

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Portrazza 800 mg concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino da 50 mL contiene 800 mg di necitumumab.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 16 mg di necitumumab.

Il concentrato deve essere diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Necitumumab è un anticorpo monoclonale umano IgG<sub>1</sub> prodotto con la tecnica del DNA ricombinante nelle cellule murine (NS0).

### Eccipiente con effetto noto

Ogni flaconcino da 50 mL contiene circa 76 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido da limpido a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo, a pH 6.0.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Portrazza in associazione con gemcitabina e cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad istologia squamosa e con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), non trattati con precedente chemioterapia per tale condizione.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Necitumumab deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia anti-tumorale.

Adeguate risorse mediche per il trattamento delle gravi reazioni da infusione devono essere disponibili durante le infusioni di necitumumab. Deve essere assicurata la disponibilità di attrezzature per la rianimazione.

### Posologia

Portrazza è somministrato in associazione alla chemioterapia con gemcitabina e cisplatino fino ad un massimo di 6 cicli di trattamento, seguiti dalla somministrazione di Portrazza in monoterapia nei pazienti in cui la malattia non sia progredita, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

La dose raccomandata di Portrazza è 800 mg (dose fissa) somministrati mediante infusione endovenosa di 60 minuti nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni. Se è indicata una velocità ridotta di infusione, la durata non deve superare le 2 ore.

I pazienti devono essere monitorati durante l'infusione per la comparsa di segni di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

#### Premedicazione

Nei pazienti che hanno presentato una ipersensibilità o una reazione correlata all'infusione di Portrazza di Grado 1 o 2, si raccomanda una premedicazione con un corticosteroide ed un antipiretico in aggiunta ad un antistaminico.

Prima di ogni infusione di necitumumab, deve essere considerata una premedicazione per la possibile comparsa di reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.4).

#### Modifiche della posologia

Raccomandazioni per la gestione delle reazioni correlate all'infusione e delle reazioni cutanee sono riportate nelle tabelle 1 e 2.

#### *Ipersensibilità/Reazioni correlate all'infusione*

**Tabella 1 - Raccomandazioni per la gestione delle reazioni di ipersensibilità/correlate all'infusione**

<b>Grado di tossicità<sup>a</sup></b>	<b>Raccomandazioni (ad ogni insorgenza)</b>
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diminuzione della velocità di infusione del 50% per tutta la durata dell'infusione.<sup>b</sup></li><li>• Monitorare il paziente per il peggioramento delle condizioni.</li><li>• Per le infusioni successive, si prega di consultare la sezione relativa alla premedicazione.</li></ul>
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompere l'infusione; quando la reazione si è ridotta al Grado <math>\leq</math> 1, riprendere l'infusione ad una velocità ridotta del 50%.<sup>b</sup></li><li>• Monitorare il paziente per il peggioramento delle condizioni.</li><li>• Per le infusioni successive, si prega di consultare la sezione relativa alla premedicazione.</li></ul>
Grado 3-4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompere immediatamente e definitivamente il trattamento con necitumumab.</li></ul>

<sup>a</sup>Grado di tossicità secondo il NCI CTCAE, Versione 3.0

<sup>b</sup>Una volta che la velocità di infusione è stata ridotta a causa di una reazione di ipersensibilità/correlata all'infusione di Grado 1 o 2, si raccomanda di utilizzare una velocità di infusione ridotta per tutte le infusioni successive. La durata di infusione non deve superare le 2 ore.

**Tabella 2 - Raccomandazioni per la gestione delle reazioni cutanee**

<b>Grado di tossicità<sup>a</sup></b>	<b>Raccomandazioni (ad ogni insorgenza)</b>
Grado 1 e 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non è necessaria alcuna modifica della dose.</li></ul>
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sospendere temporaneamente, per un massimo di 6 settimane dopo il Giorno 1 del ciclo di trattamento più recente, fino a quando i sintomi diminuiscono al Grado <math>\leq 2</math>. Interrompere definitivamente se i sintomi non diminuiscono al Grado <math>\leq 2</math> dopo aver sospeso per 2 cicli consecutivi (6 settimane).</li><li>• Dopo miglioramento al Grado <math>\leq 2</math>, riprendere il trattamento alla dose ridotta di 400 mg. Se i sintomi peggiorano alla dose di 400 mg, interrompere definitivamente.</li><li>• Se i sintomi non peggiorano alla dose di 400 mg per almeno 1 ciclo di trattamento, la dose può essere aumentata a 600 mg. Se i sintomi peggiorano alla dose di 600 mg, sospendere temporaneamente, per un massimo di 6 settimane dopo il Giorno 1 del ciclo di trattamento più recente, fino a quando i sintomi diminuiscono al Grado <math>\leq 2</math>. Dopo miglioramento al Grado <math>\leq 2</math>, riprendere il trattamento alla dose ridotta di 400 mg.</li><li>• Se i sintomi non peggiorano alla dose di 600 mg per un altro ciclo di trattamento, la dose può essere ulteriormente aumentata a 800 mg.</li><li>• Interrompere definitivamente se i pazienti manifestano un Grado 3 con sclerosi della cute/fibrosi.</li></ul>
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompere immediatamente e definitivamente il trattamento con necitumumab.</li></ul>

<sup>a</sup>Grado di tossicità secondo il NCI CTCAE, Versione 3.0

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di necitumumab nella popolazione pediatrica per l'indicazione nel carcinoma polmonare non a piccole cellule.

#### *Pazienti anziani*

Non sono necessarie riduzioni della dose oltre a quelle raccomandate per tutti i pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Pazienti con compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non sono necessarie modifiche della dose (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati riguardanti la somministrazione di necitumumab nei pazienti con compromissione renale severa. Non sono raccomandate riduzioni della dose.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Non ci sono dati riguardanti la somministrazione di necitumumab nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2). Non sono raccomandate riduzioni della dose.

### Modo di somministrazione

Portrazza è esclusivamente per uso endovenoso, ed è somministrato in circa 60 minuti tramite pompa per infusione. Portrazza non deve essere somministrato in bolo o mediante infusione endovenosa rapida. In caso di precedente reazione di ipersensibilità o di reazione correlata all'infusione, devono essere seguite le raccomandazioni per la gestione di tali eventi, come riportato in Tabella 1.

Come diluente deve essere usato solo il cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile. Le infusioni di Portrazza non devono essere somministrate o mescolate con le soluzioni di glucosio. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Pazienti con una storia di ipersensibilità severa o pericolosa per la vita al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Eventi tromboembolici

Eventi tromboembolici venosi (VTE) ed eventi tromboembolici arteriosi (ATE), inclusi casi con esito fatale, sono stati osservati con necitumumab somministrato in associazione con gemcitabina e cisplatino (vedere anche paragrafo 4.8).

La somministrazione di necitumumab deve essere attentamente valutata in quei pazienti con una storia di eventi tromboembolici (come l'embolia polmonare, la trombosi venosa profonda, l'infarto del miocardio, l'ictus) o di fattori di rischio preesistenti per gli eventi tromboembolici (come in caso di età avanzata, pazienti con prolungati periodi di immobilizzazione, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti con disturbi trombofilici congeniti o acquisiti). Il rischio relativo di VTE o di ATE è stato circa 3 volte superiore nei pazienti con anamnesi di VTE o ATE.

Necitumumab non deve essere somministrato in pazienti con più fattori di rischio per gli eventi tromboembolici, a meno che i benefici non siano superiori ai rischi per il paziente.

Una tromboprolifassi deve essere considerata dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio del paziente (inclusi l'aumentato rischio di sanguinamento grave in caso di cavitazione del tumore o interessamento dei grossi vasi sanguigni centrali).

Pazienti e medici devono essere consapevoli dei segni e dei sintomi della malattia tromboembolica. I pazienti devono essere istruiti a richiedere una assistenza medica se si manifestano sintomi come respiro corto, dolore al torace, gonfiore all'arto superiore o a quello inferiore.

Dopo un'attenta valutazione del rischio beneficio per il singolo paziente deve essere presa in considerazione l'interruzione della somministrazione di necitumumab nei pazienti che presentano un VTE o un ATE.

In uno studio clinico nel carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato e ad istologia non squamosa, i pazienti hanno presentato un'aumentata percentuale di eventi tromboembolici gravi (inclusi eventi fatali) nel braccio di trattamento con necitumumab in combinazione con pemetrexed e cisplatino rispetto al braccio di trattamento con pemetrexed e cisplatino (vedere anche paragrafo 4.8). In pazienti con NSCLC non squamoso in stadio avanzato, l'aggiunta di necitumumab non ha determinato un miglioramento dei risultati di efficacia rispetto al trattamento con solo pemetrexed e cisplatino.

#### Patologie cardiorespiratorie

Con necitumumab è stata osservata un'aumentata frequenza di arresto cardiorespiratorio o di morte improvvisa. L'arresto cardiorespiratorio o la morte improvvisa è stato riportato nel 2,8% (15/538) dei pazienti trattati con necitumumab in associazione con gemcitabina e cisplatino rispetto allo 0,6% (3/541) dei pazienti trattati con la sola chemioterapia. Dei 15 pazienti, 12 sono deceduti entro 30 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose di necitumumab ed hanno presentato condizioni di comorbidità tra cui una storia di coronaropatia (n=3), ipomagnesemia (n=4), malattia polmonare cronica ostruttiva (n=7) e ipertensione (n=5). In 11 dei 12 pazienti la morte si è verificata in assenza di testimoni. I pazienti con coronaropatia significativa, con infarto del miocardio entro i 6 mesi precedenti, con ipertensione non controllata e con insufficienza cardiaca congestizia non controllata non sono stati arruolati nello studio registrativo. Non è noto il rischio incrementale di arresto cardiorespiratorio o di morte improvvisa in pazienti con storia di coronaropatia, insufficienza cardiaca congestizia, o aritmie in confronto a quelli in cui queste condizioni di comorbidità non erano presenti.

### Ipersensibilità/Reazioni correlate all'infusione

Con necitumumab sono state riportate reazioni di ipersensibilità/reazioni correlate all'infusione (IRRs). L'insorgenza delle manifestazioni di solito si è verificata dopo la prima o la seconda somministrazione di necitumumab. Monitorare i pazienti durante e dopo l'infusione per i segni di ipersensibilità e delle reazioni correlate all'infusione con attrezzature per la rianimazione e adeguate risorse mediche prontamente disponibili.

Nei pazienti che hanno presentato una precedente reazione di ipersensibilità a Portrazza o una reazione correlata alla sua infusione di Grado 1 o 2, si raccomanda la premedicazione con un corticosteroide ed un antipiretico in aggiunta ad un antistaminico.

Per la gestione e le modifiche della posologia, vedere paragrafo 4.2.

### Reazioni cutanee

Reazioni cutanee sono state riportate con necitumumab (vedere paragrafo 4.8). L'insorgenza delle manifestazioni si è verificata principalmente durante il primo ciclo di trattamento. Per la gestione e le modifiche della posologia, vedere paragrafo 4.2.

Nella gestione delle reazioni dermatologiche può essere utile, quando clinicamente appropriato, un trattamento preventivo della cute mediante applicazione di una crema idratante, di una protezione solare, di una crema per uso topico con corticosteroide (idrocortisone all'1 %) ed un antibiotico per via orale (ad esempio la doxiciclina). Ai pazienti può essere consigliato di applicare la crema idratante, la protezione solare e la crema per uso topico con corticosteroide su viso, mani, piedi, collo, schiena e torace.

### Alterazioni elettrolitiche

Si verificano frequentemente (81,3%) riduzioni progressive dei livelli di magnesio nel siero che possono portare ad una grave ipomagnesemia (18,7%) (vedere anche paragrafo 4.8). Dopo un ritardo della somministrazione della dose, l'ipomagnesemia può ripresentarsi con lo stesso grado o con un grado peggiore di tossicità. I pazienti devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda gli elettroliti nel siero, tra cui magnesio, potassio e calcio, prima di ogni somministrazione di necitumumab ed al termine del trattamento, fino a quando i livelli rientrano nei limiti della norma. Si raccomanda una tempestiva terapia di ripristino degli elettroliti, se necessario.

### Infezioni

In uno studio clinico di fase 2 di confronto tra necitumumab in associazione con paclitaxel e carboplatino verso la sola combinazione di paclitaxel e carboplatino come prima linea di terapia nei pazienti affetti da NSCLC metastatico (stadio IV) ad istologia squamosa, subito dopo l'inizio del trattamento è stato osservato un aumento della frequenza di infezioni, che ha portato alla successiva comparsa di complicanze infettive come la polmonite e/o la sepsi. Un dato simile è stato osservato in uno studio clinico di confronto tra necitumumab in associazione con pemetrexed e cisplatino verso la sola combinazione di pemetrexed e cisplatino come prima linea di terapia nei pazienti con NSCLC avanzato ad istologia non squamosa.

Particolare cautela deve essere prestata in caso di pazienti con evidenza clinica di manifestazioni infettive concomitanti, inclusi i primi segni di infezioni in fase attiva. Il trattamento di eventuali infezioni deve essere iniziato secondo gli standard locali.

### Pazienti anziani

Nei pazienti con oltre 70 anni di età non sono state trovate differenze di efficacia nei bracci di trattamento. Comorbidità cardiovascolari, performance status e la presumibile tollerabilità della chemioterapia con l'aggiunta di necitumumab devono pertanto essere accuratamente valutati prima di iniziare il trattamento nei pazienti con oltre 70 anni di età.

#### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

In base al suo meccanismo d'azione e a modelli animali in cui l'espressione di EGFR è bloccata, necitumumab può causare danno fetale o anomalie dello sviluppo. Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare la gravidanza mentre stanno assumendo necitumumab. Durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose di necitumumab deve essere usata una contraccezione efficace. Si raccomandano misure contraccettive o l'astinenza (vedere paragrafo 4.6).

#### Dieta povera di sodio

Questo medicinale contiene 76 mg di sodio ogni dose. Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta controllata di sodio.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Nessuna interazione farmacologica è stata osservata tra Portrazza e gemcitabina/cisplatino. La farmacocinetica di gemcitabina/cisplatino non è stata influenzata quando somministrati in associazione con necitumumab e la farmacocinetica di necitumumab non è stata influenzata quando somministrato in associazione a gemcitabina/cisplatino.

Nessun altro studio formale di interazione con necitumumab è stato condotto nell'uomo.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare la gravidanza mentre sono in trattamento con necitumumab e devono essere informate del potenziale pericolo per la gravidanza e per il feto. Le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose di necitumumab. Si raccomandano misure contraccettive o l'astinenza.

#### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di necitumumab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti con necitumumab studi sulla riproduzione animale. Sulla base di modelli animali, il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) è coinvolto nello sviluppo prenatale e può essere essenziale per l'organogenesi normale, la proliferazione e la differenziazione nello sviluppo dell'embrione. Portrazza non deve essere usato durante la gravidanza o in donne che non usano una contraccezione efficace, a meno che il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se necitumumab venga escreto nel latte umano. Si ritiene che l'escrezione nel latte e l'assorbimento per via orale siano ridotti. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. L'allattamento con latte materno deve essere sospeso durante il trattamento con Portrazza e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

#### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di necitumumab sulla fertilità nell'uomo. Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare direttamente la fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Portrazza non ha effetti noti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se i pazienti avvertono sintomi correlati al trattamento che alterano la loro capacità di concentrazione e di reazione, si raccomanda di non guidare o di non utilizzare macchinari fino alla regressione dei sintomi.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi (di Grado  $\geq 3$ ) più comuni osservate nei pazienti trattati con necitumumab sono le reazioni cutanee (6,3 %) e gli eventi tromboembolici venosi (4,3 %).

Le reazioni avverse più comuni sono state le reazioni cutanee, gli eventi tromboembolici venosi e le alterazioni di laboratorio (ipomagnesemia e ipocalcemia corretta in base all'albuminemia).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al medicinale (ADRs - *Adverse Drug Reactions*) che sono state riportate nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule con istologia a cellule squamose sono elencate di seguito in base alla classificazione secondo MedDRA per sistemi e organi, frequenza e grado di gravità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le ADRs sono riportate in ordine di gravità decrescente.

La seguente tabella mostra la frequenza e la gravità delle ADRs in base ai risultati dello studio SQUIRE, uno studio internazionale, multicentrico di fase 3, a due bracci di trattamento, in pazienti adulti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule con istologia a cellule squamose randomizzati al trattamento con necitumumab in associazione con gemcitabina e cisplatino o gemcitabina e cisplatino.

**Tabella 3 - ADRs riportate in  $\geq 1\%$  dei pazienti trattati con necitumumab nello studio SQUIRE**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	ADR <sup>a</sup>	Portrazza + GC <sup>b</sup> (N=538)		GC (N=541)	
			Tutti i gradi (%)	Grado $\geq 3$ (%)	Tutti i gradi (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie urinarie	4.1	0.2	1.7	0.2
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea	8.6	0	5.7	0.4
	Comune	Disgeusia	5.9	0.2	3.3	0
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite	5.6	0	2.2	0
Patologie vascolari	Comune	Eventi tromboembolici venosi	8.2	4.3	5.4	2.6
	Comune	Eventi tromboembolici arteriosi	4.3	3.0	3.9	2.0
	Comune	Flebite	1.7	0	0.4	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Emottisi	8.2	0.9	5.0	0.9
	Comune	Epistassi	7.1	0	3.1	0.2
	Comune	Dolore orofaringeo	1.1	0	0.7	0

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito	28.8	2.8	25.0	0.9
	Molto comune	Stomatite	10.4	1.1	6.3	0.6
	Comune	Disfagia	2.2	0.6	2.2	0.2
	Comune	Ulcerazione della bocca	1.5	0	0.4	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Reazioni cutanee	77.9	6.3	11.8	0.6
	Comune	Reazioni di ipersensibilità/ reazioni correlate all'infusione	1.5	0.4	2.0	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari	1.7	0	0.6	0
Patologie renali e urinarie	Comune	Disuria	2.4	0	0.9	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia	12.3	1.1	11.1	0.4
Esami diagnostici	Molto comune	Ipomagnesemia <sup>c</sup>	81.3	18.7	70.2	7.2
	Molto comune	Ipocalcemia corretta in base all'albuminemia <sup>c</sup>	33.0	4.2	22.9	2.3
	Molto comune	Ipofosfatemia <sup>c</sup>	28.9	6.3	22.7	5.7
	Molto comune	Ipopotassiemia <sup>c</sup>	23.6	4.4	17.6	3.2
	Molto comune	Diminuzione del peso	12.1	0.6	6.3	0.6

Abbreviazioni: GC = gemcitabina e cisplatino da soli; Portrazza+GC = necitumumab più gemcitabina e cisplatino; MedDRA = Dizionario Medico per le Attività Regolatorie

a Termine preferito MedDRA (Versione 16).

b La tabella riflette la frequenza delle ADRs durante il periodo di chemioterapia del trattamento in studio nel quale Portrazza+GC è stata confrontata direttamente con GC.

c In base alle valutazioni di laboratorio. Sono stati inclusi solo i pazienti con valori basali e con almeno un valore post-basale.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Eventi tromboembolici

Gli eventi tromboembolici venosi (VTE) sono stati riportati in circa l'8% dei pazienti e sono principalmente rappresentati da embolia polmonare e trombosi venosa profonda. VTE severi sono stati riportati in circa il 4% dei pazienti. L'incidenza di VTE ad esito fatale è stata simile nei due bracci di trattamento (0,2%).

Gli eventi tromboembolici arteriosi (ATE) sono stati riportati in circa il 4% dei pazienti e sono principalmente rappresentati da ictus e infarto del miocardio. ATE severi sono stati riportati nel 3% dei pazienti. L'incidenza di ATE ad esito fatale è stata di 0,6% nel braccio sperimentale rispetto a 0,2% nel braccio di controllo (vedere anche paragrafo 4.4).

In uno studio clinico nel NSCLC ad istologia non squamosa, gli eventi tromboembolici venosi (VTE) sono stati riportati in circa l'11% dei pazienti trattati con necitumumab in associazione con pemetrexed e cisplatino (rispetto all'8% nel braccio di trattamento con solo pemetrexed e cisplatino) e costituiti, soprattutto, da eventi come l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda. VTE severi sono stati riportati in circa il 6% dei pazienti trattati con necitumumab in associazione con pemetrexed e cisplatino (rispetto al 4% nel braccio di trattamento con solo pemetrexed e cisplatino).

Eventi tromboembolici arteriosi (ATE) sono stati riportati in circa il 4% dei pazienti trattati con necitumumab in associazione con pemetrexed e cisplatino (rispetto al 6% nel braccio di trattamento con solo pemetrexed e cisplatino) e costituiti, soprattutto, da eventi come l'ictus e l'infarto del miocardio. ATE severi sono stati riportati in circa il 3% dei pazienti trattati con necitumumab in associazione con pemetrexed e cisplatino (rispetto al 4% nel braccio di trattamento con solo pemetrexed e cisplatino).

#### Reazioni cutanee

Reazioni cutanee sono state riportate in circa il 78% dei pazienti e rappresentate principalmente da eritema acneiforme, dermatite acneiforme, secchezza della cute, prurito, fissurazioni cutanee, paronichia ed eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede). Reazioni cutanee severe sono state riportate in circa il 6% dei pazienti, mentre l'1,7% dei pazienti ha sospeso il trattamento a causa delle reazioni cutanee. La maggior parte delle reazioni cutanee si sono sviluppate durante il primo ciclo di trattamento e si sono risolte entro 17 settimane dalla loro insorgenza (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Reazioni correlate all'infusione

Le reazioni correlate all'infusione sono state riportate nell'1,5% dei pazienti e si sono presentate per lo più come brividi, febbre o dispnea. Reazioni severe correlate all'infusione sono state riportate nello 0,4% dei pazienti. La maggior parte delle reazioni si sono sviluppate dopo la prima o la seconda somministrazione di necitumumab.

#### Tossicità nei pazienti anziani o in pazienti con ECOG PS2

Per quanto riguarda gli anziani ed i pazienti con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 2 (ECOG PS2), le tossicità clinicamente rilevanti sono state simili a quelle osservate nell'intera popolazione dei pazienti trattati con necitumumab più chemioterapia costituita da gemcitabina e cisplatino.

#### Tricomegalia delle ciglia

Casi isolati di tricomegalia di Grado 1 sono stati riportati nei pazienti trattati con necitumumab.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza con il sovradosaggio di necitumumab è limitata negli studi clinici. La più alta dose di necitumumab valutata nell'ambito di uno studio di fase 1 di dose-escalation è 1.000 mg una volta a settimana o una volta ogni due settimane. Gli eventi avversi osservati hanno incluso cefalea, vomito e nausea e sono stati in linea con il profilo di sicurezza alla dose raccomandata. Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio di necitumumab.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC22

#### Meccanismo d'azione

Necitumumab è un anticorpo monoclonale umano IgG<sub>1</sub> prodotto con la tecnica del DNA ricombinante che si lega con alta affinità e specificità al recettore 1 per il fattore di crescita epidermico umano (EGFR) e blocca il sito di legame del ligando, impedendo l'attivazione da parte di tutti i ligandi noti ed inibendo *in vitro* le relative conseguenze biologiche.

L'attivazione del EGFR è stata correlata con la progressione maligna, l'induzione dell'angiogenesi e l'inibizione dell'apoptosi o morte cellulare. Inoltre, necitumumab induce *in vitro* l'internalizzazione e la degradazione del EGFR. Studi *in vivo* su modelli di xenotrapianto derivati da linee cellulari di tumori umani, tra cui il carcinoma del polmone non a piccole cellule, dimostrano che necitumumab ha attività antitumorale sia in monoterapia che in associazione con gemcitabina e cisplatino.

#### Immunogenicità

Come con tutte le proteine ad azione terapeutica, esiste una potenziale immunogenicità.

Nel complesso, nei pazienti trattati con necitumumab c'è stata una bassa incidenza sia di anticorpi anti-farmaco prodotti durante il trattamento che di anticorpi neutralizzanti, e nessuna correlazione con i risultati di sicurezza in questi pazienti. Non è stato evidenziato alcun rapporto tra l'immunogenicità e le IRR o gli eventi avversi verificatisi durante il trattamento.

#### Efficacia clinica

SQUIRE, uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato a due bracci di trattamento, è stato effettuato in 1.093 pazienti affetti da NSCLC ad istologia squamosa allo stadio IV (American Joint Committee on Cancer, vers. 7), inclusi i pazienti con ECOG PS2, che non avevano ricevuto in precedenza una terapia antitumorale per la malattia metastatica. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere come prima linea di trattamento Portrazza 800 mg in associazione a chemioterapia costituita da gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> e cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> (braccio Portrazza+GC), oppure la sola chemioterapia con gemcitabina-cisplatino (braccio GC). Portrazza e gemcitabina sono stati somministrati nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni, e cisplatino è stato somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni. Lo studio non ha richiesto una premedicazione per Portrazza e non è stato consentito un trattamento preventivo per le reazioni cutanee prima dell'inizio del secondo ciclo. I pazienti hanno ricevuto un massimo di sei cicli di chemioterapia in ciascuno dei due bracci di trattamento; i pazienti inclusi nel braccio Portrazza+GC, che non hanno avuto una progressione, hanno continuato a ricevere Portrazza in monoterapia fino alla progressione della malattia, alla comparsa di tossicità inaccettabile, o alla revoca del consenso. La principale misura dell'efficacia era la sopravvivenza globale (OS) e a supporto è stata valutata la sopravvivenza libera da progressione (PFS). I pazienti sono stati sottoposti a valutazione radiografica dello stato di malattia ogni sei settimane, fino alla documentazione radiografica della progressione di malattia (PD).

Le caratteristiche demografiche e le valutazioni basali iniziali erano bilanciate tra i due bracci di trattamento. L'età mediana era 62 anni (32-86), 83% dei pazienti erano di sesso maschile, 83,5% erano Caucasici e il 91% erano fumatori. L'ECOG PS era 0 per il 31,5% dei pazienti, 1 per il 59,7% e 2 per il 9%; oltre il 50% presentava più di 2 siti metastatici. Nel braccio di trattamento Portrazza+GC, il 51% dei pazienti ha continuato con Portrazza in monoterapia dopo il completamento della chemioterapia. L'uso di una terapia sistemica successiva è stato simile nei 2 bracci di trattamento (47,3% nel braccio Portrazza+GC e 44,7% nel braccio GC).

I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 4.

**Tabella 4. Riepilogo dei dati di efficacia (Popolazione ITT)**

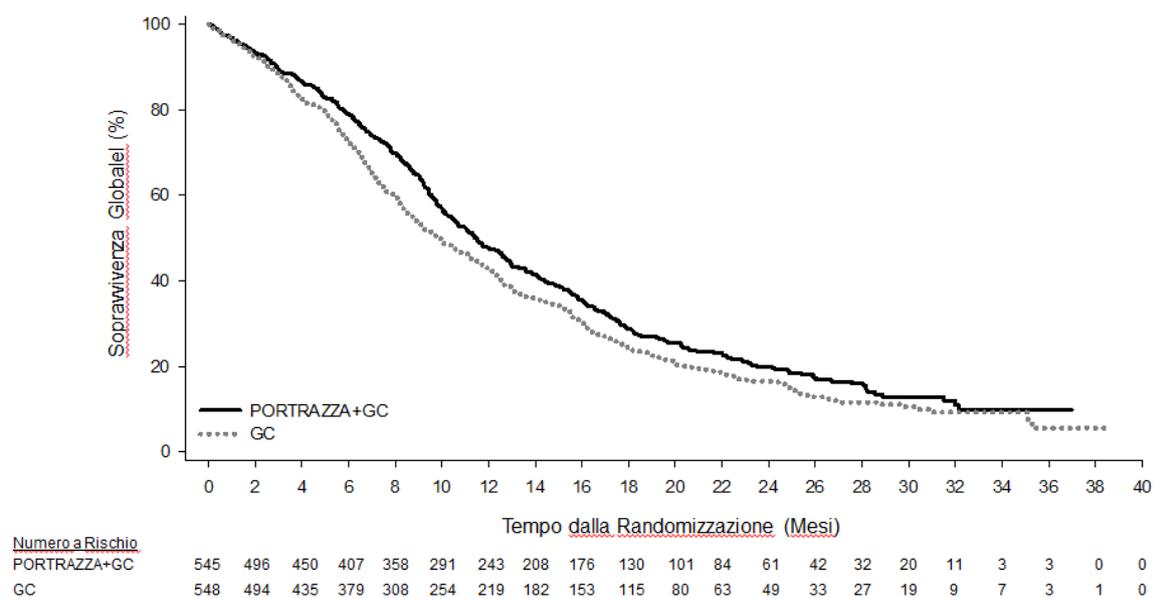
	<b>Portrazza+GC N=545</b>	<b>GC N=548</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Numero di eventi (n)	418	442
Mediana – mesi (95 % CI <sup>a</sup> )	11.5 (10.4, 12.6)	9.9 (8.9, 11.1)
Hazard ratio (95 % CI) <sup>b, c</sup>	0.84 (0.74, 0.96)	
Valore p Log-rank a due code <sup>c</sup>	0.012	
Percentuale di sopravvivenza globale a 1 anno (%)	47.7	42.8
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Numero di eventi (n)	431	417
Mediana – mesi (95 % CI)	5.7 (5.6, 6.0)	5.5 (4.8, 5.6)
Hazard ratio (95 % CI) <sup>b, c</sup>	0.85 (0.74, 0.98)	
Valore p Log-rank a due code <sup>c</sup>	0.020	

a Abbreviazioni: CI= Intervallo di Confidenza

b Hazard ratio è espresso come trattamento/controllo e stimato mediante modello di Cox

c Stratificato per strati di randomizzazione [ECOG PS (0-1 vs. 2), e per area geografica (Nord America, Europa, e Australia vs. Sud America, Sud Africa, e India vs. Asia orientale)]

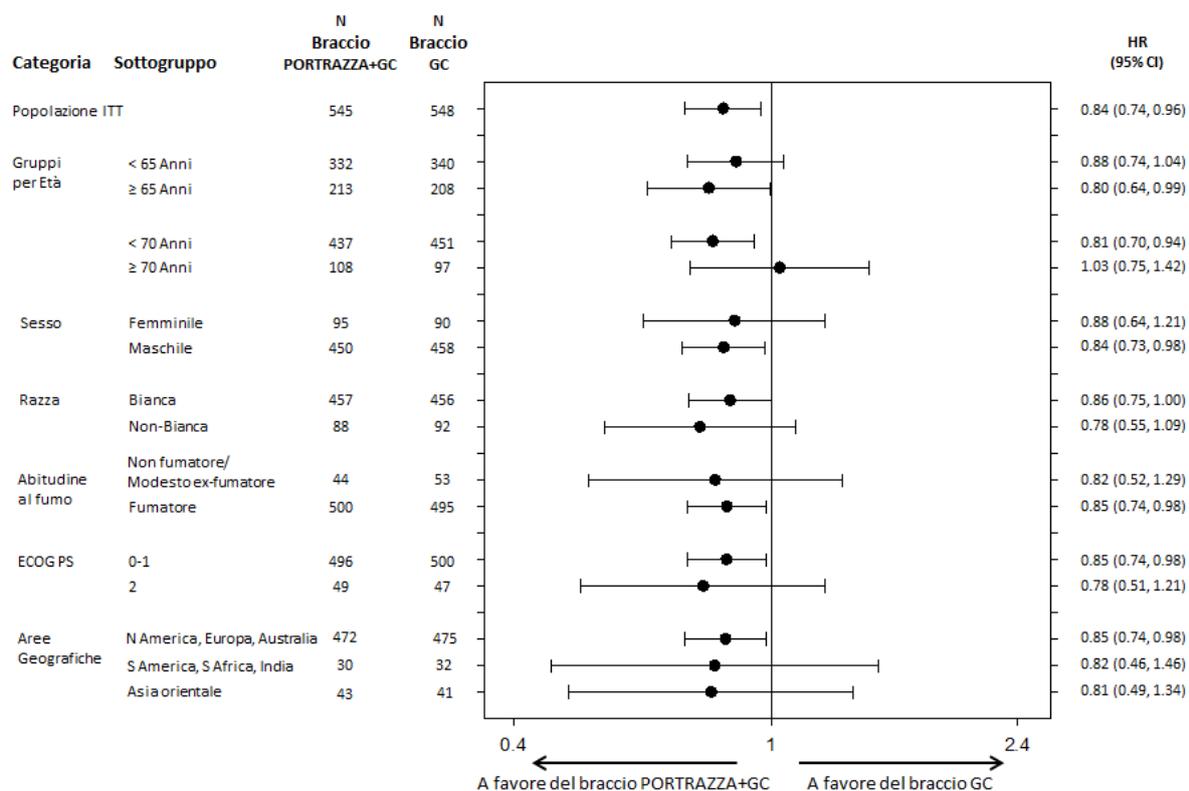
**Figura 1. Kaplan Meier della sopravvivenza globale (Popolazione ITT)**



Abbreviazioni: C = cisplatino; G = gemcitabina.

Un miglioramento in OS e PFS è stato osservato nei sottogruppi inclusi i fattori pre-specificati di stratificazione [ECOG PS (0-1 vs. 2) e area geografica (Nord America, Europa, e Australia vs. Sud America, Sud Africa, e India vs. Asia orientale)]; nei pazienti di 70 anni di età ed oltre, l'hazard ratio per la sopravvivenza globale era 1.03 (0.75, 1.42) (vedere Figura 2).

**Figura 2. Forest plot con l'analisi di sottogruppo della sopravvivenza globale (Popolazione ITT)**



Abbreviazioni: C = cisplatino; G = gemcitabina; ITT = *Intent-To-Treat*.

Un'analisi esplorativa pre-pianificata eseguita dopo l'analisi primaria, ha determinato l'efficacia clinica in funzione del livello di espressione della proteina EGFR nel tumore. Nell'ambito della popolazione ITT, 982 pazienti (89,8%) erano valutabili per l'espressione di EGFR mediante analisi immunostochimica (IHC) effettuata utilizzando il Kit Dako pharmDx. Il tumore veniva considerato esprimere l'EGFR se poteva essere identificata almeno una cellula colorata. La vasta maggioranza dei pazienti (95,2% dei pazienti valutabili; n = 935) presentava campioni tumorali con espressione della proteina EGFR; nel 4,8% dei pazienti (n=47) l'espressione della proteina EGFR non risultava rilevabile. Non vi erano differenze significative nella distribuzione dei pazienti tra il sottogruppo in cui era stata rilevata l'espressione di EGFR e la popolazione ITT per quanto riguarda i dati demografici, le caratteristiche della malattia, o l'uso di una successiva terapia sistemica.

Nei pazienti in cui l'espressione della proteina EGFR è stata rilevata (popolazione per la quale il trattamento è indicato), si è ottenuto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale nel braccio Portrazza+GC rispetto al braccio GC con una riduzione stimata del rischio di morte del 21% [hazard ratio (HR) = 0.79 (0.69, 0.92); p = 0.002] e una OS mediana di 11,7 mesi nel braccio Portrazza+GC e di 10,0 mesi nel braccio GC.

È stato osservato anche un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione [HR = 0.84 (0.72, 0.97); p = 0.018], con una PFS mediana di 5,7 mesi nel braccio Portrazza+GC e di 5,5 mesi nel braccio GC.

Nei pazienti con espressione della proteina EGFR rilevabile, non è stata osservato alcun trend di maggiore efficacia con l'aumentare dei livelli di espressione di EGFR.

Nei pazienti in cui l'espressione della proteina EGFR non era rilevabile, non è stato osservato alcun miglioramento della sopravvivenza globale [hazard ratio (HR) = 1.52 (0.74, 3.12)] e della sopravvivenza libera da progressione [hazard ratio (HR) = 1.33 (0.65, 2.70)].

In uno studio clinico di fase 2 di confronto tra necitumumab in associazione con paclitaxel e carboplatino verso la sola combinazione di paclitaxel e carboplatino (106 pazienti rispetto a 55 pazienti, secondo una randomizzazione 2:1) come prima linea di terapia nei pazienti affetti da NSCLC metastatico (stadio IV) ad istologia squamosa, una percentuale più alta di decessi, inclusi casi fatali dovuti ad infezione, è stata osservata nel braccio di trattamento con necitumumab in associazione con paclitaxel/carboplatino durante i primi 4 mesi (vedere anche al paragrafo 4.4), con un trend successivo verso un miglioramento della sopravvivenza dopo 4 mesi. L'hazard ratio [HR] della sopravvivenza globale è stato di 0.83 (0.55, 1.52).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Portrazza in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma del polmone non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Con il regime posologico di 800 mg di necitumumab somministrato il giorno 1 ed il giorno 8 di un ciclo di 21 giorni, la media geometrica della  $C_{min}$  è stata di 98.5 µg/mL (Coefficiente di variazione 80%) nel siero prelevato da pazienti affetti da NSCLC ad istologia squamosa dopo cinque cicli di trattamento in associazione con gemcitabina e cisplatino.

#### Assorbimento

Portrazza viene somministrato come infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi con altre modalità di somministrazione.

#### Distribuzione

La distribuzione di Portrazza segue un declino bifasico. Secondo un approccio basato sulla farmacocinetica di popolazione (PopPK), il volume medio di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) per necitumumab è stato 6,97 L (CV 31 %).

#### Eliminazione

La clearance di necitumumab dipende dalla sua concentrazione. Dopo la somministrazione di 800 mg al giorno 1 ed al giorno 8 di un ciclo di 21 giorni, la clearance totale sistemica media ( $CL_{tot}$ ) allo stato stazionario è stata di 0,014L/ora (CV 39%). Questo corrisponde ad una emivita di circa 14 giorni. Il tempo previsto per raggiungere lo stato stazionario è stato di circa 70 giorni.

#### Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha suggerito che l'età, il genere e la razza non hanno effetto sulle caratteristiche farmacocinetiche di necitumumab, mentre per la CL ed il volume di distribuzione esiste una correlazione positiva meno che proporzionale con il peso corporeo. Anche se in base ai modelli, la disponibilità di necitumumab è risultata statisticamente dipendente dal peso corporeo, le simulazioni hanno indicato che la dose basata sul peso non riduce significativamente la variabilità dei dati PK. Nessuna modifica della dose è necessaria per queste sottopopolazioni.

#### Pazienti anziani

In base ai risultati dell'analisi della farmacocinetica di popolazione, l'età non ha avuto impatto sull'esposizione a necitumumab.

#### Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di necitumumab. In base ai risultati dell'analisi della farmacocinetica di popolazione, la funzionalità renale, valutata mediante clearance della creatinina [CrCl], non ha influenzato la farmacocinetica di necitumumab.

### Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di necitumumab. In base ai risultati dell'analisi della farmacocinetica di popolazione, la funzionalità epatica (valutata mediante alanina aminotrasferasi, aspartato transaminasi e bilirubina totale) non ha avuto un significativo effetto sulla farmacocinetica di necitumumab.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Una tossicità cutanea dipendente dalla dose e reversibile è stata osservata in uno studio sulla scimmia a 26 settimane. Gli effetti sulla cute sono stati in linea con gli effetti di classe noti degli inibitori del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).

Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per testare la potenziale carcinogenicità o la potenziale compromissione della fertilità da parte di necitumumab. Il rischio di una compromissione della fertilità è sconosciuto.

Tuttavia, non sono stati osservati effetti avversi a carico degli organi riproduttivi maschili o femminili nelle scimmie trattate per 26 settimane con necitumumab.

E' noto che la IgG<sub>1</sub> umana attraversa la placenta; pertanto, necitumumab ha la possibilità di essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Non sono stati specificatamente condotti studi sugli animali per valutare l'effetto di necitumumab sulla riproduzione e sullo sviluppo del feto; tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione e a modelli animali in cui l'espressione del EGFR è bloccata, necitumumab può causare danno fetale o anomalie dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato diidrato (E331)

Acido citrico anidro (E330)

Cloruro di sodio

Glicina (E640)

Mannitolo (E421)

Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Le infusioni di Portrazza non devono essere somministrate o miscelate con soluzioni di glucosio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

2 anni.

#### Dopo diluizione

Se preparate come indicato, le soluzioni per infusione di Portrazza non contengono conservanti antimicrobici.

Si raccomanda di usare immediatamente la soluzione preparata per la dose allo scopo di ridurre al minimo il rischio di contaminazione microbica. Se non usata immediatamente, la soluzione preparata per la dose di necitumumab deve essere conservata a temperature tra 2°C e 8°C per un periodo di tempo non superiore alle 24 ore, oppure può essere tenuta a temperature tra 9°C e 25°C fino a 4 ore.

Conservare al riparo dalla luce. Una breve esposizione alla luce ambientale è accettabile durante la preparazione e la somministrazione del medicinale.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

50 mL di soluzione contenuti in un flaconcino (vetro Tipo I) con chiusura in gomma clorbutilica, un sigillo in alluminio ed un cappuccio in polipropilene.

Confezione da 1 flaconcino

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Preparare la soluzione per infusione usando una tecnica asettica per assicurare la sterilità della soluzione preparata.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso. Controllare il contenuto dei flaconcini per la presenza di particolato e alterazione del colore. Prima della diluizione il concentrato per soluzione per infusione deve apparire da chiaro a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo. Se viene identificata la presenza di particelle o in caso di un'alterazione del colore, gettare via il flaconcino.

I flaconcini contengono 800 mg come soluzione di necitumumab da 16 mg/mL; un flaconcino da 50 mL contiene una dose completa. Usare come diluente esclusivamente la soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

##### In caso di utilizzo di contenitori per infusione endovenosa preriempiti

Prelevare in maniera asettica 50 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile dal contenitore preriempito da 250 mL e trasferire 50 mL del medicinale necitumumab nel contenitore in maniera da riportarne il volume finale a 250 mL. Capovolgere delicatamente il contenitore per assicurare una adeguata miscelazione. **NON CONGELARE O AGITARE** la soluzione per infusione. **NON** diluire con altre soluzioni o somministrare nella stessa via endovenosa con altri elettroliti o medicinali.

##### In caso di utilizzo di contenitori per infusione endovenosa vuoti

Trasferire in maniera asettica 50 mL del medicinale necitumumab in un contenitore per infusione endovenosa vuoto ed aggiungere 200 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile nel contenitore in maniera da portare il volume totale a 250 mL. Capovolgere delicatamente il contenitore per assicurare una adeguata miscelazione. **NON CONGELARE O AGITARE** la soluzione per infusione. **NON** diluire con altre soluzioni o somministrare nella stessa via endovenosa con altri elettroliti o medicinali.

Somministrare mediante pompa per infusione. Deve essere usata una linea di infusione separata e la linea deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) al termine dell'infusione.

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particolato prima della somministrazione. Se viene identificata la presenza di particolato, gettare via la soluzione per infusione.

Gettare via qualsiasi quantità di necitumumab non utilizzata e rimasta nel flaconcino, in quanto il medicinale non contiene conservanti antimicrobici.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1084/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 Febbraio 2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. <PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

ImClone Systems LLC  
33 ImClone Drive  
Branchburg  
New Jersey  
NJ 08876  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Portrazza (necitumumab) in ogni Stato Membro il titolare dell' autorizzazione all' immissione in commercio deve concordare con l' Autorità competente a livello nazionale il contenuto ed il formato del materiale educativo, comprendente i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione, e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell' autorizzazione all' immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato Membro dove Portrazza (necitumumab) è commercializzato, tutti i medici (ad es. gli oncologi) sono stati informati sulle condizioni fondamentali per un uso sicuro di necitumumab. I materiali informativi riguarderanno i rischi concernenti gli eventi tromboembolici arteriosi/venosi ed i disturbi cardiorespiratori.

**Elementi fondamentali del materiale educativo per il medico:**

- Importanza della valutazione dei rischi prima di iniziare il trattamento con necitumumab
- Descrizione degli eventi tromboembolici, incluse le percentuali d'incidenza rilevate negli studi clinici
- Avvertenza che pazienti e medici devono essere consapevoli dei segni e dei sintomi della malattia tromboembolica. I pazienti devono essere istruiti a richiedere una assistenza medica se si manifestano sintomi come respiro corto, dolore al torace, gonfiore all' arto superiore o a quello inferiore.
- Necessità di attenta valutazione dell' uso di necitumumab in pazienti con una storia di eventi tromboembolici o con pre-esistenti fattori di rischio per eventi tromboembolici.
- Informazioni sul rischio relativo di VTE o di ATE in pazienti con una storia di VTE o di ATE.
- Avvertenza che necitumumab non deve essere somministrato in pazienti con più fattori di rischio per eventi tromboembolici a meno che i benefici attesi siano superiori ai rischi per il paziente.
- Necessità di considerare una tromboprofilassi dopo un' attenta valutazione dei fattori di rischio del paziente.
- La discontinuazione di necitumumab in pazienti che presentano un VTE o un ATE deve essere presa in considerazione dopo un' attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio per il singolo paziente.
- Descrizione dei disturbi cardiorespiratori, incluse le percentuali d'incidenza rilevate negli studi clinici.
- Informazione circa l' assenza di dati in merito al rischio incrementale di arresto cardiorespiratorio o di morte improvvisa in pazienti con una storia di coronaropatia, insufficienza cardiaca congestizia, o aritmie in confronto a quelli in cui queste condizioni di comorbidità non sono presenti.
- Istruzioni per gli operatori sanitari a leggere i materiali informativi insieme con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

**Il pacchetto del materiale educativo per il medico** deve inoltre contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Il foglio illustrativo per il paziente

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Portrazza 800 mg concentrato per soluzione per infusione  
necitumumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Un flaconcino da 50 mL contiene 800 mg di necitumumab (16 mg/mL).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio citrato diidrato, acido citrico anidro, cloruro di sodio, glicina, mannitolo, polisorbato 80 ed acqua per preparazioni iniettabili. [Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.](#)

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

[Concentrato per soluzione per infusione](#)

800 mg/50 mL  
1 flaconcino

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione.  
Esclusivamente monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non agitare.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1084/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Portrazza 800 mg concentrato sterile  
necitumumab  
Solo per uso endovenoso dopo diluizione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Exp.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

800 mg/50 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Portrazza 800 mg concentrato per soluzione per infusione necitumumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Portrazza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Portrazza
3. Come sarà somministrato Portrazza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Portrazza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Portrazza e a cosa serve

Portrazza contiene il principio attivo necitumumab, che appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate anticorpi monoclonali.

Necitumumab riconosce e si lega in maniera specifica ad una proteina presente sulla superficie di alcune cellule tumorali. Questa proteina è conosciuta come recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Altre proteine presenti nel nostro corpo (chiamate fattori di crescita) possono legarsi al EGFR e stimolare la crescita e la divisione delle cellule tumorali. Necitumumab ostacola il legame di tali proteine al EGFR e quindi impedisce alle cellule tumorali di crescere e dividersi.

Portrazza è somministrato in associazione ad altri medicinali anti-tumorali per il trattamento di soggetti adulti con un particolare tipo di tumore del polmone in stadio avanzato (tumore del polmone non a piccole cellule ad istologia squamosa), le cui cellule tumorali hanno sulla loro superficie la proteina EGFR. I medicinali ad azione anti-tumorale somministrati in associazione sono gemcitabina e cisplatino..

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Portrazza

##### Non le deve essere somministrato Portrazza

- se ha avuto in precedenza una grave reazione allergica a necitumumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga **immediatamente** al medico o all'infermiere se una qualsiasi delle seguenti situazioni la riguarda (o non ne è sicuro) **durante** o **dopo il trattamento** con Portrazza:

- **Coaguli di sangue nelle arterie o nelle vene**  
Portrazza può causare la formazione di coaguli di sangue nelle arterie o nelle vene. I sintomi possono comprendere gonfiore, dolore e dolenzia degli arti, difficoltà di respirazione, dolore al torace, o un battito cardiaco anomalo e malessere. Il medico discuterà con lei l'eventuale necessità di qualsiasi misura di prevenzione. Per i sintomi relativi alla presenza di coaguli di sangue vedere anche il paragrafo 4.
- **Disturbi cardiorespiratori**  
Casi di disturbi cardiorespiratori e di morte inspiegabile sono stati osservati in pazienti trattati con Portrazza in associazione a gemcitabina e cisplatino, e in pazienti trattati solo con gemcitabina e cisplatino. Le cause di queste morti e il loro rapporto con il trattamento non sono sempre noti. Portrazza può aumentare questo rischio. Il medico ne discuterà con lei.
- **Reazioni correlate all'infusione**  
Durante il trattamento con Portrazza possono verificarsi reazioni correlate all'infusione. Tali reazioni possono essere di natura allergica. Il medico discuterà con lei l'eventuale necessità di qualsiasi misura di prevenzione o di un trattamento precoce. Il medico o l'infermiere controlleranno l'eventuale comparsa di effetti indesiderati durante l'infusione. Se si verifica una grave reazione correlata all'infusione, il medico può raccomandare un aggiustamento della dose di Portrazza, o l'interruzione del trattamento. Per ulteriori dettagli sulle reazioni correlate all'infusione che possono verificarsi durante o dopo l'infusione, vedere il paragrafo 4.
- **Reazioni cutanee**  
Portrazza può causare effetti collaterali che interessano la cute. Il medico discuterà con lei l'eventuale necessità di qualsiasi misura di prevenzione o di un trattamento precoce. Se si verifica una reazione cutanea grave, il medico può raccomandare un aggiustamento della dose di Portrazza, o l'eventuale interruzione del trattamento. Per ulteriori dettagli sulle reazioni cutanee, vedere il paragrafo 4.
- **Livelli ematici di magnesio, calcio, potassio e fosfato**  
Durante il trattamento, il medico controllerà periodicamente i livelli ematici di alcune sostanze come magnesio, calcio, potassio e fosfato. Se questi livelli sono troppo bassi, le potranno essere prescritti dal medico appropriati integratori.
- **Infezioni**  
Informi il medico se presenta segni di infezione prima dell'inizio del trattamento.

### **Bambini e adolescenti**

Portrazza non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore ai 18 anni, perché non ci sono informazioni su come funziona in questo gruppo di età.

### **Altri medicinali e Portrazza**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include i medicinali ottenuti senza prescrizione medica e quelli a base di erbe.

### **Gravidanza e allattamento**

Prima di iniziare il trattamento è necessario informare il medico se è in corso una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.

Deve evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di Portrazza, perché questo medicinale può potenzialmente causare danni al nascituro. Parli con il medico in merito a quali siano le migliori misure di contraccezione per lei.

Non allatti al seno il bambino durante il trattamento con Portrazza e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose, perché questo medicinale può compromettere la crescita e lo sviluppo del bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Se compaiono sintomi che influiscono sulle capacità di concentrazione e di reazione, non si metta alla guida di veicoli o non utilizzi macchinari fino a quando l'effetto non sia scomparso.

### **Portrazza contiene sodio**

Questo medicinale contiene 76 mg di sodio per dose. Questa informazione deve essere tenuta in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

## **3. Come sarà somministrato Portrazza**

Un medico esperto nell'utilizzo di medicinali antitumorali seguirà attentamente la sua terapia con Portrazza.

### **Premedicazione**

Prima di ricevere Portrazza potrebbero esserle prescritti medicinali per ridurre il rischio di una reazione correlata all'infusione o di reazioni cutanee.

### **Dosaggio e frequenza di somministrazione**

La dose raccomandata di Portrazza è 800 mg il giorno 1 e il giorno 8 di ogni ciclo di 3 settimane. Portrazza è somministrato in associazione ai medicinali gemcitabina e cisplatino fino a un massimo di 6 cicli e, in seguito, è somministrato da solo. Il numero delle infusioni che riceverà dipende da come e per quanto tempo risponderà al trattamento con Portrazza. Il medico discuterà di questo con lei.

Questo medicinale viene somministrato per infusione endovenosa (in una vena) tramite flebo della durata di circa 60 minuti.

Al termine di questo foglio illustrativo sono incluse informazioni dettagliate per il medico o per l'infermiere su come preparare l'infusione di Portrazza (vedere "Istruzioni per la preparazione").

### **Modifiche della dose**

Durante ogni infusione, il medico o l'infermiere controlleranno la comparsa di effetti indesiderati. Se durante il trattamento si verifica una reazione correlata all'infusione, il tempo di somministrazione della flebo sarà rallentato ed anche le dosi successive saranno somministrate più lentamente. La durata dell'infusione non deve superare le 2 ore. Vedere anche il paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni".

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più importanti di Portrazza sono le reazioni cutanee e i coaguli di sangue nelle vene.

**Si rivolga immediatamente al medico se si verifica uno dei seguenti effetti:**

### **Coaguli di sangue nelle vene**

In circa 8 pazienti su 100 è possibile che si verifichino coaguli di sangue nelle vene, che possono presentarsi come effetti indesiderati gravi in circa 4 su 100 pazienti. I coaguli possono determinare l'ostruzione di un vaso sanguigno a livello della gamba. I sintomi possono includere gonfiore, dolore e dolenzia dell'arto. Inoltre, coaguli di sangue possono anche determinare una ostruzione dei vasi sanguigni del polmone, con sintomi quali difficoltà a respirare, dolori al torace, o un battito cardiaco anomalo e malessere.

### **Reazioni cutanee**

In circa 80 pazienti su 100 in trattamento con Portrazza possono verificarsi reazioni cutanee, solitamente di grado da lieve a moderato. In circa 5 pazienti su 100 queste reazioni cutanee possono essere gravi. I sintomi delle reazioni cutanee gravi possono includere alterazioni della cute simili all'acne e rash cutaneo (eruzione cutanea). Il rash cutaneo somiglia comunemente all'acne e spesso interessa il volto, l'estremità superiore del torace e la schiena, ma può coinvolgere qualsiasi parte del corpo. La maggior parte di questi effetti indesiderati di solito scompare con il tempo dopo la fine della terapia con Portrazza.

### **Altri effetti collaterali includono:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- prurito; cute secca; desquamazione; alterazioni a carico delle unghie (reazioni cutanee)
- vomito
- febbre o temperatura elevata (piressia)
- perdita di peso
- ulcere nella bocca e herpes labiale (stomatite)

**Comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- mal di testa
- tosse con sangue (emottisi)
- sangue dal naso (epistassi)
- percezione di strani sapori; sapore metallico (disgeusia)
- infiammazione degli occhi (congiuntivite)
- coaguli di sangue nelle arterie
- infezione del tratto urinario (vescica e/o reni)
- dolore durante l'emissione di urina (disuria)
- difficoltà a deglutire (disfagia)
- spasmi muscolari
- infiammazione delle vene delle gambe (flebiti)
- reazioni allergiche
- dolore in bocca e in gola (dolore orofaringeo)

Portrazza può causare inoltre alterazioni nei risultati degli esami del sangue, tra cui bassi livelli nel sangue di magnesio, calcio, potassio o fosfato.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Portrazza**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzione per infusione: Dopo la diluizione e la preparazione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2°-8°C, o le 4 ore a 9°-25°C. Non congelare o agitare la soluzione per infusione. Non somministrare la soluzione se si osserva la presenza di particelle o uno scolorimento.

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Portrazza**

- Il principio attivo è necitumumab. Ogni millilitro del concentrato per soluzione per infusione contiene 16 mg di necitumumab.  
Ogni flaconcino da 50 mL contiene 800 mg di necitumumab.
- Gli altri componenti sono sodio citrato diidrato (E331), acido citrico anidro (E330), cloruro di sodio (*vedere paragrafo 2 "Portrazza contiene sodio"*), glicina (E640), mannitolo (E421), polisorbato 80 (E433) e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Portrazza e contenuto della confezione**

Portrazza 800 mg concentrato per soluzione per infusione (chiamato concentrato sterile) è un liquido da chiaro a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo, in un flaconcino di vetro con chiusura in gomma.

É disponibile in confezioni da:

- 1 flaconcino da 50 mL

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/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 filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**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.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Istruzioni per la preparazione  
Portrazza 800 mg  
concentrato per soluzione per infusione  
necitumumab

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparare la soluzione per infusione usando una tecnica asettica per assicurare la sterilità della soluzione preparata.

Ogni flaconcino è monouso destinato esclusivamente a una singola somministrazione. Controllare il contenuto dei flaconcini per la presenza di particolato e alterazione del colore. Prima della diluizione il concentrato per soluzione per infusione deve essere da chiaro a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione del colore, gettare via il flaconcino.

I flaconcini contengono 800 mg come soluzione di necitumumab da 16 mg/mL; un flaconcino da 50 mL contiene la dose completa. Usare solo la soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) come diluente.

#### In caso di utilizzo di contenitore per infusione endovenosa preriempito

Prelevare in maniera asettica 50 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) dal contenitore preriempito da 250 mL e trasferire 50 mL del medicinale necitumumab nel contenitore per riportare il volume finale nel contenitore a 250 mL. Capovolgere delicatamente il contenitore per mescolare. NON CONGELARE o AGITARE la soluzione per infusione. NON diluire con altre soluzioni o somministrare nella stessa via endovenosa con altri elettroliti o medicinali.

#### In caso di utilizzo di contenitore per infusione endovenosa vuoto

Trasferire asetticamente 50 mL del medicinale necitumumab in un contenitore per infusione endovenosa vuoto e aggiungere 200 mL di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) nel contenitore per portare il volume totale a 250 mL. Capovolgere delicatamente il contenitore per mescolare. NON CONGELARE o AGITARE la soluzione per infusione. NON diluire con altre soluzioni o somministrare nella stessa via endovenosa con altri elettroliti o medicinali.

Somministrare mediante una pompa per infusione. Deve essere usata una linea di infusione separata e al termine dell'infusione la linea deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

I medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particolato prima della somministrazione. Se viene identificata la presenza di particolato, gettare via la soluzione per infusione.

Gettare via qualsiasi porzione non utilizzata di necitumumab rimasta nel flaconcino, in quanto il medicinale non contiene conservanti antimicrobici.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.