

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Portrazza 800 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 800 mg necitumumab.
En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 16 mg necitumumab.
Koncentratet måste spädas före användning (se avsnitt 6.6).

Necitumumab är en human monoklonal IgG1-antikropp producerad i murina celler (NS0) genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 76 mg natrium.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning med pH 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Portrazza i kombination med gemcitabin- och cisplatinbaserad kemoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-uttryckande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som inte tidigare behandlats med kemoterapi för denna sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Necitumumab får endast administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av onkologisk kemoterapi.

Lämplig medicinsk utrustning för behandling av allvarliga infusionsreaktioner ska finnas tillgänglig under infusion av necitumumab. Återupplivningsutrustning måste finnas tillgängligt.

Dosering

Portrazza administreras som tillägg till gemcitabin- och cisplatinbaserad kemoterapi i upp till 6 behandlingscykler, följt av enbart Portrazza till patienter vars sjukdom inte har progredierat, fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Rekommenderad dos Portrazza är 800 mg (fast dos) administrerad som intravenös infusion under 60 minuter dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel. Om långsammare infusionshastighet är indicerad ska infusionstiden inte överstiga 2 timmar.

Patienterna ska övervakas under infusionen avseende tecken på infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

Premedicinering

För patienter som tidigare haft en överkänslighetsreaktion grad 1–2 eller infusionsrelaterad reaktion mot Portrazza rekommenderas premedicinering med kortikosteroid och antipyretikum samt en antihistamin.

Före varje necitumumabinfusion måste eventuell premedicinering med tanke på eventuella hudreaktioner övervägas (se avsnitt 4.4).

Dosjusteringar

Rekommenderade åtgärder vid infusionsrelaterade reaktioner och hudreaktioner finns i tabell 1 och 2.

Överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner

Tabell 1 – Rekommenderade åtgärder vid överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner

Toxicitetsgrad^a	Rekommenderad åtgärd (samtliga tillfällen)
Grad 1	<ul style="list-style-type: none">• Ge resten av infusionen med halverad infusionshastighet.^b• Övervaka patientens tillstånd och ev. försämring.• För efterföljande infusioner, se avsnittet om premedicinering.
Grad 2	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt infusionen. När reaktionen gått tillbaka till grad ≤ 1, återuppta infusionen med halverad infusionshastighet.^b• Övervaka patientens tillstånd och ev. försämring.• För efterföljande infusioner, se avsnittet om premedicinering.
Grad 3–4	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt infusionen omedelbart och avsluta/avstå all vidare behandling med necitumumab permanent.

^a Toxicitetsgrad enligt NCI-CTCAE, version 3.0

^b När infusionshastigheten har sänkts på grund av en överkänslighets-/infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 rekommenderas den lägre infusionshastigheten för alla efterföljande infusioner. Infusionstiden ska inte överstiga 2 timmar.

Tabell 2 – Rekommenderade åtgärder vid hudreaktioner

Toxicitetsgrad ^a	Rekommenderad åtgärd (samtliga tillfällen)
Grad 1 och 2	<ul style="list-style-type: none">• Ingen dosjustering behövs
Grad 3	<ul style="list-style-type: none">• Gör uppehåll i behandlingen i högst 6 veckor efter dag 1 i den senaste behandlingscykeln, tills symtomen gått tillbaka till grad ≤ 2. Sätt ut behandlingen permanent om symtomen inte gått tillbaka till grad ≤ 2 efter uppehåll i två konsekutiva cykler (6 veckor).• Efter förbättring till grad ≤ 2 återupptas behandlingen med reducerad dos om 400 mg. Om symtomen förvärras med 400 mg, sätt ut behandlingen permanent.• Om symtomen inte förvärras med 400 mg under minst en behandlingscykel kan dosen ökas till 600 mg. Om symtomen förvärras med 600 mg görs tillfälligt uppehåll, i högst 6 veckor efter dag 1 i den senaste behandlingscykeln, tills symtomen gått tillbaka till grad ≤ 2. Efter förbättring till grad ≤ 2 återupptas behandlingen med reducerad dos om 400 mg.• Om symtomen inte förvärras med 600 mg under ytterligare en behandlingscykel kan dosen ökas ytterligare till 800 mg.• Sätt ut behandlingen permanent om patienten får hudindurationer/fibros av grad 3.
Grad 4	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt infusionen med necitumumab omedelbart och permanent.

^a Toxicitetsgrad enligt NCI-CTCAE, version 3.0

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av necitumumab för en pediatrik population för indikationen icke-småcellig lungcancer.

Äldre

Ingen dosreduering, annat än den som rekommenderas för alla patienter, är nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det saknas data om administrering av necitumumab till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Ingen dosreduering rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Det saknas data om administrering av necitumumab till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Ingen dosreduering rekommenderas.

Administreringssätt

Portrazza är endast avsett för intravenöst bruk. Det administreras som intravenös infusion med en infusionspump under cirka 60 minuter. Portrazza får inte ges som intravenös bolus eller push (stötdos). Om patienten tidigare haft överkänslighets- eller infusionsrelaterade reaktioner ska rekommendationer om lämpliga åtgärder vid dessa reaktioner följas, enligt tabell 1.

Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för spädning. Portrazza-infusioner ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare allvarlig eller livshotande överkänslighetsreaktion mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Tromboemboliska händelser

Venösa tromboemboliska händelser (VTE) och arteriella tromboemboliska händelser (ATE), inklusive dödsfall, observerades vid behandling med necitumumab kombinerat med gemcitabin och cisplatin (se även avsnitt 4.8).

Administrering av necitumumab ska noga övervägas till patienter med tromboemboliska händelser i anamnesen (t.ex. lungemboli, djup ventrombos, hjärtinfarkt eller stroke) eller tidigare kända riskfaktorer för tromboemboliska händelser (såsom hög ålder, patienter som varit immobiliserade under längre tid, allvarligt hypovolemiska patienter, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili). Den relativa risken för VTE eller ATE var ungefär 3-faldigt högre för de patienter som tidigare haft VTE eller ATE.

Necitumumab bör inte ges till patienter med flera riskfaktorer för tromboemboliska händelser, såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

Trombosprofylax bör övervägas efter noggrann bedömning av patientens riskfaktorer (inklusive den ökade risken för allvarlig blödning hos patienter med kaviterande tumörer eller där tumören involverar större blodkärl).

Patienter och läkare bör vara medvetna om tecken och symptom på tromboembolism. Patienter skall instrueras att söka läkarvård om de utvecklar symptom som andfåddhet, bröstsmärta, svullna armar eller ben.

För patienter som får en VTE eller ATE ska utsättning av necitumumab övervägas efter en noggrann nytta-riskbedömning för den enskilde patienten.

I en klinisk prövning av avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp sågs en högre frekvens av allvarliga tromboemboliska händelser (inklusive fatala händelser) i gruppen som fick necitumumab plus pemetrexed och cisplatin än i gruppen som fick pemetrexed och cisplatin (se även avsnitt 4.8). Tillägget av necitumumab förbättrade inte effekten jämfört med enbart pemetrexed och cisplatin vid avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp.

Sjukdomar i hjärta och andningsvägar

En ökad frekvens av hjärt- och andningsstillestånd eller plötslig död har observerats med necitumumab. Hjärt- och andningsstillestånd eller plötslig död rapporterades hos 2,8 % (15/538) av de patienter som fick necitumumab i kombination med gemcitabin och cisplatin, jämfört med hos 0,6 % (3/541) av de patienter som fick enbart kemoterapi. Tolv av de femton patienterna dog inom 30 dagar efter den sista dosen av necitumumab och hade komorbida tillstånd inklusive historia med kranskärslsjukdom (n = 3), hypomagnesemi (n = 4), kronisk obstruktiv lungsjukdom (n = 7) och högt blodtryck (n = 5). Elva av de tolv patienterna dog ensamma utan vittnen. Patienter med allvarlig kranskärslsjukdom, hjärtinfarkt de senaste 6 månaderna, okontrollerad hypertoni och okontrollerad hjärtsvikt deltog inte i den pivotala studien. Den ökade risken för hjärtstillestånd eller plötslig död hos patienter som tidigare haft kranskärslsjukdom, hjärtsvikt eller arytmier jämfört med patienter utan dessa komorbida tillstånd är inte känd.

Överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner

Överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats med necitumumab. Dessa reaktioner debuterade vanligen efter den första eller andra administreringen av necitumumab. Övervaka patienten under och efter infusionen avseende tecken på överkänslighets- och infusionsrelaterade reaktioner,

med återupplivningsutrustning och lämpliga medicinska resurser snabbt tillgängliga. För patienter som tidigare fått en överkänslighetsreaktion grad 1–2 eller infusionsrelaterad reaktion mot Portrazza rekommenderas premedicinering med kortikosteroid och antipyretikum samt en antihistamin. För hantering och dosjustering, se avsnitt 4.2.

Hudreaktioner

Hudreaktioner har rapporterats med necitumumab (se avsnitt 4.8). Dessa debuterade främst under den första behandlingscykeln. För hantering och dosjustering, se avsnitt 4.2.

Förebyggande hudbehandling med fuktighetskräm, solskyddsmedel, topikala steroider (1 % hydrokortisonkräm) och ett oralt antibiotikum (t.ex. doxycyklin) efter kliniskt behov, kan användas för att hantera hudreaktioner. Patienterna kan rekommenderas att använda fuktighetskräm, solskyddsmedel och topikal steroidkräm på ansiktet, händerna, fötterna, halsen, ryggen och bröstet.

Avvikande elektrolytvärden

En progressiv sänkning av magnesiumvärdet i serum förekommer frekvent (81,3%) och kan leda till svår hypomagnesemi (18,7%) (se också avsnitt 4,8). Hypomagnesemi kan återkomma med samma svårighetsgrad eller värre efter doseringsuppehåll. Patienterna ska noga kontrolleras avseende serumelektrolyter, såsom magnesium, kalium och kalcium, före varje administrering av necitumumab och efter avslutad behandling med necitumumab, tills värdena återgått till de normala. Snabb tillförsel av elektrolytersättning rekommenderas i tillämpliga fall.

Infektioner

I en fas 2-studie där necitumumab i kombination med paklitaxel och karboplatin jämfördes mot enbart paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling till patienter med stadium IV av metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp, sågs en ökad frekvens av infektioner tidigt efter behandlingsstart, vilket ledde till efterföljande komplikationer i form av infektioner som lunginflammation och/eller sepsis. En liknande observation gjordes i en klinisk studie där necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin jämfördes med enbart pemetrexed och cisplatin som första linjens behandling av patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp.

Patienter med kliniska tecken på samtidig infektionstillstånd, inklusive tidiga tecken på aktiva infektioner, bör hållas under uppsikt. Behandling av infektioner ska initieras enligt lokala föreskrifter.

Äldre

Inga generella skillnader i effekt mellan armarna har observerats hos patienter över 70 års ålder. Samtidiga hjärtkärlsjukdomar, funktionsstatus samt sannolik tolerans för kemoterapi med tillägg av necitumumab ska därför bedömas noga innan behandling sätts in hos patienter över 70 år.

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Baserat på dess verkningsmekanism och djurmodeller där EGFR-uttrycket störs kan necitumumab orsaka fosterskador eller utvecklingsdefekter. Fertila kvinnor ska rekommenderas att inte bli gravida under tiden de behandlas med necitumumab. En effektiv preventivmetod måste användas under necitumumabbehandling och i upp till 3 månader efter den sista administreringen av necitumumab. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas (se avsnitt 4.6).

Saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller 76 mg natrium per dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga läkemedelsinteraktioner har observerats mellan Portrazza och gemcitabin/cisplatin. Farmakokinetiken för gemcitabin/cisplatin påverkades inte av samtidig administrering av necitumumab och farmakokinetiken för necitumumab påverkades inte av samtidig administrering av gemcitabin/cisplatin.

Inga andra formella interaktionsstudier med necitumumab har utförts på människa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att inte bli gravida under tiden de behandlas med necitumumab och ska informeras om den eventuella risken för graviditeten och fostret. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under necitumumabbehandlingen och i upp till 3 månader efter den sista administreringen av necitumumab. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av necitumumab i gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med necitumumab. Baserat på djurmodeller är den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR) involverad i den prenatala utvecklingen och kan vara avgörande för normal organogenes, proliferation och differentiering hos det växande embryot. Portrazza ska inte användas under graviditet eller av kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel, om inte den potentiella nyttan överstiger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om necitumumab utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring i bröstmjolk och oral absorption förväntas vara låga. En risk för det nyfödda barnet/spadbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Portrazza och under minst 4 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av necitumumab på fertiliteten hos människa. Inga djurstudier för att direkt bedöma fertiliteten har utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Portrazza har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienterna drabbas av behandlingsrelaterade symtom som påverkar koncentration och reaktionsförmåga bör de inte köra bil eller använda maskiner förrän effekterna avtar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste allvarliga biverkningarna (grad ≥ 3) som observerats hos patienter som behandlas med necitumumab är hudreaktioner (6,3 %) och venösa tromboemboliska händelser (4,3 %).

De vanligaste biverkningarna var hudreaktioner, venösa tromboemboliska händelser och avvikande laboratorievärden (hypomagnesemi och albuminkorrigerad hypokalcemi).

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade hos patienter med icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp redovisas nedan indelade enligt MedDRA:s organsystem, frekvens och svårighetsgrad. Frekvensen klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

I följande tabell redovisas biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad baserat på resultaten från SQUIRE, en global, två-armad, randomiserad multicenterstudie i fas 3 på vuxna patienter med NSCLC av skivepiteltyp som randomiserats till antingen behandling med necitumumab kombinerat med gemcitabin/cisplatin, eller enbart gemcitabin/cisplatin.

Tabell 3. Biverkningar rapporterade hos >1 % av patienterna behandlade med necitumumab i SQUIRE

Organsystem	Frekvens	Biverkning ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion	4,1	0,2	1,7	0,2
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk	8,6	0	5,7	0,4
	Vanliga	Smakförändringar	5,9	0,2	3,3	0
Ögon	Vanliga	Konjunktivit	5,6	0	2,2	0
Blodkärl	Vanliga	Venösa tromboemboliska händelser	8,2	4,3	5,4	2,6
	Vanliga	Arteriella tromboemboliska händelser	4,3	3,0	3,9	2,0
	Vanliga	Tromboflebit	1,7	0	0,4	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hemoptys	8,2	0,9	5,0	0,9
	Vanliga	Näsblod	7,1	0	3,1	0,2
	Vanliga	Orofaryngeal smärta	1,1	0	0,7	0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkning	28,8	2,8	25,0	0,9
	Mycket vanliga	Stomatit	10,4	1,1	6,3	0,6
	Vanliga	Dysfagi	2,2	0,6	2,2	0,2
	Vanliga	Munsår	1,5	0	0,4	0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudreaktioner	77,9	6,3	11,8	0,6
	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner/infusionsrelaterade reaktioner	1,5	0,4	2,0	0

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkramper	1,7	0	0,6	0
Njurar och urinvägar	Vanliga	Dysuri	2,4	0	0,9	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia	12,3	1,1	11,1	0,4
Undersökningar	Mycket vanliga	Hypomagnesemi ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Mycket vanliga	Albuminkorrigerad hypokalcemi ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Mycket vanliga	Hypofosfatemi ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Mycket vanliga	Hypokalemi ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Mycket vanliga	Viktne dgång	12,1	0,6	6,3	0,6

Förkortningar: GC = gemcitabin och cisplatin enbart; Portrazza+GC = necitumumab plus gemcitabin och cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

a Rekommenderad term enligt MedDRA (version 16).

b Tabellen visar biverkningsfrekvensen under studiens kemoterapifas under vilken Portrazza+GC direkt jämfördes med GC.

c Baserat på laboratorieanalyser. Endast patienter med baslinje- eller åtminstone ett postbaslinjerresultat är inkluderade.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tromboemboliska händelser

Venösa tromboemboliska händelser (VTE) rapporterades hos omkring 8 % av patienterna och var främst lungemboli och djup ventrombos. Svåra VTE rapporterades hos cirka 4 % av patienterna. Incidensen av fatala VTE var samma i båda armarna (0,2%). Arteriella tromboemboliska händelser (ATE) rapporterades hos omkring 4 % av patienterna och var främst stroke och hjärtinfarkt. Svåra ATE rapporterades hos 3 % av patienterna. Incidensen av fatala ATE var 0,6% i den aktiva armen jämfört med 0,2% i kontrollarmen (se även avsnitt 4.4).

I en klinisk prövning av avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp rapporterades venösa tromboliska händelser (VTE) hos omkring 11 % av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 8 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin), främst i form av lungemboli och djup ventrombos. Allvarliga VTE rapporterades hos cirka 6 % av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 4 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin).

Arteriella tromboemboliska händelser (ATE) rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 6 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin), främst i form av stroke och hjärtinfarkt. Allvarliga ATE rapporterades hos cirka 3 % av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 4 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin).

Hudreaktioner

Hudreaktioner rapporterades hos omkring 78 % av patienterna och var främst akneliknande utslag, acneiform dermatit, torr hud, klåda, hudsprickor, paronyki och hand-fotsyndrom. Svåra hudreaktioner rapporterades hos omkring 6 % av patienterna och 1,7 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av hudreaktioner. De flesta hudreaktionerna uppkom under den första behandlingscykeln och försvann inom 17 veckor efter starten (se också avsnitt 4.4).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 1,5 % av patienterna och var främst frossa, feber eller dyspné. Svåra infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 0,4 % av patienterna. De flesta infusionsrelaterade reaktionerna uppkom efter den första eller andra administreringen av necitumumab.

Toxicitet hos äldre eller patienter med ECOG funktionsstatus 2

Kliniskt relevant toxicitet hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) var densamma som hos den totala populationen patienter som fick necitumumab plus kemoterapi bestående av gemcitabin och cisplatin.

Ögonfranstrikomegali

Enstaka fall av grad 1 trikomogali har rapporterats hos patienter som behandlats med necitumumab.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering av necitumumab i kliniska prövningar på människa är begränsad. Den högsta dos necitumumab som studerats kliniskt i en fas 1-studie med doseskalering är 1 000 mg en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Observerade biverkningar var huvudvärk, kräkningar och illamående, vilket överensstämde med säkerhetsprofilen för den rekommenderade dosen. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av necitumumab.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar.

ATC-kod: L01XC22

Verkningsmekanism

Necitumumab är en rekombinant monoklonal human IgG1-antikropp som binder med hög affinitet och specificitet till human epidermal tillväxtfaktorreceptor 1 (EGFR) och blockerar ligandbindningsstället, vilket blockerar aktiviteten hos alla kända ligander och hämmar relevanta biologiska konsekvenser *in vitro*. Aktivering av EGFR har satts i samband med malign progression, induktion av angiogenes och hämning av apoptos eller celledöd. Necitumumab inducerar dessutom internalisering och nedbrytning av EGFR *in vitro*. *In vivo*-studier på cellinjederiverade xenograftmodeller av cancer hos människa, däribland icke-småcellig lungcancer, visar att necitumumab är effektivt mot cancer både som monoterapi och i kombination med gemcitabin och cisplatin.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet.

Totalt sett sågs låg incidens av behandlingsinducerade läkemedelsantikroppar och neutraliserande antikroppar hos patienter som behandlades med necitumumab och inget samband med säkerheten för dessa patienter. Det fanns inget samband mellan immunogenicitet och infusionsrelaterade reaktioner eller biverkningar som uppkom under behandlingen.

Klinisk effekt

SQUIRE, en global, randomiserad multicenterstudie av Portrazza med två armar utfördes på 1 093 patienter med NSCLC av skivepiteltyp i stadium IV (enl. American Joint Committee on Cancer, version 7). Studien inkluderade patienter med ECOG funktionsstatus 2 som inte tidigare behandlats för metastaserad sjukdom. Patienterna randomiserades till första linjens behandling med antingen Portrazza 800 mg plus kemoterapi i form av gemcitabin 1 250 mg/m² och cisplatin 75 mg/m² (Portrazza+GC-armen), eller enbart gemcitabin-cisplatin (GC-armen). Portrazza och gemcitabin administrerades dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel. Cisplatin administrerades dag 1 i varje 3-veckorscykel. Premedicinering före Portrazzabehandlingen krävdes inte. Förebyggande behandling av hudreaktioner tilläts inte innan den andra behandlingscykeln påbörjats. Patienterna fick högst sex kemoterapicykler i respektive behandlingsarm. Progressionsfria patienter i Portrazza+GC-armen fick fortsatt behandling med enbart Portrazza fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller återtagat samtycke. Det viktigaste effektmåttet var total överlevnad (OS) och understödjande effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS). Röntgenologisk bedömning av sjukdomsstatus utfördes var 6:e vecka tills röntgen visade på progressiv sjukdom (PD).

Demografi och baslinjekaraktäristika var jämförbara i de båda armarna. Medianåldern var 62 år (32–86), 83 % av patienterna var män, 83,5 % var kaukasier och 91 % var rökare. ECOG funktionsstatus var 0 för 31,5 %, 1 för 59,7 % och 2 för 9 % av patienterna. Över 50 % hade metastaser på mer än två ställen. I Portrazza+GC-armen fortsatte 51 % av patienterna med enbart Portrazza efter avslutad kemoterapi. Systemisk behandling efter studien var likartad i båda armarna (47,3 % i Portrazza+GC-armen och 44,7 % i GC-armen).

Effektdata visas i tabell 4

Tabel 4. Sammanfattning av effektdata (ITT-population)

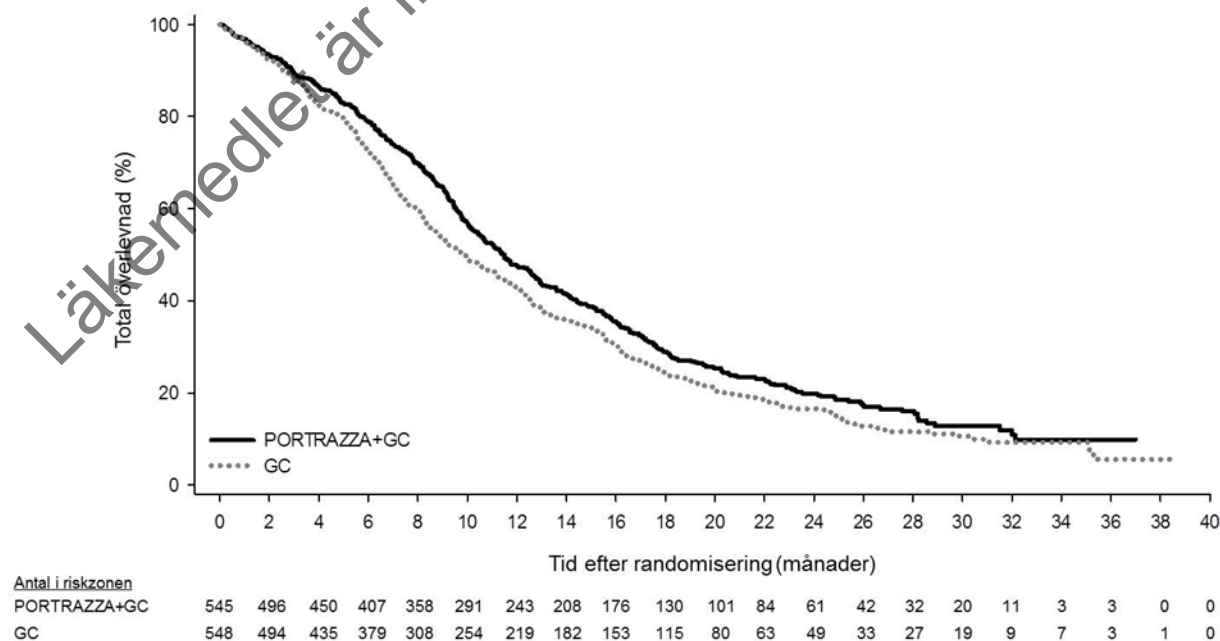
	Portrazza+GC-armen N=545	GC-armen N=548
Total överlevnad		
Antal händelser (n)	418	442
Median – mån. (95 % CI ^a)	11,5 (10,4, 12,6)	9,9 (8,9, 11,1)
Riskkvot (95 % CI) ^{b, c}	0,84 (0,74, 0,96)	
Tvåsidigt log-rank p-värde ^c	0,012	
Total överlevnadsfrekvens 1 år (%)	47,7	42,8
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (n)	431	417
Median – mån. (95 % CI)	5,7 (5,6, 6,0)	5,5 (4,8, 5,6)
Riskkvot (95 % CI) ^{b, c}	0,85 (0,74, 0,98)	
Tvåsidigt log-rank p-värde ^c	0,020	

a Förkortningar: KI = konfidensintervall

b Riskkvot uttryckt som behandling/kontroll och beräknat enligt Cox modell

c Stratifierat efter randomiseringsstrata (ECOG funktionsstatus [0-1 vs. 2], och geografisk region [Nordamerika, Europa och Australien kontra Sydamerika, Sydafrika och Indien kontra Östasien])

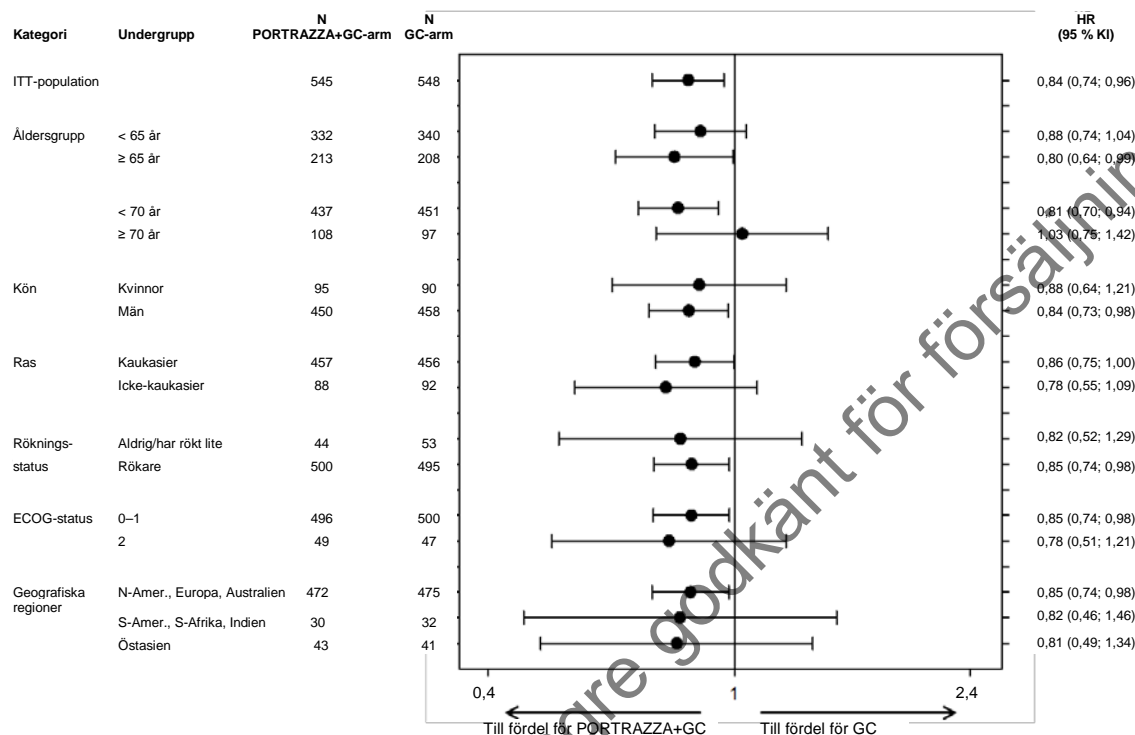
Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad



Förkortningar: C = cisplatin; G = gemcitabin.

En förbättring observerades i undergrupperna för OS och PFS inklusive de i förväg specificerade stratifieringsfaktorerna [ECOG funktionsstatus (0-1 mot 2) och geografisk region (Nordamerika, Europa och Australien kontra Sydamerika, Sydafrika och Indien kontra Östasien)]; för patienter 70 år och äldre, riskkvot för total överlevnad var 1,03 (0,75, 1,42) (se figur 2).

Figur 2. Forest plot för undergruppsanalys av total överlevnad (ITT-population)



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

En i förväg planerad explorativ analys, utförd efter den primära analysen, fastställde utfallet av klinisk effekt som graden av tumörens EGFR-proteinuttryck.

Av ITT-populationen, kunde 982 patienter (89,8%) utvärderas genom en analys av EGFRs proteinuttryck via immunohistokemi (IHC) med ett Dako pharmDx-kit. En tumör ansågs vara EGFR-uttryckande om åtminstone en färgad cell kunde identifieras. Den stora majoriteten av patienterna (95,2% av utvärderingsbara patienter, n = 935) hade tumörprover som uttryckte EGFR-protein; för 4,8% (n = 47) kunde inte något EGFR-proteinuttryck upptäckas. Det fanns inga relevanta skillnader i fördelningen av demografi, sjukdomskaraktäristika, eller användning av systemisk terapi efter studien mellan gruppen patienter med detekterbart EGFR proteinuttryck och ITT-populationen.

Hos patienter med detekterbart EGFR-proteinuttryck (den indikerade patientpopulationen), hade total överlevnad signifikant förbättrats i Portrazza+GC-armen jämfört med GC-armen med en uppskattad minskning av risken för dödsfall med 21% (hazard ratio [HR] = 0,79 [0,69, 0,92] ; p = 0,002) och en median-OS på 11,7 månader i Portrazza+GC-armen och 10,0 månader i GC-armen. En statistiskt signifikant förbättring för progressionsfri överlevnad har också observerats (HR = 0,84 [0,72, 0,97], p = 0,018), med en median PFS 5,7 månader i Portrazza+GC-armen och 5,5 månader i GC-armen.

Hos patienter med detekterbart EGFR-proteinuttryck, kunde ingen trend observerats som visade ökad effekt med ökande nivåer av EGFR-uttryck.

Hos patienter utan påvisbart EGFR-proteinuttryck observerades ingen förbättring i total överlevnad (hazard ratio [HR] = 1,52 [0,74, 3,12]) eller progressionsfri överlevnad (hazard ratio [HR] = 1,33 [0,65, 2,70]).

I en klinisk fas 2-studie undersöktes necitumumab i kombination med paklitaxel och karboplatin mot enbart paklitaxel och karboplatin (106 jämfört med 55 patienter, 2: 1-randomisering) som första linjens behandling av patienter med stadium IV av metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp. Man såg fler dödsfall, inklusive dödsfall på grund av infektion, för patienterna som fick necitumumab plus paklitaxel/karboplatin under de första 4 månaderna (se även avsnitt 4.4), med en senare trend mot förbättrad överlevnad efter 4 månader. Den totala överlevnaden hazard ratio [HR] var 0,83 [0,55, 1,52].

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Portrazza för alla grupper av den pediatrika populationen för icke-småcellig lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter dosering av 800 mg necitumumab dag 1 och dag 8 i en 21-dagarscykel var det geometriska medelvärdet för C_{\min} för necitumumab 98,5 µg/ml (KI 80 %) i serum från patienter med NSCLC av skivepiteltyp efter fem behandlingscykler då det kombinerats med gemcitabin och cisplatin.

Absorption

Portrazza administreras som intravenös infusion. Inga studier har utförts med andra administreringsvägar.

Distribution

Distributionen av Portrazza följer en bifasisk nedgång. Baserat på en populationsfarmakogenetisk analys var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state för necitumumab 6,97 l (CV 31 %).

Eliminering

Clearance av necitumumab är koncentrationsberoende. Genomsnittlig total systemisk clearance (CL_{tot}) vid steady state efter administrering av 800 mg dag 1 och dag 8 i en 21-dagarscykel var 0,014 l/h (CV 39 %). Det motsvarar en halveringstid på cirka 14 dagar. Förväntad tid innan steady state uppnåtts var cirka 70 dagar.

Särskilda patientgrupper

En populationsfarmakogenetisk analys visade att ålder, kön och ras inte påverkade necitumumabs farmakokinetik, medan clearance och distributionsvolym hade ett mindre än proportionellt positivt samband med kroppsvikten. Även om modeller tyder på att dispositionen av necitumumab var statistiskt avhängigt kroppsvikten, visar simuleringar att viktbaserad dosering inte skulle minska PK-variabiliteten på något avgörande sätt. Inga dosjusteringar behövs för dessa underpopulationer.

Äldre

Baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen påverkar inte patientens ålder exponeringen för necitumumab.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för necitumumab. Baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen påverkar inte njurfunktionen, angiven som kreatininclearance (CrCl), farmakokinetiken för necitumumab.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för necitumumab. Baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen har inte leverstatus, (angivet som värden på alaninaminotransferas, aspartataminotransferas och totalt bilirubin) någon signifikant effekt på farmakokinetiken för necitumumab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Dosberoende och reversibel hudtoxicitet observerades i den 26 veckor långa studien på apor. Hudbiverkningarna stämde överens med de kända klasseffekterna av EGFR-hämmare.

Inga specifika djurstudier för att undersöka necitumumab avseende karcinogen potential eller potential att ge nedsatt fertilitet, har utförts. Risken för nedsatt fertilitet är okänd. Inga biverkningar på reproduktionsorganen sågs dock hos han- och honapor som behandlades med necitumumab i 26 veckor.

Humant IgG1 passerar placentabariären. Necitumumab kan därmed överföras från modern till fostret. Inga specifika djurstudier har utförts för att utvärdera effekten av necitumumab på reproduktionsförmåga och fosterutveckling, men baserat på dess verkningsmekanism och djurmodeller där EGFR-uttrycket störs, kan necitumumab eventuellt ge fosterskador eller utvecklingsanomalier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (dihydrat) (E331)
Citronsyra, vattenfri (E330)
Natriumklorid
Glycin (E640)
Mannitol (E421)
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Portrazza-infusioner ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
2 år.

Efter spädning

Efter beredning enligt anvisningarna innehåller infusionslösningar av Portrazza inga antimikrobiella konserveringsmedel.

Den färdigberedda doseringslösningen bör användas omedelbart för att minska risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ska den färdigberedda lösningen av necitumumab förvaras vid 2 °C–8 °C under högst 24 timmar. Den kan förvaras vid 9 °C–25 °C i upp till 4 timmar. Lösningen ska förvaras skyddad mot ljus. Exponering för omgivande ljus under kort tid vid beredning och administrering kan accepteras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml lösning i injektionsflaska (typ I-glas) med propp av klorbutylelastomer, aluminiumförsegling och polypropylenlock.

Förpackning om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik för att garantera att den färdigberedda lösningen är steril.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Kontrollera att vätskan i injektionsflaskan inte innehåller partiklar eller är missfärgad. Koncentratet till infusionslösningen måste vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt före spädning. Om lösningen innehåller partiklar eller är missfärgad ska den kasseras.

Injektionsflaskorna innehåller 800 mg som en 16 mg/ml-lösning av necitumumab. En 50 ml-flaska innehåller hela dosen. Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för spädning.

För administrering med förfyllda intravenösa infusionsbehållare

Avlägsna med aseptisk teknik 50 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) från den förfyllda 250 ml-behållaren och överför 50 ml necitumumab till behållaren så att den totala volymen slutligen åter är 250 ml. Blanda genom att försiktigt vända behållaren upp och ner. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd EJ med andra lösningar eller infundera tillsammans med elektrolyter eller andra läkemedel.

För administrering med tomma intravenösa infusionsbehållare

Överför med aseptisk teknik 50 ml necitumumab till en tom intravenös infusionsbehållare och tillsätt 200 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) så att den totala volymen i behållaren uppgår till 250 ml. Blanda genom att försiktigt vända behållaren upp och ner. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd EJ med andra lösningar eller infundera tillsammans med elektrolyter eller andra läkemedel.

Administrera med hjälp av infusionspump. En separat infusionsslang måste användas och slangen måste spolras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) efter avslutad infusion.

Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på partiklar. Om det finns partiklar i infusionslösningen ska denna kasseras.

Kassera allt oanvänt necitumumab som finns kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1084/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av Portrazza (necitumumab) ska innehavare för godkännande av försäljning i varje medlemsland komma överens med den nationella myndigheten om innehåll och format för utbildningsmaterial, inklusive media för kommunikation, distributionsform och andra aspekter på programmet.

I alla länder där Portrazza (necitumumab) marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) försäkra sig om att alla förskrivare (onkologer) är informerade om de särskilda villkoren för säker användning av necitumumab. Materialet informerar om riskerna för arteriella/venösa tromboliska händelser och sjukdomar i hjärta och andningsvägar.

Viktiga delar i förskrivarens utbildningsmaterial:

- o Vikten av att bedöma riskerna innan behandling med necitumumab inleds.
- o Beskrivning av tromboemboliska händelser, inklusive incidens i kliniska prövningar.
- o Patienter och läkare bör vara medvetna om tecken och symtom på tromboembolism. Patienterna skall instrueras att söka läkarvård om de får symtom på tromboembolism, såsom andfåddhet, bröstsmärta, svullna armar eller ben.
- o Man bör noga överväga användning av necitumumab till patienter som tidigare haft tromboemboliska händelser eller har befintliga riskfaktorer för tromboemboliska händelser.
- o Information om relativa risken för VTE eller ATE hos patienter med en historia av VTE eller ATE.
- o Necitumumab ska inte ges till patienter med flera riskfaktorer för tromboemboliska händelser, såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.
- o Man bör överväga trombosprofylax efter noggrann bedömning av patientens riskfaktorer.
- o Utsättning av necitumumab hos patienter som upplever en VTE eller ATE bör övervägas efter en noggrann nytta riskbedömning för den enskilda patienten.
- o Beskrivning av sjukdomar i hjärta och andningsvägar inklusive incidens i kliniska prövningar.
- o Information om att ökad risk för hjärtstillestånd eller plötslig död hos patienter som tidigare haft kranskärllsjukdom, hjärtsvikt, eller arytmier jämfört med dem utan dessa komorbida tillstånd är inte känd.
- o Instruktion till vårdpersonal att läsa materialet tillsammans med produktresumén.

Utbildningspaketet för förskrivare ska även innehålla:

- o Produktresumé
- o Bipacksedel

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Portrazza 800 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
necitumumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska om 50 ml innehåller 800 mg necitumumab (16 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat (dihydrat), vattenfri citronsyra, natriumklorid, glycin, mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektioner. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

800 mg/50 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1084/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Portrazza 800 mg sterilt koncentrat
necitumumab
För i.v. bruk efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

800 mg/50 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Portrazza 800 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning necitumumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Portrazza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Portrazza
3. Hur du får Portrazza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Portrazza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Portrazza är och vad det används för

Portrazza innehåller den aktiva substansen necitumumab som tillhör en grupp substanser kallade monoklonala antikroppar.

Necitumumab känner igen och binder till ett specifikt protein på ytan av vissa cancerceller. Detta protein kallas epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR). Andra proteiner i kroppen (så kallade tillväxtfaktorer) kan fästa på EGFR och stimulera cancercellernas tillväxt och delning. Necitumumab hindrar andra proteiner från att bindas till EGFR och gör därmed att cancercellerna inte kan växa och dela sig.

Portrazza används i kombination med andra cancerläkemedel till vuxna för behandling av en viss typ av lungcancer i framskridet stadium (icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp), där cellerna har EGFR-protein på ytan. De andra cancerläkemedlen som det kombineras med är gemcitabin och cisplatin.

2. Vad du behöver veta innan du får Portrazza

Du ska inte få Portrazza

- om du någon gång har fått en allvarlig allergisk reaktion mot necitumumab eller något av de övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska **omedelbart** om något av det följande gäller dig (eller om du är osäker) **under eller efter behandling** med Portrazza:

– Blodproppar i artärer eller vener

Portrazza kan leda till blodproppar i artärer eller vener. Symtomen kan vara svullnad, smärta och ömhet i extremiteten, andningssvårigheter, bröstsmärta, eller onormala hjärtslag och

obehagskänsla. Din läkare kommer att diskutera med dig om du kommer att behöva några förebyggande åtgärder. Se också avsnitt 4 för information om symtom på blodpropp.

– **Hjärt- och luftvägssjukdomar**

Fall av hjärt- och luftvägssjukdomar och oförklarliga dödsfall observerades hos patienter som behandlades med Portrazza i kombination med gemcitabin och cisplatin och hos patienter som behandlades med enbart gemcitabin och cisplatin. Orsaken till dessa dödsfall och sambandet med behandlingen var inte alltid kända. Portrazza kan öka denna risk. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

– **Infusionsrelaterade reaktioner**

Reaktioner i samband med en infusion kan förekomma vid behandlingen med Portrazza. Dessa reaktioner kan vara allergiska. Du och läkaren kommer att diskutera om några förebyggande åtgärder eller förbehandling behövs. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera om du får biverkningar under infusionen. Om du får en allvarlig infusionsrelaterad reaktion kan läkaren eventuellt rekommendera att Portrazza-dosen justeras, eller avbryta behandlingen med Portrazza. I avsnitt 4 finns mer information om infusionsrelaterade reaktioner som kan uppkomma under eller efter infusionen.

– **Hudreaktioner**

Portrazza kan ge biverkningar i huden. Du och läkaren kommer att diskutera om några förebyggande åtgärder eller förbehandling behövs. Om du får en allvarlig hudreaktion kan läkaren eventuellt rekommendera att Portrazza-dosen justeras, eller avbryta behandlingen med Portrazza. I avsnitt 4 finns mer information om hudreaktioner.

– **Magnesium-, kalcium-, kalium- och fosfatvärden i blodet**

Under behandlingen kommer din läkare att kontrollera mängden av flera olika substanser i blodet, till exempel magnesium, kalcium, kalium och fosfat. Om värdena är för låga kan läkaren skriva ut lämpliga tillskottspreparat.

– **Infektioner**

Kontakta läkare om du har tecken på infektion innan behandlingen påbörjas.

Barn och ungdomar

Portrazza ska inte ges till patienter under 18 år eftersom det saknas information om hur det verkar i den här åldersgruppen.

Andra läkemedel och Portrazza

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Graviditet och amning

Innan behandlingen inleds måste du tala om för läkaren om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Under tiden du får läkemedlet och i minst 3 månader efter den sista dosen Portrazza ska du inte bli gravid eftersom detta läkemedel kan skada fostret. Tala med läkaren om vilket preventivmedel som passar dig bäst.

Amma inte ditt barn under behandlingen med Portrazza och minst 4 månader efter att du fick den sista dosen, eftersom detta läkemedel kan skada barnets tillväxt och utveckling.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du får några symtom som påverkar din förmåga att koncentrera dig och reagera, ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän effekten avtar.

Portrazza innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 76 mg natrium per dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du får Portrazza

Din Portrazza-behandling kommer att övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerläkemedel.

Premedicinering

Du kanske får läkemedel som minskar risken för en infusionsrelaterad reaktion eller hudreaktion innan du får Portrazza.

Dos och administrering

Den rekommenderade dosen av Portrazza är 800 mg dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel. Portrazza ges i kombination med läkemedlen gemcitabin och cisplatin i upp till 6 cykler. Därefter ges det ensamt. Antalet infusioner beror på hur och hur länge du svarar på behandlingen med Portrazza. Läkaren diskuterar detta med dig.

Läkemedlet ges som en intravenös (i en ven) infusion via dropp. Droppet ges under cirka 60 minuter.

Noggranna anvisningar för din läkare eller sjuksköterska om hur Portrazza-infusionen ska beredas finns i slutet av denna bipacksedel (se "Hanteringsanvisningar").

Dosjusteringar

Under varje infusion kommer läkaren eller sköterskan att kontrollera om några biverkningar uppkommer. Om du får en infusionsrelaterad reaktion under behandlingen kommer resten av den pågående infusionen och alla efterföljande infusioner att ges långsammare. Infusionstiden ska inte överstiga 2 timmar. Se även avsnitt 2 under "Varningar och försiktighet".

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De viktigaste biverkningarna av Portrazza är hudreaktioner och blodproppar i venerna.

Sök vård omedelbart om du får något av följande:

Blodproppar i venerna

Blodproppar i venerna kan förekomma hos cirka 8 av 100 patienter. Hos cirka 4 av 100 patienter kan dessa biverkningar vara allvarliga. De kan leda till att ett blodkärl i ett ben täpps till. Symtomen kan vara svullnad, smärta och ömhet i benet. Blodproppar kan också leda till att blodkärlen i lungorna täpps till. Symtomen kan vara andningssvårigheter, bröstsmärta, onormala hjärtslag eller att man mår dåligt.

Hudreaktioner

Hudrelaterade reaktioner kan förekomma hos cirka 80 av 100 patienter som får Portrazza och är oftast lindriga eller måttliga. Hos cirka 5 av 100 patienter kan dessa hudreaktioner vara allvarliga. Symtomen vid svåra hudreaktioner kan vara akne-liknande reaktioner och hudutslag. Hudutslagen liknar ofta akne och finns ofta i ansiktet och på övre delen av bröstkorgen och ryggen, men kan förekomma överallt på kroppen. De flesta av dessa biverkningar avtar med tiden när man slutat med Portrazza-behandlingen.

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- klåda, torr hud, fjällning, nagelproblem (hudreaktioner)
- kräkning
- feber (pyrexia)
- viktminskning
- sår i munslemhinnan/munsår (stomatit).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- blodiga upphostningar (hemoptys)
- näsblod (epistaxis)
- smakförändringar, metallisk smak i munnen (dysgeusi)
- ögoninflammation (konjunktivit)
- blodproppar i artärerna
- urinvägsinfektion (urinblåsa och/eller njurar)
- smärta när man kissar (dysuri)
- sväljsvårigheter (dysfagi)
- muskelkramper
- inflammation i venerna i benen (flebit)
- allergiska reaktioner
- smärtor i mun och svalg (orofaryngeal smärta)

Portrazza kan även orsaka förändrade värden vid blodtester. Nivåerna av magnesium, kalcium, kalium eller fosfat kan vara låga.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Portrazza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter ”Utg.dat” respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2° C till 8° C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionslösning: Efter spädning och beredning måste läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning, vilka normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, eller upp till 4 timmar 9 °C–25 °C. Infusionslösningen får inte frysas eller skakas. Administrera inte lösningen om du märker att den innehåller partiklar eller är missfärgad.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsförteckningen

- Den aktiva substansen är necitumumab. Varje milliliter av koncentratet till infusionsvätska, lösning, innehåller 16 mg necitumumab.
En injektionsflaska à 50 ml innehåller 800 mg necitumumab.
- Övriga ingredienser är natriumcitrat (dihydrat) (E331), vattenfri citronsyra (E330), natriumklorid (*se avsnitt 2 "Portrazza innehåller natrium"*), glycin (E640), mannitol (E421), polysorbit 80 (E433) och vatten för injektioner.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Portrazza 800 mg koncentrat till infusionsvätska (sterilt koncentrat) är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning i en injektionsflaska med en gummipropp.

Den finns i förpackningar om:

- 1 injektionsflaska om 50 ml

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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.

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Denna bipacksedel ändrades senast <{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Hanteringsanvisningar
Portrazza 800 mg
koncentrat till infusionsvätska, lösning
necitumumab

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik för att garantera att den färdigberedda lösningen är steril.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Kontrollera att vätskan i injektionsflaskan inte innehåller partiklar eller är missfärgad. Koncentratet till infusionslösningen måste vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt före spädning. Om lösningen innehåller partiklar eller är missfärgad ska den kasseras.

Injektionsflaskorna innehåller 800 mg som en 16 mg/ml-lösning av necitumumab. En 50 ml-flaska innehåller hela dosen. Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för spädning.

För administrering med förfyllda intravenösa infusionsbehållare

Avlägsna med aseptisk teknik 50 ml natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) från den förfyllda 250 ml-behållaren och överför 50 ml necitumumab till behållaren så att den totala volymen slutligen åter är 250 ml. Blanda genom att försiktigt vända behållaren upp och ner. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd EJ med andra lösningar eller infundera tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

För administrering med tomma intravenösa infusionsbehållare

Överför med aseptisk teknik 50 ml necitumumab till en tom intravenös infusionsbehållare och tillsätt 200 ml steril natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) så att den totala volymen i behållaren uppgår till 250 ml. Blanda genom att försiktigt vända behållaren upp och ner. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd EJ med andra lösningar eller infundera tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

Administrera med hjälp av infusionspump. En separat infusionsslang måste användas och slangen måste spolas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) efter avslutad infusion.

Läkemedel som ges parenteralt ska före administreringen inspekteras avseende partiklar. Om det finns partiklar i infusionslösningen ska denna kasseras.

Kassera allt oanvänt necitumumab som finns kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.