

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Portrazza 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 800 mg Necitumumab.

Ein ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 16 mg Necitumumab. Das Konzentrat muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Necitumumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper, der mittels rekombinanter DNS-Technologie in Mäusezellen (NS0) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 244,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbliche Lösung mit pH 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung von Portrazza muss unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen.

Zur Behandlung von schweren infusionsbedingten Reaktionen muss eine entsprechende medizinische Ausstattung während der Necitumumab-Infusionen verfügbar sein. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Dosierung

Portrazza wird zusätzlich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierter Chemotherapie für bis zu 6 Behandlungszyklen angewendet. Die Patienten, die bis dahin noch keinen Progress der Grunderkrankung hatten, erhalten anschließend Portrazza-Monotherapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität.

Die empfohlene Dosierung von Portrazza beträgt 800 mg (Fixdosis), die als intravenöse Infusion über 60 Minuten an den Tagen 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht wird. Falls eine verringerte Infusionsrate nötig ist, sollte die Infusionsdauer 2 Stunden nicht überschreiten.

Während der Infusion sind die Patienten hinsichtlich des Auftretens infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Prämedikation

Bei Patienten mit vorangegangenen Überempfindlichkeitsreaktionen oder infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 - 2 auf Portrazza wird eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid und einem Antipyretikum zusätzlich zu einem Antihistaminikum empfohlen.

Vor jeder Necitumumab Infusion muss eine Prämedikation zur Prophylaxe möglicher Hautreaktionen in Betracht gezogen werden.

Dosisanpassungen

Die Tabellen 1 und 2 geben Empfehlungen für den Umgang mit infusionsbedingten Reaktionen und Hautreaktionen.

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingte Reaktionen

Tabelle 1: Empfehlungen für das Vorgehen bei Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingten Reaktionen

| Grad der Toxizität^a | Empfehlungen für das Vorgehen (bei jeglichem Auftreten) |
|---------------------------------------|--|
| Grad 1 | <ul style="list-style-type: none">• Reduzierung der Infusionsrate um 50 % für die Dauer der Infusion.^b• Überwachung des Patienten hinsichtlich einer Verschlechterung des Zustands.• Für Folge-Infusionen siehe Absatz „Prämedikation“. |
| Grad 2 | <ul style="list-style-type: none">• Stopp der Infusion; wenn die Reaktion auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, Fortsetzung der Infusion mit einer um 50 % reduzierten Infusionsrate.^b• Überwachung des Patienten hinsichtlich einer Verschlechterung des Zustands.• Für Folge-Infusionen siehe Absatz „Prämedikation“. |
| Grad 3-4 | <ul style="list-style-type: none">• Sofortiges und endgültiges Absetzen von Necitumumab. |

^a – Grad gemäß NCI-CTCAE, Version 3.0

^b – Wenn die Infusionsrate aufgrund von Überempfindlichkeits- oder infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2 reduziert wurde, wird für alle Folge-Infusionen ebenfalls die niedrigere Infusionsrate empfohlen. Die Infusionsdauer sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

Tabelle 2: Empfehlungen für das Vorgehen bei Hautreaktionen

| Grad der Toxizität ^a | Empfehlungen für das Vorgehen (bei jeglichem Auftreten) |
|---------------------------------|--|
| Grad 1 und 2 | <ul style="list-style-type: none"> Keine Dosisanpassung erforderlich |
| Grad 3 | <ul style="list-style-type: none"> Vorübergehende Unterbrechung der Therapie für maximal 6 Wochen ab Tag 1 des letzten Zyklus, bis die Symptome auf Grad ≤ 2 abgeklungen sind. Endgültiges Absetzen, wenn sich die Symptome nach 2 aufeinanderfolgend ausgesetzten Zyklen (entsprechend der Dauer von 6 Wochen) nicht auf Grad ≤ 2 bessern. Nach Besserung auf Grad ≤ 2 Fortsetzung der Therapie mit reduzierter Dosis von 400 mg. Endgültiges Absetzen, wenn sich die Symptome bei 400 mg verschlechtern. Wenn sich die Symptome bei 400 mg für mind. 1 Behandlungszyklus nicht verschlechtern, kann die Dosis auf 600 mg erhöht werden. Wenn sich die Symptome bei 600 mg verschlechtern, vorübergehende Unterbrechung für maximal 6 Wochen nach dem Tag 1 des vorherigen Zyklus, bis die Symptome abgeklungen sind auf Grad ≤ 2. Nach einer Verbesserung auf Grad ≤ 2 Fortsetzung der Therapie mit reduzierter Dosis von 400 mg. Wenn sich die Symptome bei 600 mg in einem weiteren Therapiezyklus nicht verschlechtern, kann die Dosis weiter auf 800 mg erhöht werden. Endgültiges Absetzen bei Induration/Fibrose der Haut (Grad 3). |
| Grad 4 | <ul style="list-style-type: none"> Sofortiges und endgültiges Absetzen von Necitumumab. |

^a – Grad gemäß NCI-CTCAE, Version 3.0

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom keinen relevanten Nutzen von Necitumumab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es werden keine anderen Dosisreduzierungen empfohlen als jene, die für alle Patienten erforderlich sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen notwendig (siehe Abschnitt 5.2). Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Necitumumab bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Leberfunktionseinschränkung

Es gibt keine Daten zu einer Necitumumab-Gabe bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

Art der Anwendung

Portrazza ist nur zur intravenösen Verabreichung bestimmt. Es wird als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten über eine Infusionspumpe verabreicht. Portrazza darf nicht als Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Im Falle von vorherigen Überempfindlichkeitsreaktionen oder infusionsbedingten Reaktionen sollten die Empfehlungen für das Vorgehen bei

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingten Reaktionen befolgt werden, siehe Tabelle 1.

Als Verdünnungsmittel darf ausschließlich 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verwendet werden. Portrazza-Infusionen dürfen nicht mit Glucose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit einer schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) und arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurden unter Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8).

Die Verwendung von Necitumumab bei Patienten mit einer Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse (wie pulmonale Embolie, tiefe Beinvenenthrombose, Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (wie erhöhtes Alter, längere Zeiten einer Immobilisation, eine ausgeprägte Hypovolämie, eine erworbene oder genetisch bedingte Thromboseneigung) sollte sorgfältig abgewogen werden. Das relative Risiko für VTE oder ATE war ungefähr 3-fach erhöht bei Patienten mit einer VTE oder ATE in der Vorgeschichte.

Necitumumab sollte Patienten mit multiplen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse nicht verabreicht werden, außer die Vorteile überwiegen die Risiken für den Patienten.

Eine Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Überprüfung der Risikofaktoren des Patienten erwogen werden (einschließlich des erhöhten Risikos für schwere Blutungen bei Patienten mit einer Tumorkavitation oder einer Einbeziehung großer Blutgefäße in den Tumor).

Patienten und Ärzte sollten über die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie informiert sein. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, falls sie Symptome wie Atemnot, Brustschmerzen, Arm- oder Beinschwellungen entwickeln.

Beim Auftreten einer VTE oder ATE sollte unter sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein Absetzen der Necitumumab-Behandlung in Betracht gezogen werden.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialen NSCLC wurde unter Necitumumab plus Pemetrexed und Cisplatin im Vergleich zu Pemetrexed plus Cisplatin (siehe auch Abschnitt 4.8) eine erhöhte Rate schwerer thromboembolischer Ereignisse beobachtet (einschließlich tödlicher Ereignisse). Die ergänzende Gabe von Necitumumab führte bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialen NSCLC nicht zu einer besseren Wirksamkeit im Vergleich zu Pemetrexed und Cisplatin allein.

Kardiorespiratorische Ereignisse

Eine erhöhte Häufigkeit von Herz- und Atemstillstand oder plötzlichem Tod wurde unter Necitumumab beobachtet. Herz- und Atemstillstand oder plötzlicher Tod wurde bei 2,8 % (15/538) der Patienten berichtet, die mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden, im Vergleich zu 0,6 % (3/541) der Patienten, die nur mit der Chemotherapie behandelt wurden. Zwölf der 15 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Necitumumab und hatten Vorerkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung (n = 3), Hypomagnesiämie (n = 4), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n = 7) und arterielle Hypertonie (n = 5). Elf der zwölf Patienten erlitten einen nicht beobachteten Tod. Patienten mit einer ausgeprägten koronaren Herzerkrankung, einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, einer unkontrollierten Hypertonie und einer unkontrollierten Herzinsuffizienz wurden nicht in die Zulassungsstudie eingeschlossen. Die Steigerung des Risikos für einen Herzkreislaufstillstand oder plötzlichen Tod ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Arrhythmien in der Vorgeschichte im Vergleich zu Patienten ohne diese Vorerkrankungen nicht bekannt.

Überempfindlichkeits- / infusionsbedingte Reaktionen

Überempfindlichkeits- und / oder infusionsbedingte Reaktionen wurden unter Necitumumab berichtet. Die Ereignisse traten meist nach der ersten oder zweiten Necitumumab-Gabe auf. Die Patienten sind während und nach der Infusion auf Zeichen von Überempfindlichkeit und infusionsbedingten Reaktionen zu überwachen. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation und medizinisches Personal mit entsprechender Erfahrung verfügbar sind. Für Patienten, die eine Überempfindlichkeits- oder infusionsbedingte Reaktion Grad 1 oder 2 unter Portrazza gezeigt haben, wird eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid und einem Antipyretikum zusätzlich zu einem Antihistaminikum empfohlen. Für das Vorgehen und Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2.

Hautreaktionen

Unter Necitumumab wurden Hautreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Beginn dieser Ereignisse trat meist während des ersten Therapiezyklus auf. Für das Vorgehen und Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2.

Eine klinisch angemessene präemptive Hautbehandlung inklusive Feuchtigkeitscreme, Sonnencreme, topischer Steroidcreme (1 % Hydrokortison) und einem oralen Antibiotikum (z. B. Doxycyclin) kann im Umgang mit dermatologischen Reaktionen hilfreich sein. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Feuchtigkeitscreme, Sonnenschutz und topische Steroide auf Gesicht, Händen, Füßen, Nacken, Rücken und Brust zu verwenden.

Elektrolytveränderungen

Fortschreitend sinkende Magnesium-Serumspiegel kommen häufig vor (81,3 %) und können zu einer schweren Hypomagnesiämie (18,7 %) führen (siehe auch Abschnitt 4.8). Eine Hypomagnesiämie kann nach einer Dosisverzögerung mit demselben Grad oder höheren Grad wieder auftreten. Vor jeder Necitumumab-Gabe sollten daher die Serum-Elektrolyte der Patienten inklusive Magnesium, Kalium und Kalzium sorgfältig überprüft werden. Die Kontrolle der Serumelektrolytwerte sollte auch nach Beendigung der Necitumumab-Behandlung fortgesetzt werden, bis die Werte im Normalbereich liegen. Ein rascher Ausgleich des Elektrolytmangels wird empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 70 Jahren konnten keine Gesamtunterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Performance Status und die mögliche Verträglichkeit der Chemotherapie zusammen mit Necitumumab sollten daher sorgfältig evaluiert werden, bevor eine Behandlung von Patienten über 70 Jahren begonnen wird.

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf seinem Wirkmechanismus und Tiermodellen mit gestörter EGFR-Expression kann Necitumumab zur Schädigung des Fetus oder zu Entwicklungs-Anomalien führen. Gebärfähige Frauen sollten daher angewiesen werden, während der Behandlung mit Necitumumab nicht schwanger zu werden. Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während und bis zu 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Necitumumab nutzen. Es werden kontrazeptive Maßnahmen oder Abstinenz empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium-kontrollierte Diät

Dieses Arzneimittel enthält 244 mg Natrium pro Dosis. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Portrazza und Gemcitabin/Cisplatin beobachtet. Die Pharmakokinetik von Gemcitabin/Cisplatin wurde durch eine Begleittherapie mit Necitumumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Necitumumab wurde durch Gemcitabin/Cisplatin nicht verändert.

Es wurden keine weiteren formalen Wechselwirkungsstudien mit Necitumumab beim Menschen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter /Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Necitumumab nicht schwanger zu werden und sollen über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der letzten Verabreichung von Necitumumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es werden kontrazeptive Maßnahmen oder Abstinenz empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Necitumumab bei Schwangeren vor. Es liegen keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Necitumumab vor. In Tiermodellen ist der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) an der pränatalen Entwicklung beteiligt und kann für die normale Organentwicklung, Proliferation und Differenzierung des sich entwickelnden Embryos essentiell sein. Portrazza darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen ohne eine zuverlässige Verhütungsmethode nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Necitumumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten während der Therapie mit Portrazza das Stillen abbrechen und auch nach der letzten Verabreichung mindestens 4 Monate lang nicht stillen.

Fertilität

Es sind keine Daten zum Effekt von Necitumumab auf die humane Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien zur Bestimmung der Fertilität wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Portrazza hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten unter der Therapie mit Portrazza Symptome entwickeln, die das Konzentrations- und Reaktionsvermögen beeinträchtigen, wird empfohlen, dass die Patienten so lange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptomatik abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad ≥ 3), die bei Patienten unter Necitumumab beobachtet wurden, waren Hautreaktionen (6,3 %) und venöse thromboembolische Ereignisse (4,3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautreaktionen, venöse thromboembolische Ereignisse und Labor-Abweichungen (Hypomagnesiämie und Albumin-korrigierte Hypokalzämie).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom berichtet wurden, werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und den Schweregrad der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der SQUIRE-Studie, einer globalen, multizentrischen, zwei-armigen, randomisierten Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem plattenepitheliales NSCLC. Bei dieser erfolgte die Randomisierung für eine Behandlung mit Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin oder Gemcitabin/Cisplatin.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei ≥ 1 % der mit Necitumumab behandelten Patienten in der SQUIRE-Studie

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung ^a | Portrazza + GC ^b (N = 538) | | GC (N = 541) | |
|---|------------|-------------------------------------|--|-------------------|-----------------|-------------------|
| | | | Alle Grade (%) | Grad ≥ 3 (%) | Alle Grade (%) | Grad ≥ 3 (%) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Harnwegsinfektion | 4,1 | 0,2 | 1,7 | 0,2 |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Kopfschmerzen | 8,6 | 0 | 5,7 | 0,4 |
| | Häufig | Dysgeusie | 5,9 | 0,2 | 3,3 | 0 |
| Augenerkrankungen | Häufig | Konjunktivitis | 5,6 | 0 | 2,2 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Venöse thromboembolische Ereignisse | 8,2 | 4,3 | 5,4 | 2,6 |

| | | | | | | |
|--|-------------|---|------|------|------|-----|
| | Häufig | Arterielle thromboembolische Ereignisse | 4,3 | 3,0 | 3,9 | 2,0 |
| | Häufig | Phlebitis | 1,7 | 0 | 0,4 | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Hämoptysen | 8,2 | 0,9 | 5,0 | 0,9 |
| | Häufig | Epistaxis | 7,1 | 0 | 3,1 | 0,2 |
| | Häufig | Oropharyngeale Schmerzen | 1,1 | 0 | 0,7 | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Erbrechen | 28,8 | 2,8 | 25,0 | 0,9 |
| | Sehr häufig | Stomatitis | 10,4 | 1,1 | 6,3 | 0,6 |
| | Häufig | Dysphagie | 2,2 | 0,6 | 2,2 | 0,2 |
| | Häufig | Mundulzeration | 1,5 | 0 | 0,4 | 0 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Sehr häufig | Hautreaktionen | 77,9 | 6,3 | 11,8 | 0,6 |
| | Häufig | Überempfindlichkeitsreaktionen / infusionsbedingte Reaktionen | 1,5 | 0,4 | 2,0 | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Häufig | Muskelkrämpfe | 1,7 | 0 | 0,6 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Dysurie | 2,4 | 0 | 0,9 | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig | Pyrexie | 12,3 | 1,1 | 11,1 | 0,4 |
| Untersuchungen | Sehr häufig | Hypomagnesiämie ^c | 81,3 | 18,7 | 70,2 | 7,2 |
| | Sehr häufig | Albumin-korrigierte Hypokalziämie ^c | 33,0 | 4,2 | 22,9 | 2,3 |
| | Sehr häufig | Hypophosphatämie ^c | 28,9 | 6,3 | 22,7 | 5,7 |
| | Sehr häufig | Hypokaliämie ^c | 23,6 | 4,4 | 17,6 | 3,2 |
| | Sehr häufig | Gewichtsabnahme | 12,1 | 0,6 | 6,3 | 0,6 |

Abkürzungen: GC = Gemcitabin und Cisplatin allein; Portrazza + GC = Necitumumab plus Gemcitabin und Cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

^a MedDRA preferred term (Version 16).

^b Die Tabelle zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen während der Chemotherapie in der Studie, in der Portrazza + GC direkt mit GC verglichen wurde.

^c Basierend auf Labor-Untersuchungen. Nur Patienten mit Baseline und mind. einem Wert nach Baseline sind hier berücksichtigt.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTEs) wurden bei ungefähr 8 % der Patienten berichtet, wobei es sich hauptsächlich um pulmonale Embolien und tiefe Beinvenenthrombosen handelte. Schwere VTEs wurden bei ungefähr 4 % der Patienten berichtet. Die Häufigkeit tödlich verlaufender VTEs in beiden Behandlungsarmen (0,2 %) war vergleichbar.

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) wurden bei ungefähr 4 % der Patienten berichtet. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Schwere ATEs wurden bei 3 % der Patienten berichtet. Die Häufigkeit tödlich verlaufender ATEs betrug 0,6 % im experimentellen Behandlungsarm versus 0,2 % im Kontrollarm (siehe auch Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie bei fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialen NSCLC wurden bei ungefähr 11 % der Patienten unter Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin venöse thromboembolische Ereignisse (VTEs) berichtet (versus 8 % im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein). Dabei handelte es sich hauptsächlich um pulmonale Embolien und tiefe Beinvenenthrombosen. Schwere VTEs wurden bei ungefähr 6 % der Patienten während der Behandlung mit Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin berichtet (versus 4 % im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein).

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) wurden bei ungefähr 4 % der Patienten unter Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin berichtet (versus 6 % der Patienten im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein). Diese zeigten sich hauptsächlich als Schlaganfall und Myokardinfarkt. Schwere ATEs wurden bei ungefähr 3 % der Patienten unter Necitumumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin berichtet (versus 4 % der Patienten im Behandlungsarm mit Pemetrexed und Cisplatin allein).

Hautreaktionen

Hautreaktionen wurden bei ungefähr 78 % der Patienten berichtet und zeigten sich hauptsächlich als akneiformer Ausschlag, akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Pruritus, Hautfissuren, Nagelfalzentzündung und palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Schwere Hautreaktionen wurden bei ungefähr 6 % der Patienten berichtet, und 1,7 % der Patienten brachen die Behandlung wegen Hautreaktionen ab. Die Mehrzahl der Hautreaktionen entwickelte sich während des ersten Behandlungszyklus und bildeten sich innerhalb von 17 Wochen nach Auftreten zurück (siehe auch Abschnitt 4.4).

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 1,5 % der Patienten berichtet und zeigten sich hauptsächlich als Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe. Schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 0,4 % der Patienten berichtet. Die Mehrzahl der infusionsbedingten Reaktionen entwickelte sich nach der ersten oder zweiten Gabe von Necitumumab.

Toxizität bei älteren Patienten oder bei Patienten mit einem ECOG PS2

Klinisch relevante Toxizitäten, die bei älteren Patienten und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 2 (ECOG PS 2) unter Necitumumab plus eine Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin auftraten, ähnelten den klinisch relevanten Toxizitäten in der Gesamtpopulation.

Wimpern-Trichomegalie

Einzelne Fälle von Grad 1 Trichomegalie bei Patienten, die mit Necitumumab behandelt wurden, sind berichtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des

Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zu Überdosierungen von Necitumumab in klinischen Studien bei Menschen sind begrenzt. Die höchste bei Menschen untersuchte Necitumumab-Dosis betrug 1.000 mg 1x wöchentlich oder 1x alle zwei Wochen in einer Dosis-Eskalationsstudie Phase I. Berichtete unerwünschte Ereignisse schlossen Kopfschmerzen, Erbrechen und Übelkeit ein und entsprachen dem Sicherheitsprofil der empfohlenen Dosis. Ein Antidot für Überdosierungen mit Necitumumab ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC22

Wirkmechanismus

Necitumumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 1 (EGFR) bindet. Die Ligandenbindungsstelle wird blockiert, somit die Aktivierung durch alle bekannten Liganden verhindert und relevante biologische Folgeschritte *in vitro* inhibiert. Die Aktivierung von EGFR korreliert mit dem malignen Progress, der Induktion der Angiogenese und der Hemmung der Apoptose oder des Zelltodes. Zudem induziert Necitumumab die Internalisierung und den Abbau von EGFR *in vitro*. *In vivo* Studien an auf Zelllinien-basierenden Xenograft-Modellen humaner Tumore, einschließlich nicht-kleinzelliger Lungentumore, zeigten, dass Necitumumab Antitumor-Aktivität sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin aufweist.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein immunogenes Potential.

Bei Necitumumab-behandelten Patienten war die Häufigkeit von gegen den Wirkstoff gerichteten und neutralisierenden Antikörpern, die während der Therapie auftraten, insgesamt niedrig und ohne Korrelation mit der Verträglichkeit bei diesen Patienten. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Immunogenität und infusionsbedingten Reaktionen oder während der Therapie beobachteten unerwünschten Ereignissen.

Klinische Wirksamkeit

In SQUIRE, einer globalen, multizentrischen, zwei-armigen, randomisierten Studie mit Portrazza wurden 1.093 Patienten mit plattenepitheliale NSCLC Stadium IV (American Joint Committee on Cancer Version 7), einschließlich Patienten mit ECOG PS 2, die zuvor keine onkologische Therapie für das metastasierte Stadium der Tumorerkrankung erhalten hatten, eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert auf eine Erstlinientherapie mit Portrazza 800 mg plus Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin 1.250 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² (Portrazza + GC Arm) oder auf eine Gemcitabin-Cisplatin Chemotherapie allein (GC Arm). Portrazza und Gemcitabin wurden an den Tagen 1 und 8 jedes 3-wöchigen Zyklus gegeben, Cisplatin wurde an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus gegeben. Die Studie schrieb für Portrazza keine Prämedikation vor. Die präventive Therapie von Hautreaktionen war erst ab dem zweiten Therapiezyklus erlaubt. Die Patienten erhielten in beiden Behandlungsarmen maximal 6 Zyklen Chemotherapie; Patienten im Portrazza + GC Arm, die keinen Progress zeigten, setzten die Therapie mit Portrazza allein bis zum Progress, nicht

akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Zustimmung zur Studienteilnahme fort. Als primärer Wirksamkeitsparameter wurde das Gesamtüberleben (OS, overall survival) ermittelt, und als unterstützender Wirksamkeitsparameter wurde das progressionsfreie Überleben (PFS, progression-free survival) gemessen. Alle sechs Wochen erfolgte eine radiologische Bestimmung des Krankheitsstatus bis zur radiologischen Dokumentation des Progresses (PD, progressive disease).

Die demographischen Daten sowie die Patientencharakteristik zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (32 - 86), 83 % der Patienten waren Männer, 83,5 % waren Weiße und 91 % Raucher. Der ECOG PS betrug 0 bei 31,5 %, 1 bei 59,7 % und 2 bei 9 % der Patienten; über 50 % hatten mehr als 2 Metastasenlokalisationen. Nach Ende der Chemotherapie setzten 51 % der Patienten des Therapiearms Portrazza + GC die Behandlung mit Portrazza als Monotherapie fort. Die Anwendung weiterer systemischer Therapien nach Beendigung der Studientherapie war für die Patienten in beiden Behandlungsarmen ähnlich (47,3 % unter Portrazza + GC und 44,7 % unter GC).

Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (ITT-Population)

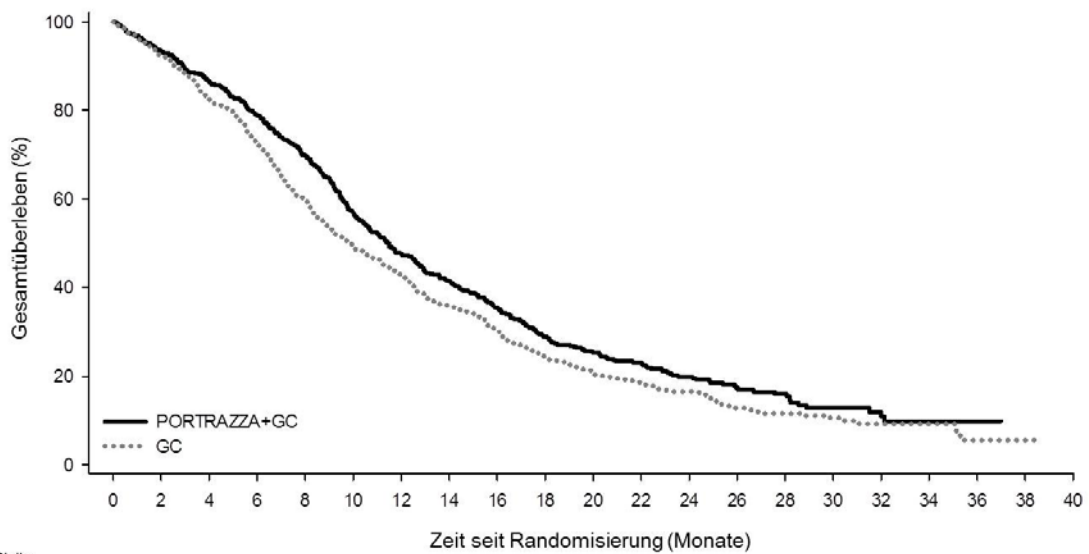
| | Portrazza + GC Arm N = 545 | GC Arm N = 548 |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Gesamtüberleben | | |
| Anzahl an Ereignissen | 418 | 442 |
| Median – Monate (95 % CI)^a | 11,5 (10,4; 12,6) | 9,9 (8,9; 11,1) |
| Hazard Ratio (95 % CI)^{b, c} | 0,84 (0,74; 0,96) | |
| Zweiseitiger Log-rank p-Wert^c | 0,012 | |
| 1-Jahres Überlebensrate (%) | 47,7 | 42,8 |
| | | |
| Progressionsfreies Überleben | | |
| Anzahl an Ereignissen | 431 | 417 |
| Median – Monate (95 % CI) | 5,7 (5,6; 6,0) | 5,5 (4,8; 5,6) |
| Hazard Ratio (95 % CI)^{b, c} | 0,85 (0,74; 0,98) | |
| Zweiseitiger Log-rank p-Wert^c | 0,020 | |

a: Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; ITT = intent-to-treat

b: Hazard ratio als Therapie/Kontrolle und geschätzt aus dem Cox-Modell

c: Stratifiziert nach den Strata der Randomisierung (ECOG PS [0-1 vs. 2] und geographischer Region [Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien])

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (ITT-Population)

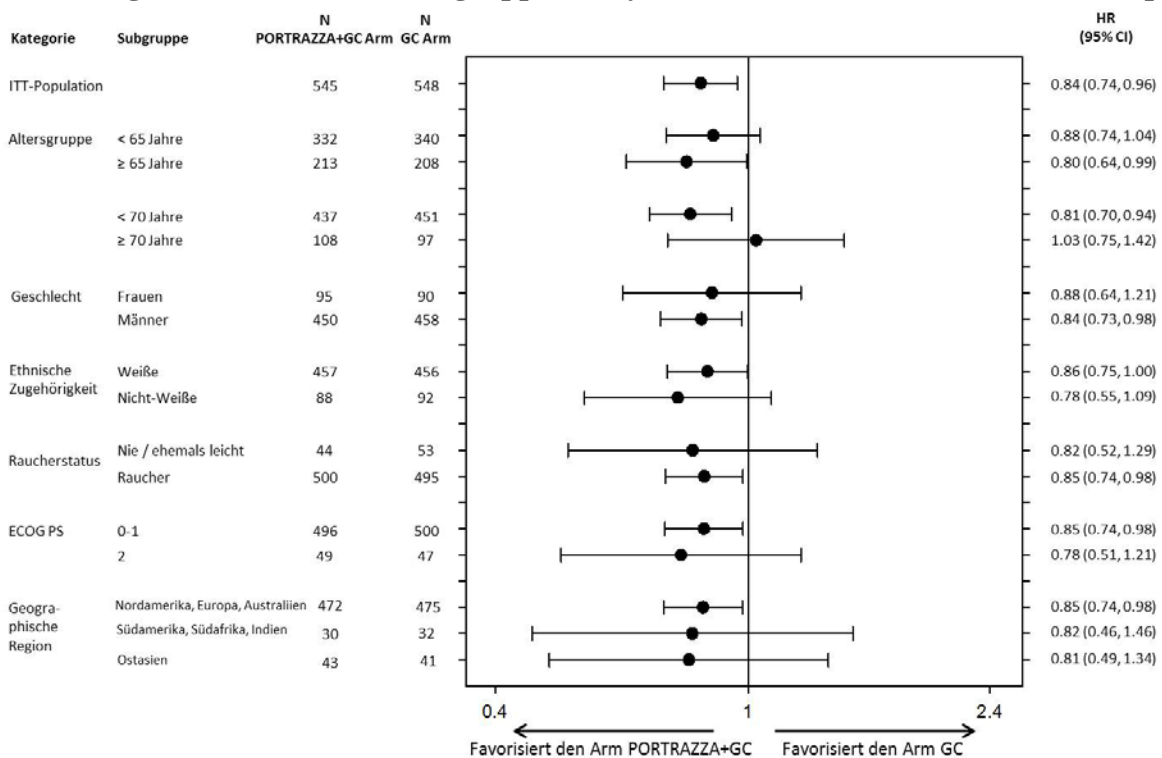


| Anzahl auf Risiko | 545 | 496 | 450 | 407 | 358 | 291 | 243 | 208 | 176 | 130 | 101 | 84 | 61 | 42 | 32 | 20 | 11 | 3 | 3 | 0 | 0 | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|--|
| PORTRAZZA+GC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GC | 548 | 494 | 435 | 379 | 308 | 254 | 219 | 182 | 153 | 115 | 80 | 63 | 49 | 33 | 27 | 19 | 9 | 7 | 3 | 1 | 0 | |

Abkürzungen: C = Cisplatin; G = Gemcitabin; ITT = intent-to-treat

Eine Verbesserung des OS und PFS wurde in Subgruppen beobachtet, einschließlich der vorher festgelegten Stratifikationsfaktoren [ECOG PS (0-1 vs. 2) und geographische Region (Nordamerika, Europa und Australien vs. Südamerika, Südafrika und Indien vs. Ostasien)]. Bei Patienten mit mind. 70 Jahren lag das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben bei 1,03 (0,75; 1,42) (siehe Abb. 2).

Abbildung 2: Forest-Plot der Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben (ITT-Population)



Abkürzungen: C = Cisplatin; G = Gemcitabin; ITT = intent-to-treat.

Eine vorab geplante Auswertung nach der primären Analyse bestimmte den Effekt der klinischen Wirksamkeit anhand der EGFR-Proteinexpressionspiegel im Tumor.

982 Patienten (89,8 %) der ITT-Population waren auswertbar für eine EGFR-Proteinexpressions-Analyse mittels Immunohistochemie (IHC) unter Verwendung des Dako PharmDx Kits. Ein Tumor galt als EGFR-exprimierend, wenn mindestens eine gefärbte Zelle identifiziert werden konnte. Die große Mehrzahl der Patienten (95,2 % der auswertbaren Patienten; n = 935) hatte Tumorproben mit EGFR-Proteinexpression, bei 4,8 % (n = 47) war keine EGFR-Proteinexpression nachweisbar. Es gab keine relevanten Unterschiede in der Verteilung der demographischen Daten, der Krankheitscharakteristika oder des Einsatzes einer systemischen Therapie nach Studienende zwischen der Subgruppe von Patienten mit nachweisbarer EGFR-Proteinexpression und der ITT-Population.

Bei Patienten mit nachweisbarer EGFR-Proteinexpression (Patientenpopulation des Indikationsgebietes) war das Gesamtüberleben im Portrazza + GC Behandlungsarm im Vergleich zum GC Behandlungsarm mit einer geschätzten Reduktion des Sterberisikos um 21 % (Hazard Ratio [HR] = 0,79 [0,69; 0,92]; p = 0,002) und einem medianen Gesamtüberleben von 11,7 Monate im Portrazza + GC Behandlungsarm versus 10,0 Monaten im GC Behandlungsarm statistisch signifikant verbessert.

Eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens wurde auch beobachtet (HR = 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,018) mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,7 Monaten im Portrazza + GC Behandlungsarm versus 5,5 Monaten im GC Behandlungsarm. Bei Patienten mit nachweisbarer EGFR-Proteinexpression gab es keinen Trend für eine erhöhte Wirksamkeit mit steigender EGFR-Expression.

Bei Patienten ohne nachweisbare EGFR-Proteinexpression wurde keine Verbesserung im Gesamtüberleben (Hazard Ratio [HR] = 1,52 [0,74; 3,12]) oder im progressionsfreien Überleben (Hazard Ratio [HR] = 1,33 [0,65; 2,70]) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Portrazza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach 5 Zyklen Therapie mit 800 mg Necitumumab an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin lag das geometrische Mittel der C_{\min} von Necitumumab im Serum von Patienten mit plattenepitheliales NSCLC bei 98,5 µg/ml (Variationskoeffizient, CV 80 %).

Resorption

Portrazza wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Verabreichungsarten durchgeführt.

Verteilung

Die Verteilung von Portrazza folgt einem biphasischen Abfall. Basierend auf der Populations-Pharmakokinetischen Methode (PopPK) betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) für Necitumumab 6,97 Liter (CV 31 %).

Elimination

Necitumumab zeigt eine konzentrationsabhängige Clearance. Die mittlere systemische Gesamtclearance (CL_{tot}) im Steady state nach 800 mg an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen

Zyklus betrug 0,0141 l/Std. (CV 39 %). Dies entspricht einer Halbwertszeit von etwa 14 Tagen. Die vorausberechnete Zeit bis zum Erreichen des Steady State betrug etwa 70 Tage.

Spezielle Populationen

Populations-Pharmakokinetische Analysen lassen vermuten, dass Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Necitumumab hatten, während CL (Clearance) und Verteilungsvolumen eine unterproportional positive Korrelation mit dem Körpergewicht zeigten. Auch wenn die Modellergebnisse vermuten lassen, dass die Necitumumab-Disposition vom Körpergewicht statistisch abhängig ist, wiesen Simulationen darauf hin, dass gewichtsbasierte Dosierungen die pharmakokinetische Variabilität nicht signifikant reduzieren würden. Dosisanpassungen für diese Subpopulationen sind nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Basierend auf den Ergebnissen der Populations-Pharmakokinetischen Analyse hatte das Alter keinen Einfluss auf die Necitumumab Exposition.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Necitumumab zu untersuchen. Basierend auf den Ergebnissen der Populations-Pharmakokinetischen Analyse hatte die anhand der Creatininclearance [CrCl] beurteilte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Necitumumab.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Necitumumab zu untersuchen. Basierend auf den Ergebnissen der Populations-Pharmakokinetischen Analyse hatte der anhand von Alaninaminotransferase, Aspartattransaminase und Gesamtbilirubin beurteilte Leberstatus keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Necitumumab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dosisabhängige reversible Hauttoxizität wurde in einer 26-wöchigen Studie an Affen beobachtet. Die Wirkungen auf die Haut entsprachen den bekannten Klasseneffekten der EGFR Inhibitoren.

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien durchgeführt, um Necitumumab hinsichtlich einer möglichen Karzinogenität oder Beeinträchtigung der Fertilität zu untersuchen. Das Risiko für Beeinträchtigungen der Fertilität ist nicht bekannt. Bei Affen, die über 26 Wochen Necitumumab erhalten hatten, wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet.

Die Plazentagängigkeit von humanen IgG1 ist bekannt; Necitumumab hat daher das Potential von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus überzugehen. Tierexperimentelle Studien zur Beurteilung der Wirkungen von Necitumumab auf die Reproduktion und fetale Entwicklung wurden nicht durchgeführt; basierend auf dem Wirkmechanismus und Tiermodellen mit beeinträchtigter EGFR-Expression muss jedoch davon auszugehen werden, dass Necitumumab fetale Schädigungen und Entwicklungsanomalien verursachen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat Dihydrat (E331)
Zitronensäure wasserfrei (E330)
Natriumchlorid
Glycin (E640)
Mannitol (E421)
Polysorbat 80 (E433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Portrazza Infusionen dürfen nicht mit Glucose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

Nach Zubereitung

Eine Portrazza-Infusionslösung enthält keine antimikrobiellen Zusatzstoffe, wenn sie wie vorgeschrieben zubereitet wird.

Es wird empfohlen, die zubereitete Infusionslösung unverzüglich anzuwenden, um das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu minimieren. Sofern nicht unverzüglich angewendet, muss die zubereitete Nectinumab Infusionslösung bei 2 bis 8°C und nicht länger als 24 Stunden aufbewahrt werden, oder kann für bis zu 4 Stunden bei 9 bis 25°C aufbewahrt werden. Vor Licht geschützt aufbewahren. Eine kurze Exposition zum Umgebungslicht während der Zubereitung und Verabreichung ist akzeptabel.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

Packungen mit 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss klar bis leicht opaleszierend und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn Sie sichtbare Partikel und Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Die Durchstechflaschen enthalten 800 mg in Form einer Lösung mit 16 mg/ml Necitumumab; eine 50 ml Durchstechflasche enthält die vollständige Dosis. Verwenden Sie zur Verdünnung nur 0,9 %ige Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 mg/ml).

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Entnehmen Sie auf aseptische Weise 50 ml der 0,9 %igen Natriumchlorid-Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis und überführen Sie 50 ml des Arzneimittels Necitumumab in das Infusionsbehältnis, sodass das Endvolumen im Behältnis wieder 250 ml beträgt. Zum Mischen das Behältnis vorsichtig wenden. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. NICHT mit anderen Infusionslösungen verdünnen. NICHT mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie auf aseptische Weise 50 ml des Arzneimittels Necitumumab in ein leeres Infusionsbehältnis und geben Sie 200 ml sterile 0,9 %ige Natriumchlorid-Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml. Zum Mischen das Behältnis vorsichtig wenden. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. NICHT mit anderen Infusionslösungen verdünnen. NICHT mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Die Verabreichung erfolgt über eine Infusionspumpe. Für die Infusion muss ein separates Infusionsbesteck genutzt werden und ist am Ende der Infusion mit einer sterilen 0,9 %igen Natriumchlorid-Injektionslösung zu spülen.

Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.

Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Necitumumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA, Houten
The Netherlands

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1084/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der EMA (European Medicines Agency) verfügbar:

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
United States

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Portrazza (Necitumumab) muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde über den Inhalt und das Format für Schulungsmaterial einig werden, einschließlich Kommunikationsmedium, Verteilungsmodalitäten und andere Aspekte des Programms.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Portrazza (Necitumumab) vermarktet wird, alle verschreibenden Ärzte (d.h. Onkologen) über die grundlegenden Bedingungen zur sicheren Anwendung von Necitumumab informiert werden. Die Materialien werden zu den Risiken bezüglich des Auftretens arterieller / venöser thromboembolischer Ereignisse und kardiorespiratorischer Ereignisse Stellung nehmen.

Kernelemente des ärztlichen Schulungsmaterials:

- Bedeutung einer Risikobestimmung vor Behandlungsbeginn mit Necitumumab
- Beschreibung der thromboembolischen Ereignisse einschließlich der Häufigkeitsraten in den klinischen Studien
- Hinweis, dass Patienten und Ärzte über die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie informiert sein sollten. Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, falls sie Symptome wie Atemnot, Brustschmerzen, Arm- oder Beinschwellungen entwickeln.
- Die Notwendigkeit, die Anwendung von Necitumumab bei Patienten mit einer Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse oder mit bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sorgfältig abzuwägen
- Informationen zum relativen Risiko für VTE oder ATE bei Patienten mit einer Vorgeschichte eines VTE oder ATE.
- Hinweis, Necitumumab Patienten mit multiplen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse nicht zu verabreichen, außer die Vorteile überwiegen die Risiken für den Patienten.
- Die Notwendigkeit, eine Thromboseprophylaxe nach sorgfältiger Überprüfung der Risikofaktoren des Patienten zu erwägen
- Das Absetzen der Necitumumab-Behandlung ist unter sorgfältiger und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht zu ziehen, falls eine VTE oder ATE auftritt.
- Beschreibung der kardiorespiratorischen Ereignisse einschließlich der Häufigkeitsraten in den klinischen Studien
- Information, dass die Steigerung des Risikos für einen Herzkreislaufstillstand oder plötzlichen Tod bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Arrhythmien in der Vorgeschichte im Vergleich zu Patienten ohne diese Vorerkrankungen nicht bekannt ist.
- Hinweis an das medizinische Fachpersonal, die Materialien in Verbindung mit der Fachinformation zu lesen.

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte auch enthalten:

- Fachinformation
- Gebrauchsinformation

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG CARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Portrazza 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Necitumumab

2. WIRKSTOFF

Eine 50 ml Durchstechflasche enthält 800 mg Necitumumab (16 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat Dihydrat, Zitronensäure wasserfrei, Natriumchlorid, Glycin, Mannitol, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

800 mg/50 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA, Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1084/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT auf der Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Portrazza 800 mg steriles Konzentrat
Necitumumab
Zur i.v. Anwendung nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

800 mg/50 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Portrazza 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Necitumumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Portrazza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Portrazza beachten?
3. Wie ist Portrazza anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Portrazza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Portrazza und wofür wird es angewendet?

Portrazza enthält den Wirkstoff Necitumumab, der zur Substanzgruppe „monoklonale Antikörper“ gehört.

Necitumumab erkennt und bindet spezifisch an ein Protein auf der Oberfläche einiger Krebszellen. Das Protein ist bekannt als epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Andere Körperproteine (sogenannte Wachstumsfaktoren) können an den EGFR binden und dabei die Krebszellen dazu bringen, zu wachsen und sich zu teilen. Necitumumab hindert andere Proteine daran, an den EGFR zu binden und verhindert damit, dass die Krebszellen weiter wachsen und sich teilen können.

Portrazza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs zur Behandlung von Erwachsenen mit einem bestimmten Typ von fortgeschrittenem Lungenkrebs (plattenepitheliales, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC]), dessen Krebszellen auf ihrer Oberfläche das EGFR-Protein haben, eingesetzt. Die anderen Arzneimittel, mit denen es kombiniert wird, sind Gemcitabin und Cisplatin.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Portrazza beachten?

Portrazza darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie jemals eine schwere allergische Reaktion gegen Necitumumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels gezeigt haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie **sofort** mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, falls einer der folgenden Punkte **während der Behandlung** mit Portrazza oder irgendwann **danach** bei Ihnen eintritt (oder wenn Sie nicht sicher sind, ob dies so ist):

- **Blutgerinnsel in den Arterien oder Venen**

Portrazza kann dazu führen, dass sich Blutgerinnsel in Ihren Arterien oder Venen bilden. Symptome dazu können sein: Schwellung, Schmerzen und Berührungsempfindlichkeit der Glieder, Schwierigkeiten beim Atmen, Brustschmerzen, unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag und Unbehagen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob bei Ihnen vorbeugende Maßnahmen nötig sind. Siehe auch Abschnitt 4 zu den Symptomen bei Blutgerinnseln.

- **Kardiorespiratorische Ereignisse**

Fälle kardiorespiratorischer Erkrankungen und unerklärbarem Tod wurden bei Patienten beobachtet, die mit Portrazza in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin oder die mit Gemcitabin und Cisplatin allein behandelt wurden. Die Gründe für diese Todesfälle und deren Zusammenhang mit der Behandlung waren nicht immer bekannt. Portrazza könnte dieses Risiko erhöhen. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

- **Infusionsbedingte Reaktionen:**

Infusionsbedingte Reaktionen können während der Behandlung mit Portrazza auftreten. Solche Reaktionen können allergisch bedingt sein. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie vorbeugende Maßnahmen oder Behandlungen benötigen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwachen, während Sie die Infusion verabreicht bekommen. Falls bei Ihnen schwere infusionsbedingte Reaktionen auftreten, könnte Ihr Arzt eine Anpassung der Dosis von Portrazza empfehlen oder Ihre Behandlung mit Portrazza stoppen. Siehe Abschnitt 4 für ausführlichere Informationen zu infusionsbedingten Reaktionen, die während oder nach der Infusion auftreten können.

- **Hautreaktionen:**

Portrazza kann Nebenwirkungen verursachen, die die Haut betreffen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie vorbeugende Maßnahmen oder eine frühzeitige Behandlung benötigen. Falls bei Ihnen eine schwere Hautreaktion auftritt, könnte Ihr Arzt eine Anpassung der Dosis von Portrazza empfehlen oder Ihre Behandlung mit Portrazza stoppen. Siehe Abschnitt 4 für ausführlichere Informationen zu Hautreaktionen.

- **Blutwerte von Magnesium, Kalzium, Kalium und Phosphat**

Ihr Arzt wird während Ihrer Behandlung verschiedene Ihrer Blutwerte wie Magnesium, Kalzium, Kalium und Phosphat regelmäßig überprüfen. Sollten diese Werte zu niedrig sein, wird Ihr Arzt möglicherweise geeignete Präparate zur Normalisierung dieser Blutwerte verschreiben.

Kinder und Jugendliche

Portrazza sollte Patienten unter 18 Jahren nicht verabreicht werden, weil keine Informationen darüber verfügbar sind, wie es in dieser Altersgruppe wirkt.

Anwendung von Portrazza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen oder anzuwenden. Dies schließt auch nicht-verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel ein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bevor Sie die Behandlung beginnen, müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie schwanger sind oder stillen, ob Sie vermuten, schwanger zu sein oder planen, schwanger zu werden.

Vermeiden Sie während der Behandlung sowie für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Portrazza schwanger zu werden, da Portrazza das ungeborene Kind möglicherweise schädigen kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über für Sie geeignete Methoden zur Schwangerschaftsverhütung.

Stillen Sie Ihr Baby während der Behandlung mit Portrazza sowie für mindestens 4 Monate nach Erhalt der letzten Dosis nicht, da dieses Arzneimittel Wachstum und Entwicklung Ihres Babys gefährden kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sollten Sie feststellen, dass Ihre Fähigkeit sich zu konzentrieren oder Ihre Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sind, nehmen Sie nicht am Straßenverkehr teil oder bedienen Sie keine Maschinen, bis sich diese Beeinträchtigungen zurückgebildet haben.

Portrazza enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 244 mg Natriumchlorid pro Dosis. Dies sollte bei Patienten, die sich unter einer kontrollierten Natrium-Diät befinden, berücksichtigt werden.

3. Wie ist Portrazza anzuwenden?

Ein im Umgang mit Krebsmedikamenten erfahrener Arzt wird die Behandlung mit Portrazza bei Ihnen überwachen.

Vorbehandlung

Vor der Verabreichung von Portrazza erhalten Sie möglicherweise Arzneimittel, um das Risiko für eine infusionsbedingte Reaktion oder eine Hautreaktion zu verringern.

Dosierung und Häufigkeit der Anwendung

Die empfohlene Dosis Portrazza beträgt 800 mg an den Tagen 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus. Portrazza wird als Kombinationstherapie mit den Arzneimitteln Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen verabreicht und anschließend allein weitergegeben. Die Anzahl an Infusionen, die Sie erhalten, wird davon abhängen, wie gut und wie lange Sie auf die Behandlung mit Portrazza ansprechen. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Dieses Arzneimittel wird als intravenöse Infusion (über einen Tropf) über eine Zeit von etwa 60 Minuten verabreicht.

Am Ende dieser Packungsbeilage (unter „Hinweise für die Handhabung“) wird Ihrem Arzt bzw. dem Pflegepersonal genau erklärt, wie die Portrazza-Infusion vorzubereiten ist.

Dosisanpassung

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während jeder Infusion hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwachen. Wenn bei Ihnen während der Behandlung eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, wird die Infusionsgeschwindigkeit für diese und nachfolgende Infusionen verringert. Die Infusionsdauer sollte 2 Stunden nicht überschreiten. Siehe auch Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wichtige Nebenwirkungen von Portrazza sind Hautreaktionen und Blutgerinnsel in den Venen.

Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn bei Ihnen etwas der folgenden Dinge eintritt:

Blutgerinnsel in den Venen

Es ist davon auszugehen, dass Blutgerinnsel in den Venen bei ungefähr 8 von 100 Patienten auftreten. Bei ca. 4 von 100 Patienten sind diese Nebenwirkungen voraussichtlich schwerer Ausprägung. Venöse Blutgerinnsel können zu einem Verschluss der Blutgefäße im Bein führen. Symptome können sein: Schwellung, Schmerzen und Berührungsempfindlichkeit der Glieder. Blutgerinnsel können auch zu einem Verschluss von Blutgefäßen in der Lunge führen. Mögliche Symptome können sich als Schwierigkeiten beim Atmen, Brustschmerzen, unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag und Unwohlsein äußern.

Hautreaktionen

Hautreaktionen können bei ungefähr 80 von 100 mit Portrazza behandelten Patienten auftreten und sind meistens leicht bis mittelschwer. Bei ungefähr 5 von 100 Patienten sind diese Hautreaktionen wahrscheinlich schwerer Ausprägung. Symptome schwerer Hautreaktionen können akneartige Hautveränderungen und Hautausschläge sein. Der Hautausschlag ähnelt üblicherweise einer Akne. Oft sind Gesicht, Dekolleté und Rücken betroffen, jedoch kann der Hautausschlag prinzipiell jeden Körperbereich betreffen. Die meisten dieser Nebenwirkungen bilden sich nach Beendigung der Portrazzatherapie wieder zurück.

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Jucken, trockene Haut, Schälern der Haut, Nagelveränderungen (Hautreaktionen)
- Erbrechen
- Fieber oder erhöhte Temperatur (Pyrexie)
- Gewichtsabnahme
- Geschwüre / Aphten in der Mundschleimhaut und Fieberbläschen (Stomatitis)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Kopfschmerzen
- Bluthusten (Hämoptyse)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Ungewohnter Geschmack; metallischer Geschmack (Dysgeusie)
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Blutgerinnsel in den Arterien
- Harnwegsinfekt (Blase und / oder Nieren)
- Schmerzen beim Urinieren (Dysurie)
- Schwierigkeiten beim Schlucken (Dysphagie)
- Muskelkrämpfe
- Entzündung der Beinvenen (Phlebitis)
- Allergische Reaktionen
- Schmerzen in Mund und Hals (oropharyngeale Schmerzen)

Portrazza kann auch zu Veränderungen der Blutwerte führen. Diese umfassen erniedrigte Spiegel von Magnesium, Kalzium, Kalium oder Phosphat.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Portrazza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Infusionslösung: Nach Verdünnung und Herstellung muss das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden.

Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer bei 2 bis 8 °C normalerweise 24 Stunden oder bei 9 bis 25 °C 4 Stunden nicht überschreiten sollte. Die Infusionslösung nicht einfrieren oder schütteln. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn Sie sichtbare Partikel und Verfärbungen feststellen.

Das Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Portrazza enthält

- Der Wirkstoff ist Necitumumab. Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 16 mg Necitumumab.
Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 800 mg Necitumumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat-Dihydrat (E331), wasserfreie Zitronensäure (E330), Natriumchlorid (*siehe Abschnitt 2 „Portrazza enthält Natrium“*), Glycin (E640), Mannitol (E421), Polysorbat 80 (E433) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Portrazza aussieht und Inhalt der Packung

Portrazza 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare bis leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit in einer Glas-Durchstechflasche mit einem Gummistopfen.

Es ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Eine 50 ml-Durchstechflasche

Pharmazeutischer Unternehmer

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA, Houten
Niederlande

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Polska

25

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

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

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat YYYY}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Handlungsanweisungen
Portrazza 800 mg
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Necitumumab

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bereiten Sie die Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen zu, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Jede Durchstechflasche ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen auf sichtbare Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Verdünnung klar bis leicht opaleszierend und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn Sie sichtbare Partikel oder Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 800 mg Necitumumab (16 mg/ml); eine 50 ml Durchstechflasche enthält somit die komplette Dosis. Als Verdünnungsmittel darf ausschließlich 0,9 %ige Natriumchlorid-Injektionslösung verwendet werden.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Entnehmen Sie unter aseptischen Bedingungen 50 ml der 0,9 %igen Natriumchlorid-Injektionslösung aus einem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis und überführen Sie in dieses unter aseptischen Bedingungen 50 ml Necitumumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, damit das Endvolumen in dem Behältnis wieder 250 ml beträgt. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT EINFRIEREN ODER SCHÜTTELN. NICHT mit anderen Infusionslösungen verdünnen oder mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie unter aseptischen Bedingungen 50 ml Necitumumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in ein leeres Infusionsbehältnis und geben Sie in dieses zusätzlich 200 ml einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Injektionslösung, damit das Endvolumen 250 ml beträgt. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT EINFRIEREN ODER SCHÜTTELN. NICHT mit anderen Infusionslösungen verdünnen oder mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Die Infusion erfolgt über eine Infusionspumpe: Für die Infusion muss ein separates Infusionsbesteck genutzt werden; das Infusionsbesteck muss am Ende der Infusion mit einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Lösung gespült werden.

Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.

In der Durchstechflasche verbliebenes, nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen.