab pode causar malformações ou anomalias de desenvolvimento ao feto. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com necitumumab. Para além disso, deverão efetuar uma contraceção eficaz durante o tratamento com necitumumab e até 3 meses após a última dose do tratamento com necitumumab. Recomenda-se a adoção de medidas contracetivas ou abstinência (ver secção 4.6)

Dieta restrita em sódio

Este medicamento contém 76 mg de sódio por dose. Este facto deve ser tido em consideração em doentes com uma dieta restrita em sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram observadas interações medicamentosas entre Portrazza e gemcitabina/cisplatina. A farmacocinética da gemcitabina/cisplatina não foi afetada durante a administração concomitante de necitumumab, e a farmacocinética do necitumumab não foi afetada durante a administração concomitante de gemcitabina/cisplatina.

Não foram efetuados estudos formais de interação com necitumumab em humanos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com necitumumab e informadas sobre os perigos potenciais para a gravidez e para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos de contraceção eficazes durante e até três meses após a última dose do tratamento com necitumumab. Recomenda-se a adoção de medidas contracetivas ou abstinência.

Gravidez

Não há dados sobre a utilização de necitumumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com necitumumab. Com base em modelos animais, o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) está implicado no desenvolvimento pré-natal e pode ser essencial para a organogénese, proliferação e diferenciação normais do embrião em desenvolvimento. Portrazza não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres que não estejam a utilizar métodos contracetivos eficazes, a menos que os benefícios potenciais justifiquem os riscos potenciais para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o necitumumab é excretado no leite materno. Espera-se que a excreção no leite e a absorção oral sejam reduzidas. Não pode excluir-se o risco para recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Portrazza e por um período mínimo de quatro meses após a última dose.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de necitumumab na fertilidade humana. Não foram realizados estudos com animais para avaliar diretamente a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Portrazza não tem qualquer influência conhecida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes tiverem sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua capacidade de concentração e reação, devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves (Grau ≥ 3) observadas em doentes tratados com necitumumab foram reações cutâneas (6,3%) e acontecimentos de tromboembolismo venoso (4,3%).

As reações adversas observadas com maior frequência foram reações cutâneas, acontecimentos de tromboembolismo venoso e anomalias laboratoriais (hipomagnesemia e hipocalcemia corrigida para a albumina).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas em doentes com carcinoma do pulmão de não-pequenas células de histologia escamosa encontram-se listadas abaixo de acordo com as classes de sistemas-órgãos MedDRA, com a frequência e a gravidade. Para a classificação da frequência foi utilizada a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Muito raros ($< 1/10.000$)

Dentro de cada categoria de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

O quadro que se segue apresenta a frequência e gravidade das RAM com base no SQUIRE, um estudo de Fase 3 global, multicêntrico, com dois braços e aleatorizado em doentes adultos com CPNPC de histologia escamosa, que foram aleatorizados para tratamento com necitumumab em associação com gemcitabina/cisplatina ou para tratamento com gemcitabina/cisplatina.

Quadro 3 – RAM notificadas por $\geq 1\%$ dos doentes tratados com necitumumab no estudo SQUIRE

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	RAM ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Todos os graus (%)	Grau ≥ 3 (%)	Todos os graus (%)	Grau ≥ 3 (%)
Infecções e infestações	Frequente	Infeção do trato urinário	4,1	0,2	1,7	0,2
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias	8,6	0	5,7	0,4
	Frequente	Disgeusia	5,9	0,2	3,3	0
Afeções oculares	Frequente	Conjuntivite	5,6	0	2,2	0
Doenças vasculares	Frequente	Acontecimentos de tromboembolismo venoso	8,2	4,3	5,4	2,6
	Frequente	Acontecimentos de tromboembolismo arterial	4,3	3,0	3,9	2,0

	Frequente	Flebite	1,7	0	0,4	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Hemoptise	8,2	0,9	5,0	0,9
	Frequente	Epistaxis	7,1	0	3,1	0,2
	Frequente	Dor orofaríngea	1,1	0	0,7	0
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Vómitos	28,8	2,8	25,0	0,9
	Muito frequente	Estomatite	10,4	1,1	6,3	0,6
	Frequente	Disfagia	2,2	0,6	2,2	0,2
	Frequente	Ulceração da boca	1,5	0	0,4	0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente	Reações cutâneas	77,9	6,3	11,8	0,6
	Frequente	Reações de hipersensibilidade/ reações relacionadas com a perfusão	1,5	0,4	2,0	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Espasmos musculares	1,7	0	0,6	0
Doenças renais e urinárias	Frequente	Disúria	2,4	0	0,9	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Pirexia	12,3	1,1	11,1	0,4
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequente	Hipomagnesemia ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Muito frequente	Hipocalcemia corrigida para a albumina ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Muito frequente	Hipofosfatemia ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Muito frequente	Hipocalemia ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Muito frequente	Perda de peso	12,1	0,6	6,3	0,6

Abreviaturas: GC = gemcitabina e cisplatina apenas; Portrazza+GC = necitumumab mais gemcitabina e cisplatina; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

^a Termo preferido MedDRA (Versão 16).

^b O quadro reflete a frequência de RAM durante a fase de quimioterapia do tratamento em estudo em que Portrazza+GC foi diretamente comparado com GC.

^c Baseado em avaliações laboratoriais. Só foram incluídos doentes com resultados na linha de base e, pelo menos, um resultado posterior à linha de base.

Descrição de reações adversas específicas

Acontecimentos tromboembólicos

Foram observados acontecimentos tromboembólicos venosos (VTE) em cerca de 8% dos doentes, principalmente sob a forma de embolia pulmonar e trombose venosa profunda. Foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos graves em cerca de 4% dos doentes. A incidência de VTE fatais foi semelhante entre os braços de tratamento (0,2%). Foram observados acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATE) em cerca de 4% dos doentes, principalmente sob a forma de acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio. Foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais graves em 3% dos doentes. A incidência de ATE fatais foi de 0,6% no braço experimental vs. 0,2% no braço de controlo (ver também secção 4.4).

Num ensaio clínico de CPNPC avançado de histologia não-escamosa, foram observados acontecimentos tromboembólicos venosos (VTE) em cerca de 11% dos doentes tratados com necitumumab em associação com pemetrexedo e cisplatina (*versus* 8% no braço de tratamento apenas com pemetrexedo e cisplatina), principalmente sob a forma de embolia pulmonar e trombose venosa profunda. Foram observados vários VTE em cerca de 6% dos doentes tratados com necitumumab em associação com pemetrexedo e cisplatina (*versus* 4% no braço de tratamento apenas com pemetrexedo e cisplatina).

Foram observados acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATE) em cerca de 4% dos doentes tratados com necitumumab em associação com pemetrexedo e cisplatina (*versus* 6% no braço de tratamento apenas com pemetrexedo e cisplatina), principalmente sob a forma de acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio. Foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais graves em 3% dos doentes tratados com necitumumab em associação com pemetrexedo e cisplatina (*versus* 4% no braço de tratamento apenas com pemetrexedo e cisplatina).

Reações cutâneas

Foram notificadas reações cutâneas em cerca de 78% dos doentes, principalmente sob a forma de erupção cutânea acneiforme, dermatite acneiforme, pele seca, prurido, fissuras cutâneas, paroníquia e síndrome de eritrodisestesia palmoplantar. Foram notificadas reações cutâneas graves em cerca de 6% dos doentes, e 1,7% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a reações cutâneas. A maioria das reações cutâneas desenvolveu-se durante o primeiro ciclo de tratamento e desapareceu num prazo de 17 semanas após o seu início (ver também secção 4.4).

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em 1,5% dos doentes, que se apresentaram maioritariamente sob a forma de calafrios, febre ou dispneia. Foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão em 0,4% dos doentes. A maioria das reações relacionadas com a perfusão desenvolveu-se após a primeira ou segunda administração de necitumumab.

Toxicidade em doentes idosos ou doentes com ECOG PS 2

As toxicidades clinicamente relevantes relativamente a doentes idosos e a doentes com *performance status* 2 do ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) tratados com necitumumab mais quimioterapia com gemcitabina e cisplatina foram semelhantes às da população em geral.

Tricomegalia das pestanas

Foram notificados casos isolados de tricomegalia de Grau 1 em doentes tratados com necitumumab.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com necitumumab em ensaios clínicos com humanos é limitada. A dose mais elevada de necitumumab estudada clinicamente num estudo de Fase 1 de aumento gradual da dose é de 1.000 mg uma vez por semana ou uma vez de 2 em 2 semanas. Os acontecimentos adversos observados foram cefaleias, vômitos e náuseas e foram consistentes com o perfil de segurança da dose recomendada. Não há nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com necitumumab.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC22.

Mecanismo de ação

Necitumumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se liga com uma elevada afinidade e especificidade ao recetor do fator de crescimento epidérmico 1 (EGFR) e bloqueia o local de ligação do ligante, bloqueando a ativação por todos os ligantes conhecidos e inibindo consequências biológicas relevantes *in vitro*. A ativação do EGFR tem sido correlacionada com a progressão da malignidade, a indução de angiogénesis e a inibição da apoptose ou morte celular. Além disso, o necitumumab induz a internalização e degradação do EGFR *in vitro*. Estudos *in vivo* em modelos de xenotransplante de cancro humano derivados de linhas celulares, incluindo cancro do pulmão de não-pequenas células, demonstram que o necitumumab tem atividade antitumoral tanto em monoterapia como em associação com gemcitabina e cisplatina.

Imunogenicidade

Como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade.

Globalmente, observou-se uma baixa incidência de anticorpos antifármaco emergentes do tratamento e de anticorpos neutralizadores entre os doentes tratados com necitumumab, não se tendo observado qualquer correlação com os resultados de segurança nestes doentes. Não se observou qualquer relação entre a imunogenicidade e as IRR ou os acontecimentos adversos emergentes do tratamento.

Eficácia clínica

SQUIRE foi um estudo global, multicêntrico, com dois braços, aleatorizado de Portrazza que incluiu 1.093 doentes com CPNPC de etiologia escamosa no estadio IV (American Joint Committee on Cancer - Versão 7), incluindo doentes com ECOG PS 2, não submetidos a terapêutica antineoplásica anterior para doença metastática. Os doentes foram aleatorizados para tratamento de primeira linha com Portrazza 800 mg mais quimioterapia com gemcitabina

1.250 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² (Braço Portrazza+GC), ou apenas quimioterapia com gemitabina-cisplatina (Braço GC). Portrazza e gemitabina foram administrados nos dias 1 e 8 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas, e cisplatina foi administrada no dia 1 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas. No estudo não havia medicação prévia obrigatória para Portrazza. Não era permitido tratamento preventivo de reações cutâneas antes do início do segundo ciclo de tratamento. Os doentes fizeram, no máximo, seis ciclos de quimioterapia em cada braço; os doentes do braço Portrazza+GC que não registassem progressão da doença continuavam o tratamento com Portrazza em monoterapia até ocorrer progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento. A principal medida dos resultados de eficácia era a sobrevida global (OS) e a medida secundária dos resultados de eficácia era a sobrevida livre de progressão da doença (PFS). Os doentes eram submetidos a uma avaliação radiográfica do *status* da doença de seis em seis semanas, até haver documentação radiográfica da progressão da doença (PD).

As características demográficas dos doentes e as características da doença na linha de base estavam equilibradas entre os braços do estudo. A mediana das idades era de 62 anos (32-86); 83 % dos doentes eram do sexo masculino; 83,5 % eram caucasianos; e 91% eram fumadores. O ECOG PS era de 0 em 31,5% dos doentes, 1 em 59,7% dos doentes e 2 em 9% dos doentes; mais de 50% dos doentes tinha doença metastática em mais de 2 locais. No braço de Portrazza+GC, 51 % dos doentes continuaram o tratamento com Portrazza em monoterapia depois de terminarem a quimioterapia. A utilização de terapêutica sistémica depois do estudo foi semelhante nos 2 braços (47,3 % no braço de Portrazza+GC e 44,7 % no braço de GC).

Os resultados de eficácia são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4: Resumo dos dados de eficácia (população ITT)

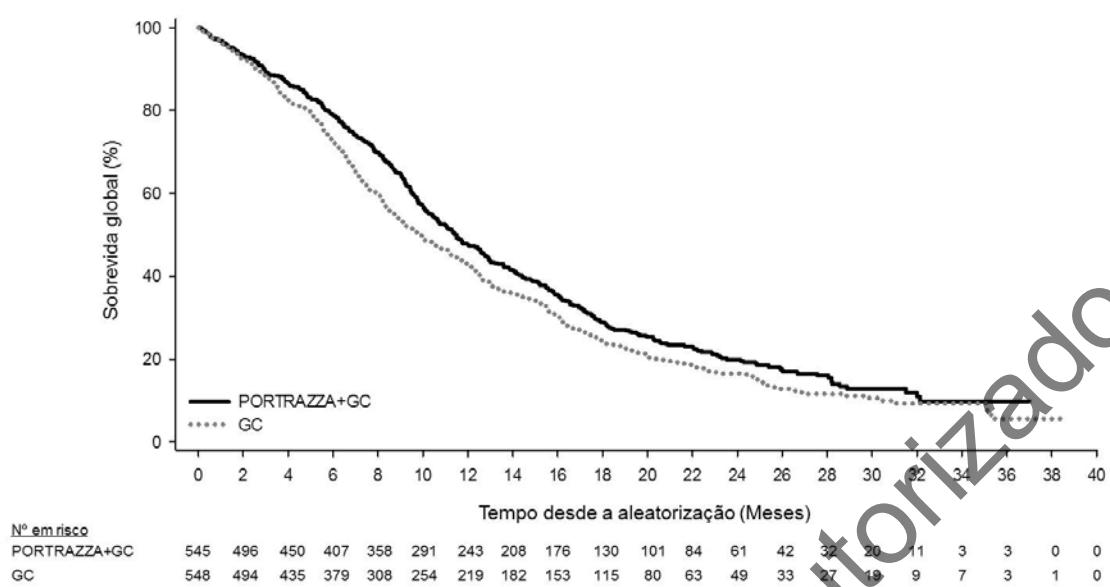
	Braço Portrazza+GC N=545	Braço GC N=548
Sobrevida global		
Nº de acontecimentos (n)	418	442
Mediana – meses (IC 95% ^a)	11,5 (10,4, 12,6)	9,9 (8,9, 11,1)
Hazard ratio (IC 95%) ^{b,c}	0,84 (0,74, 0,96)	
Valor de <i>p</i> bilateral estratificado por <i>log-rank</i> ^c	0,012	
Taxa de sobrevida global após 1 ano (%)	47,7	42,8
Sobrevida livre de progressão da doença		
Nº de acontecimentos (n)	431	417
Mediana – meses (IC 95% ^a)	5,7 (5,6, 6,0)	5,5 (4,8, 5,6)
Hazard ratio (IC 95%) ^{b,c}	0,85 (0,74, 0,98)	
Valor de <i>p</i> bilateral estratificado por <i>log-rank</i> ^c	0,020	

a Abreviaturas: IC = intervalo de confiança

b O hazard ratio é expresso como tratamento/controlo e estimado pelo modelo de Cox

c Estratificado por estratos de aleatorização (ECOG PS [0-1 vs. 2] e região geográfica [América do Norte, Europa e Austrália vs. América do Sul, África do Sul, e Índia vs. Ásia Oriental])

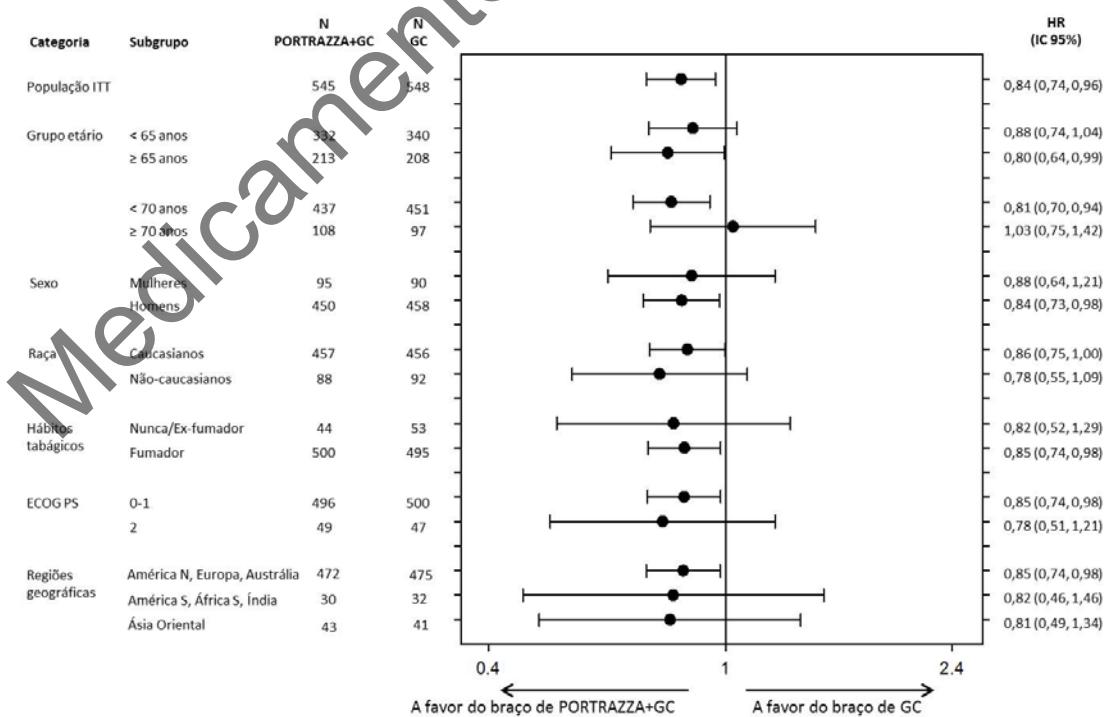
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global (população ITT)



Abreviaturas: C = cisplatina; G = gemcitabina

Observou-se uma melhoria nos subgrupos de OS e PFS, incluindo os fatores de estratificação previamente especificados [ECOG PS (0-1 vs. 2) e região geográfica (América do Norte, Europa e Austrália vs. América do Sul, África do Sul e Índia vs. Ásia Oriental)]; em doentes com idade igual ou superior a 70 anos, o *hazard ratio* da sobrevida global foi de 1,03 (0,75, 1,42) (ver Figura 2).

Figura 2: Forest plot da análise de subgrupo da sobrevida global (população ITT)



Abreviaturas: C = cisplatina; G = gemcitabina; ITT = intenção-de-tratar.

Uma análise exploratória previamente planeada, realizada após a análise primária, determinou os resultados de eficácia clínica segundo os níveis de expressão da proteína EGFR no tumor. Entre a população ITT, 982 doentes (89,8%) foram considerados avaliáveis para uma análise de expressão da proteína EGFR através de imunohistoquímica (IHC), utilizando Dako PharmDx Kit. Considerou-se que um tumor tinha expressão do EGFR, se fosse possível identificar pelo menos uma célula marcada. A grande maioria dos doentes (95,2% dos doentes avaliáveis; n = 935) tinha amostras tumorais com expressão da proteína EGFR; em 4,8% dos doentes (n = 47) não foi possível detetar expressão da proteína EGFR. Não há diferenças relevantes quanto à distribuição das características demográficas, das características da doença ou da utilização de terapêutica sistémica pós-estudo entre o subconjunto de doentes com expressão detetável da proteína EGFR e a população ITT.

Em doentes com expressão detetável da proteína EGFR (população indicada de doentes), a sobrevida global aumentou em termos estatisticamente significativos no braço de Portrazza+GC em comparação com o braço GC, com uma redução estimada do risco de morte de 21% (*hazard ratio* [HR] = 0,79 [0,69, 0,92]; p = 0,002) e uma mediana da sobrevida global (OS) de 11,7 meses no braço de Portrazza+GC e 10,0 meses no braço GC.

Observou-se também uma melhoria estatisticamente significativa (HR = 0,84 [0,72, 0,97]; p = 0,018) da sobrevida livre de progressão da doença, com uma mediana de 5,7 meses no braço de Portrazza+GC e 5,5 meses no braço de GC.

Em doentes com expressão detetável da proteína EGFR, não se observou qualquer tendência para um aumento da eficácia com níveis acrescidos de expressão do EGFR.

Em doentes sem expressão detetável da proteína EGFR, não se observou qualquer aumento da sobrevida global (*hazard ratio* [HR] = 1,52 [0,74, 3,12]) nem da sobrevida livre de progressão da doença (*hazard ratio* [HR] = 1,33 [0,65, 2,70]).

Num ensaio clínico de fase 2 que comparou necitumumab em associação com paclitaxel e carboplatina com apenas paclitaxel e carboplatina (106 *versus* 55 doentes, aleatorização 2:1) como tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC metastático, de estadio IV e histologia escamosa, observou-se uma taxa mais elevada de morte, incluindo morte devido a infecção, no braço de necitumumab mais paclitaxel/carboplatina durante os primeiros 4 meses (ver também secção 4.4), com uma tendência posterior para uma melhoria da sobrevida após 4 meses. O *hazard ratio* [HR] da sobrevida global foi de 0,83 [0,55, 1,52].

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Portrazza em todos os subgrupos da população pediátrica com carcinoma do pulmão não-pequenas células (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração do regime posológico de 800 mg de necitumumab nos dias 1 e 8 de ciclos de 21 dias, a média geométrica da C_{min} de necitumumab era de 98,5 µg/ml (Coeficiente de Variação de 80%) no plasma de doentes com CPNPC de histologia escamosa após 5 ciclos de tratamento em associação com gemcitabina e cisplatina.

Absorção

Portrazza é administrado por perfusão intravenosa. Não foram feitos estudos com outras vias de administração.

Distribuição

A distribuição de Portrazza tem um declínio bifásico. Com base na farmacocinética da população (PopPK), o volume médio de distribuição em estado estacionário (Vss) de necitumumab foi de 6,97 L (CV 31%).

Eliminação

O necitumumab apresenta uma depuração dependente da concentração. A depuração sistémica total média (CLtot) em estado estacionário após a administração de 800 mg nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias foi de 0,014 l/hr (CV 39 %), o que corresponde a uma semivida de cerca de 14 dias. O tempo previsto para atingir o estado estacionário foi de cerca de 70 dias.

Populações especiais

A análise farmacocinética da população sugeriu que a idade, o sexo e a raça não tiveram qualquer efeito sobre a farmacocinética do necitumumab, ao passo que a eliminação (CL) e o volume de distribuição tiveram uma correlação proporcional positiva pequena com o peso corporal. Embora os resultados dos modelos sugiram que a eliminação de necitumumab estava estatisticamente dependente do peso corporal, as simulações indicaram que uma posologia baseada no peso corporal não iria diminuir significativamente a variabilidade farmacocinética (PK). Não é necessário qualquer ajuste de dose para estas sub-populações.

Idosos

Com base nos resultados da análise da farmacocinética da população, não houve qualquer efeito da idade na exposição ao necitumumab.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito do compromisso renal da farmacocinética do necitumumab. Com base nos resultados da análise da farmacocinética da população, não houve qualquer efeito da função renal, avaliada pela depuração de creatinina [CrCl], sobre a farmacocinética do necitumumab.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais para avaliar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do necitumumab. Com base nos resultados da análise da farmacocinética da população, a função hepática (avaliada pela alanina aminotransferase, aspartato transaminase e bilirrubina total) não teve qualquer efeito significativo sobre a farmacocinética do necitumumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Observou-se toxicidade cutânea dependente da dose, mas reversível, no estudo de 26 semanas com macacos. Os efeitos cutâneos foram consistentes com os efeitos conhecidos da classe dos inibidores do EGFR.

Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliar o potencial de carcinogenicidade ou de compromisso da fertilidade do necitumumab. Desconhece-se o risco de compromisso da fertilidade. No entanto, não se observaram acontecimentos adversos nos órgãos reprodutores femininos ou masculinos de macacos tratados com necitumumab durante 26 semanas.

Sabe-se que o IgG1 humano atravessa a placenta; consequentemente, o necitumumab pode ser transmitido pela mãe ao feto em desenvolvimento. Não foram efetuados estudos específicos em animais para avaliar o efeito do necitumumab na reprodução e no desenvolvimento fetal; contudo, com base no seu mecanismo de ação e em modelos animais em que a expressão do EGFR está alterada, o necitumumab pode afetar o feto ou causar anomalias no desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio di-hidratado (E331)
Ácido cítrico anidro (E330)
Cloreto de sódio
Glicina (E640)
Manitol (E421)
Polisorbato 80 (E433)
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

As perfusões de Portrazza não devem ser administradas nem misturadas com soluções de glucose. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir
2 anos.

Após a diluição

Depois de preparadas de acordo com as instruções, as soluções de Portrazza para perfusão não contêm conservantes antimicrobianos.

Recomenda-se que depois de preparada, a solução para administração seja utilizada imediatamente para minimizar o risco de contaminação microbiana. Se não for utilizada imediatamente, a solução de necitumumab preparada para administração deve ser armazenada entre 2 ° C e 8 ° C por um período que não excede 24 horas, ou pode ser mantida entre 9 ° C e 25 ° C por um período máximo de 4 horas. Conservar ao abrigo da luz. É aceitável uma breve exposição à luz ambiente durante a preparação e administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Guardar no frigorífico (2 °C a 8 °C).
Não congelar.
Manter o frasco dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

50 ml de solução num frasco (vidro Tipo 1) com uma tampa de borracha de clorobutilo, um selo de alumínio e uma tampa em polipropileno.

Embalagem com 1 frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparar a solução para perfusão utilizando técnicas de assepsia para garantir a esterilidade da solução depois de preparada.

Cada frasco destina-se a uma única utilização. Iinspecionar o conteúdo do frasco quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. O concentrado para solução para perfusão deve ser límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado antes da diluição. Caso existam partículas ou alterações da coloração, não utilizar o frasco.

Os frascos contêm 800 mg sob a forma de uma solução de 16 mg/ml de necitumumab; um frasco de 50 ml contém a dose completa. Utilizar apenas uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção como diluente.

Em caso de utilização de um recipiente pré-cheio para perfusão intravenosa

Retirar em condições de assepsia 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção do recipiente pré-cheio com 250 ml e transferir 50 ml do medicamento necitumumab para o recipiente para repor o volume total final do recipiente de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Em caso de utilização de um recipiente para perfusão intravenosa vazio

Transferir em condições de assepsia 50 ml do medicamento necitumumab para um recipiente para perfusão intravenosa vazio e adicionar 200 ml de solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0.9%) para que o recipiente fique com o volume total de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Administrar com uma bomba de perfusão. Utilizar um acesso separado para a perfusão e, no final da perfusão, lavar o acesso com solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0.9%).

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes da administração. Caso se observem partículas, não utilizar a solução para perfusão.

Eliminar qualquer porção não utilizada de necitumumab que fique no frasco, uma vez que o produto não contém conservantes antimicrobianos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1084/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 fevereiro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
E.U.A.

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação dos relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicada no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E
EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve efetuar as atividades de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da introdução de Portrazza (necitumumab) em cada Estado-membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar com a respetiva Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato dos materiais educacionais, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá garantir que, em cada Estado-membro em cujo mercado Portrazza (necitumumab) for introduzido, todos os médicos (ou seja, oncologistas) serão informados sobre as principais condições para uma utilização segura de necitumumab. Os materiais deverão referir os riscos relativos a acontecimentos tromboembólicos arteriais / venosos e doenças cardiorrespiratórias.

Principais elementos dos materiais de educação destinados a médicos:

- Importância de avaliar os riscos antes de iniciar o tratamento com necitumumab.
- Descrição de acontecimentos tromboembólicos, incluindo taxas de incidência observadas nos ensaios clínicos.
- Recomendação de que tanto os doentes como os médicos devem prestar atenção a sinais e sintomas de tromboembolismo. Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos, se desenvolverem sintomas como falta de ar, dor no peito, inchaço dos braços ou das pernas.
- Necessidade de ponderar cuidadosamente a utilização de necitumumab em doentes com história de acontecimentos tromboembólicos ou fatores de risco pré-existentes de acontecimentos tromboembólicos.
- Informação sobre o risco relativo de VTE ou ATE em doentes com história de VTE ou ATE.
- Recomendação de que necitumumab não deve ser administrado a doentes com múltiplos fatores de risco de acontecimentos tromboembólicos, exceto se os benefícios justificarem os riscos para o doente.
- A necessidade de considerar tromboprofilaxia, após uma avaliação cuidadosa dos fatores de risco do doente.
- A necessidade de considerar a descontinuação de necitumumab em doentes que sofram um VTE ou ATE, após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco para cada doente.
- Descrição das doenças cardiorrespiratórias, incluindo taxas de incidência nos ensaios clínicos.
- Informação de que se desconhece o risco incremental de paragem cardiopulmonar ou morte súbita em doentes com história de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias em comparação com os doentes sem essas comorbilidades.
- Indicação de que os profissionais de saúde deverão ler os materiais em conjunto com o RCM.

Os materiais educacionais destinados aos médicos deverão incluir ainda:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Folheto Informativo

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Portrazza 800 mg concentrado para solução para perfusão
necitumumab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um frasco de 50 ml contém 800 mg de necitumumab (16 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, glicina, manitol, polisorbato 80 e água para injetáveis. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

800 mg/50 ml
1 frasco

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Para perfusão intravenosa após diluição.
Para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco na embalagem exterior para o proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1084/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Portrazza 800 mg concentrado estéril
necitumumab
Para administração IV após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

800 mg/50 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Portrazza 800 mg concentrado para solução para perfusão necitumumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de este medicamento lhe ser administrado, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Portrazza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Portrazza
3. Como utilizar Portrazza
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Portrazza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Portrazza e para que é utilizado

Portrazza contém a substância ativa necitumumab, que pertence a um grupo de substâncias designadas por anticorpos monoclonais.

O necitumumab reconhece e liga-se especificamente a uma proteína que se encontra na superfície de algumas células cancerígenas. A proteína tem o nome de recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Outras proteínas do organismo (designadas por fatores de crescimento) podem ligar-se ao EGFR, estimulando o crescimento e divisão das células cancerígenas. O necitumumab impede que outras proteínas se liguem ao EGFR, prevenindo assim o crescimento e divisão das células cancerígenas.

Portrazza é utilizado em associação com outros medicamentos anticancerígenos para tratamento de adultos com um certo tipo de cancro do pulmão num estadio avançado (cancro do pulmão de não-pequenas células de histologia escamosa), cujas células cancerígenas têm à superfície a proteína EGFR. Os medicamentos anticancerígenos com que Portrazza é associado são a gemcitabina e a cisplatina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Portrazza

Não utilize Portrazza

- se alguma vez teve uma reação alérgica grave ao necitumumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale **imediatamente** com o seu médico ou enfermeiro, caso algum dos acontecimentos a seguir referidos se aplique a si (ou se não tiver a certeza) **durante ou após o tratamento** com Portrazza:

- **Bloqueio das artérias ou das veias por um coágulo de sangue**
Portrazza pode provocar coágulos sanguíneos nas suas artérias ou veias. Os sintomas podem incluir inchaço, dor e sensibilidade de um membro, dificuldade em respirar, dor torácica ou um ritmo cardíaco anormal e desconforto. O seu médico discutirá consigo a eventual necessidade de medidas preventivas. Ver também na secção 4 os sintomas de coágulos de sangue.
- **Doenças cardiorrespiratórias**
Foram observados casos de doenças cardiorrespiratórias e morte inexplicada em doentes tratados com Portrazza em associação com gemcitabina e cisplatina e em doentes tratados apenas com gemcitabina e cisplatina. Nem sempre se conheceram as causas destas mortes ou a sua relação com o tratamento. Portrazza pode aumentar o risco. O seu médico discutirá isso consigo.
- **Reação relacionada com a perfusão**
Durante o tratamento com Portrazza podem surgir reações relacionadas com a perfusão. Essas reações podem ser alérgicas. O seu médico discutirá consigo a eventual necessidade de medidas preventivas ou de um tratamento precoce. O seu médico ou enfermeiro irão verificar a ocorrência de quaisquer efeitos secundários durante a perfusão. Se tiver uma reação grave relacionada com a perfusão, o seu médico pode recomendar que a dose de Portrazza seja ajustada ou que o seu tratamento com Portrazza seja interrompido. Para informações mais detalhadas sobre as reações relacionadas com a perfusão que podem ocorrer durante ou após a perfusão, ver a secção 4.
- **Reações cutâneas**
Portrazza pode causar efeitos secundários que afetem a pele. O seu médico discutirá consigo a eventual necessidade de medidas preventivas ou de um tratamento precoce. Se tiver uma reação cutânea grave, o seu médico pode recomendar que a dose de Portrazza seja ajustada ou que o seu tratamento com Portrazza seja interrompido. Para informações mais detalhadas sobre reações cutâneas, ver a secção 4.
- **Níveis de magnésio, cálcio, potássio e fosfato no sangue**
Durante o tratamento, o seu médico verificará periodicamente os níveis de várias substâncias no seu sangue, nomeadamente magnésio, cálcio, potássio e fosfato. Se estes níveis foram demasiado baixos, o seu médico poderá prescrever-lhe os suplementos adequados.
- **Infeções**
Se tiver sinais de infecção antes de iniciar o tratamento, por favor informe o seu médico.

Crianças e adolescentes

Portrazza não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos de idade, pois não existem informações sobre a sua ação neste grupo etário.

Outros medicamentos e Portrazza

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo medicamentos de venda livre e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e amamentação

Antes de iniciar o tratamento, deverá informar o seu médico se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Deve evitar engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento e por um período mínimo de 3 meses após a última dose de Portrazza, pois este medicamento pode potencialmente causar lesões ao seu feto. Aconselhe-se com o seu médico sobre qual o melhor contraceptivo para si.

Não amamente o seu bebé durante o tratamento com Portrazza nem durante um período mínimo de 4 meses depois da última dose, pois este medicamento pode prejudicar o crescimento e desenvolvimento do seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se tiver qualquer sintoma que afete a sua capacidade de concentração e reação, não conduza nem utilize quaisquer máquinas, até que o efeito desapareça.

Portrazza contém sódio

Este medicamento contém 76 mg de sódio por dose. Este facto deve ser tido em consideração nos doentes com uma dieta com controlo de sódio.

3. Como utilizar Portrazza

O tratamento com Portrazza será supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Medicação prévia

Poderão ser-lhe dados outros medicamentos para reduzir o risco de uma reação relacionada com a perfusão ou de uma reação cutânea antes de Portrazza lhe ser administrado.

Dose e administração

A dose recomendada de Portrazza é de 800 mg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas. Portrazza é administrado em associação com os medicamentos gemcitabina e cisplatina durante um máximo de 6 ciclos e, depois disso, é administrado em monoterapia. O número de perfusões irá depender da forma como responde e do tempo durante o qual responde ao tratamento. O seu médico discutirá isso consigo.

Este medicamento é administrado por perfusão intravenosa (numa veia) pelo sistemagota-a-gota. O tempo de perfusão é de cerca de 60 minutos.

No final deste folheto informativo, encontram-se instruções detalhadas para o seu médico ou enfermeiro sobre a forma de preparar a perfusão de Portrazza (ver “Instruções de manuseamento”).

Ajustes da dose

Durante cada perfusão, o seu médico ou enfermeiro irá verificar a ocorrência de quaisquer efeitos secundários. Se tiver uma reação relacionada com a perfusão durante o tratamento, a perfusão será feita mais lentamente, e as futuras perfusões também serão mais lentas. A duração da perfusão não deverá ultrapassar 2 horas. Ver também na secção 2 “Advertências e precauções”.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários importantes de Portrazza são reações cutâneas e coágulos sanguíneos nas veias.

Procure imediatamente ajuda médica se tiver algum dos efeitos a seguir mencionados:

Coágulos de sangue nas veias

É provável que ocorram coágulos de sangue nas veias em 8 em cada 100 doentes, aproximadamente. É provável que em aproximadamente 4 em cada 100 doentes, estes efeitos secundários sejam graves. Podem causar um bloqueio de um vaso sanguíneo na perna. Os sintomas podem incluir inchaço, dor e sensibilidade do membro. Os coágulos sanguíneos também podem causar um bloqueio nos vasos sanguíneos do pulmão. Os sintomas podem incluir dificuldade em respirar, dor torácica ou uma pulsação cardíaca anormal e desconforto.

Reações cutâneas

Podem ocorrer reações cutâneas em aproximadamente 80 em cada 100 doentes tratados com Portrazza, sendo geralmente ligeiras a moderadas. É provável que em aproximadamente 5 em cada 100 doentes, estas reações sejam graves. Os sintomas de reações cutâneas graves podem incluir pele acneiforme e erupção cutânea. Esta erupção assemelha-se geralmente a acne e muitas vezes abrange o rosto, a parte superior do peito e das costas, mas pode afetar qualquer zona do corpo. Na sua maioria, estes efeitos secundários desaparecem normalmente com o tempo, depois de terminado o tratamento com Portrazza.

Outros efeitos secundários possíveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- comichão, pele seca; descamação; problemas nas unhas (reações cutâneas)
- vômitos
- febre ou temperatura alta (pirexia)
- perda de peso
- úlceras na boca e aftas (estomatite)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tosse acompanhada de sangue (hemoptise)
- hemorragia nasal (epistaxis)
- sabores estranhos na boca; sabor metálico (disgeusia)
- inflamação nos olhos (conjuntivite)
- coágulos sanguíneos nas artérias
- infecção do trato urinário (bexiga e/ou rins)
- dor ao urinar (disúria)
- dificuldade em engolir (disfagia)
- espasmos musculares
- inflamação das veias das pernas (flebite)
- reações alérgicas
- dor na boca e na garganta (dor orofaríngea).

Portrazza também pode causar alterações nos resultados das análises ao sangue. Entre elas, incluem-se a diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio, cálcio, potássio ou fosfato.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Portrazza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Guardar no frigorífico (2° C – 8° C).

Não congelar.

Manter o frasco na embalagem exterior para o proteger da luz.

Solução para perfusão: Após a diluição e preparação, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação depois de preparado e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e geralmente não excedem 24 horas a uma temperatura entre 2° C e 8° C ou 4 horas a uma temperatura entre 9° C e 25° C. Não congelar nem agitar a solução para perfusão. Não administrar a solução, se observar partículas ou alterações da coloração.

Este medicamento destina-se a uma única utilização.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Portrazza

- A substância ativa é necitumumab. Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 16 mg de necitumumab.
- Cada frasco de 50 ml contém 800 mg de necitumumab.
- Os outros componentes são citrato de sódio di-hidratado (E331), ácido cítrico anidro (E330), cloreto de sódio (*ver secção 2 “Portrazza contém sódio”*), glicina (E640), manitol (E421), polisorbato 80 (E433) e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Portrazza e conteúdo da embalagem

Portrazza 800 mg concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado num frasco de vidro com uma tampa de borracha.

Está disponível em embalagens de:

- 1 frasco de 50 ml

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Holanda

Fabricante

Lilly, S.A.

Avda de la Industria, 30

Alcobendas

28108 Madrid

Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Kύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

Instruções de manuseamento
Portrazza 800 mg
concentrado para solução para perfusão
necitumumab

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Prepare a solução para perfusão utilizando técnicas de assepsia para garantir a esterilidade da solução depois de preparada.

Cada frasco destina-se a uma única utilização. Ispécione o conteúdo do frasco quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. Antes da diluição, o concentrado para solução para perfusão deve ser límpido a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelado. Caso sejam identificadas partículas ou alterações da coloração, não utilize o frasco.

Os frascos contêm 800 mg sob a forma de uma solução de 16 mg/ml de necitumumab; um frasco de 50 ml contém uma dose completa. Utilize apenas uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção como diluente.

Em caso de utilização de um recipiente pré-cheio para perfusão intravenosa

Retirar em condições de assepsia 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção do recipiente pré-cheio com 250 ml e transferir 50 ml do medicamento necitumumab para o recipiente para repor o volume total final do recipiente de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Em caso de utilização de um recipiente para perfusão intravenosa vazio

Transferir em condições de assepsia 50 ml do medicamento necitumumab para um recipiente para perfusão intravenosa vazio e adicionar 200 ml de solução para injeção estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para que o recipiente fique com o volume total de 250 ml. O recipiente deve ser invertido suavemente para misturar a solução. NÃO CONGELAR NEM AGITAR a solução para perfusão. NÃO diluir com outras soluções nem coperfundir com outros eletrólitos ou medicamentos.

Administrar com uma bomba de perfusão. Utilizar um acesso separado para a perfusão e, no final da perfusão, lavar o acesso com solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes da administração. Caso se observem partículas, não utilizar a solução para perfusão.

Eliminar qualquer porção não utilizada de necitumumab que fique no frasco, uma vez que o produto não contém conservantes antimicrobianos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.