

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Portrazza 800 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 50 ml съдържа 800 mg нецитумумаб (necitumumab).
Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 16 mg нецитумумаб.
Концентратът трябва да се разрежда преди употреба (вж. точка 6.6).

Нецитумумаб е човешко IgG1 моноклонално антителио, получено в миши (NS0) клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон от 50 ml съдържа приблизително 76 mg натрий.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Прозрачна до слабо опалесцираща, безцветна до бледожълта течност с рН 6.0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Portrazza в комбинация с химиотерапия с гемцитабин и цисплатин е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб с експресия на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), които преди това не са получавали химиотерапия за това заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с нецитумумаб трябва да се прилага под контрола на лекар, квалифициран в употребата на противотуморна химиотерапия.
По време на инфузиите с нецитумумаб трябва да има на разположение подходящи медицински ресурси за лечение на тежки инфузионни реакции. Трябва да се гарантира наличие на оборудване за реанимация.

Дозировка

Portrazza се прилага в допълнение към химиотерапия, съдържаща гемцитабин и цисплатин, до 6 цикъла на лечение, последвано от Portrazza като монотерапия при пациенти без прогресия на заболяването, до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Препоръчителната доза Portrazza е 800 mg (фиксирана доза), приложена като интравенозна инфузия с продължителност 60 минути на ден 1 и 8 от всеки 3-седмичен цикъл. Ако е показано намаление на скоростта на инфузията, продължителността на инфузията не трябва да превишава 2 часа.

Пациентите трябва да бъдат мониторирани по време на инфузията за симптоми на реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Премедикация

При пациенти, които са проявявали свръхчувствителност към Portrazza или реакция, свързана с инфузията, степен 1-2, се препоръчва премедикация с кортикостероид и антипиретик в допълнение към антихистамин.

Преди всяка инфузия на нецитумумаб, трябва да се има предвид премедикация за възможни кожни реакции (вж. точка 4.4).

Адаптиране на дозата

Препоръки за лечение на реакциите, свързани с инфузията, и на кожните реакции са дадени в Таблица 1 и Таблица 2.

Свръхчувствителност/Реакции, свързани с инфузията

Таблица 1 – Препоръки за лечение на свръхчувствителност/реакции свързани с инфузията

Степен на токсичност ^a	Препоръки за лечение (всяко събитие)
Степен 1	<ul style="list-style-type: none">• Намалете скоростта на инфузията с 50 %, докато трае инфузията.^b• Наблюдавайте пациента за влошаване на състоянието.• За следващите инфузии, моля вижте точка Премедикация.
Степен 2	<ul style="list-style-type: none">• Спрете инфузията; когато реакцията се овладее до степен ≤ 1, възобновете инфузията със скорост, намалена на 50 %.^b• Наблюдавайте пациента за влошаване на състоянието.• За следващите инфузии, моля вижте точка Премедикация.
Степен 3-4	<ul style="list-style-type: none">• Незабавно и окончателно прекратете лечението с нецитумумаб.

^a Степен според NCI-CTCAE, версия 3.0

^b След като скоростта на инфузията веднъж е намалена поради свръхчувствителност/реакция свързана с инфузията степен 1 или 2, се препоръчва по-бавната скорост на инфузия да се използва за всички последващи инфузии. Продължителността на инфузията не трябва да превишава 2 часа.

Таблица 2 – Препоръки за лечение на кожни реакции

Степен на токсичност ^a	Препоръки за лечение (всяко събитие)
Степен 1 и 2	<ul style="list-style-type: none">• Не е необходима корекция на дозата
Степен 3	<ul style="list-style-type: none">• Временно спрете, за максимален срок от 6 седмици след ден 1 на последния цикъл на лечение, докато симптомите се овладеят до степен ≤ 2. Окончателно прекратете, ако симптомите не се овладеят до степен ≤ 2 след спиране за 2 последователни цикъла (6 седмици)• След подобрене до степен ≤ 2, подновете с намалена доза от 400 mg. Ако симптомите се влошат при 400 mg, окончателно преустановете лечението.• Ако симптомите не се влошат при 400 mg в продължение най-малко на 1 цикъл на лечение, дозата може да бъде увеличена на 600 mg. Ако симптомите се влошат при 600 mg, временно спрете за максимален срок от 6 седмици след ден 1 на последния цикъл на лечение, докато симптомите се овладеят до степен ≤ 2. След подобрене до степен ≤ 2, подновете с намалена доза от 400 mg.• Ако симптомите не се влошат при 600 mg в продължение на още един цикъл на лечение, дозата може да бъде увеличена допълнително до 800 mg.• Окончателно прекратете лечението, ако пациентите получат индурация/фиброза на кожата степен 3.
Степен 4	<ul style="list-style-type: none">• Незабавно и окончателно прекратете лечението с нецитумумаб.

^a Степен според NCI-CTCAE, версия 3.0

Специални популации

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на нецитумумаб в педиатричната популация за показанието недробноклетъчен рак на белия дроб.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата, различно от препоръчителното за всички пациенти (вж. точка 4.4 и точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Липсват данни относно приложението на нецитумумаб при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Не се препоръчва коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Липсват данни относно приложението на нецитумумаб при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Не се препоръчва коригиране на дозата.

Начин на приложение

Portrazza е само за интравенозно приложение. Прилага се като интравенозна инфузия в продължение на 60 минути чрез инфузионна помпа. Portrazza не трябва да се прилага като интравенозен болус или бързо интравенозно. В случай на предшестваща свръхчувствителност или реакция, свързана с инфузията, трябва да се спазват препоръките за лечение на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, както е посочено в Таблица 1.

Като разреждател трябва да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Инфузиите с Portrazza не трябва да се прилагат или смесват с разтвори на глюкоза. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Пациенти с анамнеза за тежка или животозастрашаваща свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Тромбоемболични събития

Наблюдавани са събития на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и събития на артериален тромбоемболизъм (АТЕ), включително смъртни случаи, с нецитумумаб в комбинация с гемцитабин и цисплатин (вж. също точка 4.8).

Приложението на нецитумумаб трябва внимателно да се обсъди при пациентите с анамнеза за тромбоемболични събития (като белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза, инфаркт на миокарда, инсулт) или предшестващи рискови фактори за тромбоемболични събития (като напреднала възраст, пациенти с продължителни периоди на имобилизация, с тежка хиповолемия, с придобити или наследствени тромботични нарушения). Относителният риск за ВТЕ или АТЕ е приблизително три пъти по-висок при пациенти с анамнеза за ВТЕ или АТЕ. Нецитумумаб не трябва да се прилага при пациенти с множество рискови фактори за тромбоемболични събития, освен ако ползите не превишават рисковете за пациента. Анти тромботична профилактика трябва да се обсъди след внимателна оценка на рисковите фактори на пациента (включително повишеният риск от сериозно кървене при пациенти с кавитация на тумора или със засягане на големите магистрални кръвоносни съдове от тумора). Пациентите и лекарите трябва да са наясно с признаците и симптомите на тромбоемболизъм. Пациентите трябва да бъдат информирани да потърсят медицинска помощ, ако развият симптоми като задух, болка в гърдите, подуване на ръката или крака. Спирането на нецитумумаб при пациенти, получили ВТЕ или АТЕ, трябва да се обмисли след задълбочена оценка на ползата и риска за всеки отделен пациент.

В клинично проучване при авансирал несквамозен НДКРБД, пациентите имат повишена честота на сериозни тромбоемболични събития (включително фатални събития) в рамото, получаващо нецитумумаб плюс пеметрекед и цисплатин, в сравнение с рамото, получаващо пеметрекед и цисплатин (вж. също точка 4.8). Добавянето на нецитумумаб не подобрява резултата за ефикасност в сравнение с пеметрекед и цисплатин самостоятелно при авансирал несквамозен НДКРБД.

Сърдечносъдови нарушения

Наблюдавана е повишена честота на кардиореспираторен арест или внезапна смърт с нецитумумаб. Кардиореспираторен арест или внезапна смърт са съобщени при 2,8% (15/538) от пациентите, лекувани с нецитумумаб в комбинация с гемцитабин и цисплатин, в сравнение с 0,6% (3/541) от пациентите, лекувани само с химиотерапия. Дванадесет от петнадесет пациенти са починали в рамките на 30 дни от последната доза нецитумумаб и са имали коморбидни състояния, включително анамнеза за исхемична болест на сърцето (n=3), хипомагниезимия (n=4), хронична обструктивна белодробна болест (n=7) и хипертония (n=5). Единадесет от 12-те пациенти са починали без свидетели. Пациенти със значима исхемична болест на сърцето, инфаркт на миокарда в рамките на 6 месеца, неконтролирана хипертония и неконтролирана

застойна сърдечна недостатъчност не са включени в основното проучване. Не е известно с колко нараства риска за кардиопулмонален арест или внезапна смърт при пациенти с анамнеза за исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност или аритмии в сравнение с пациентите без тези коморбидни състояния.

Свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията

Свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията (РСИ), са съобщени с нецитумумаб. Началото на събитията обикновено се наблюдава след първото или второто приложение на нецитумумаб. Пациентите да се наблюдават по време на инфузията и след нея за признаци на свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията, с осигурено оборудване за реанимация и подходящи медицински ресурси. При пациенти, които са проявявали преди това свръхчувствителност към Portrazza или реакция, свързана с инфузията, степен 1 или 2 се препоръчва премедикация с кортикостероид и антипиретик в допълнение към антихистамин. За лечение и корекция на дозата, вижте точка 4.2.

Кожни реакции

Съобщени са кожни реакции с нецитумумаб (вж. точка 4.8). Началото на събитията се наблюдава главно по време на първия терапевтичен цикъл. За лечение и корекция на дозата, вижте точка 4.2.

Подготвително лечение на кожата, включващо продукт за овлажняване на кожата, слънцезащитен продукт, крем, съдържащ стероид за локално приложение (1 % хидрокортизон), и антибиотик за перорално приложение (напр., доксицилин), може да е полезно при лечението на дерматологичните реакции, според клиничната преценка. Пациентите може да бъдат посъветвани да прилагат продукт за овлажняване на кожата, слънцезащитен продукт, крем, съдържащ стероид за локално приложение, на лицето, ръцете, краката, врата, гърба и гърдите.

Електролитни нарушения

Прогресивно намаляване на серумните нива на магнезий (81,3%) настъпва често и може да причини тежка хипомагнезиемия (18,7%) (вж. също точка 4.8). Хипомагнезиемия може да се появи повторно в същата или по-тежка степен след отлагане на прилагането на дозата. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за електролитите в серума, включително магнезий, калий и калций в серума, преди всяко приложение на нецитумумаб и след завършването на лечението с нецитумумаб, докато влязат в границите на нормата. Препоръчва се бързо подходящо заместване на електролитите.

Инфекции

В клинично проучване фаза 2, изследващо нецитумумаб в комбинация с паклитаксел и карбоплатин спрямо паклитаксел и карбоплатин самостоятелно като лечение от първа линия при пациенти с метастатичен сквамозен НДКРБД стадий IV, е наблюдавана повишена честота на инфекции скоро след началото на лечението, което води до последващи инфекциозни усложнения, като пневмония и/или сепсис. Подобно наблюдение е направено в клинично проучване, изследващо нецитумумаб в комбинация с пеметрексед и цисплатин спрямо пеметрексед и цисплатин самостоятелно като лечение от първа линия при пациенти с авансирал несквамозен НДКРБД.

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти с клинични данни за съпътстващи инфекциозни заболявания, включително ранни признаци на активни инфекции. Лечение на всяка инфекция трябва да се започне в съответствие с местните стандарти.

Старческа възраст

Не са наблюдавани общи разлики в ефикасността между групите на лечение при пациенти над 70-годишна възраст. Следователно, съпътстващите заболявания на сърдечносъдовата система, функционалният статус и вероятната поносимост към химиотерапията с добавяне на нецитумумаб, трябва задълбочено да се оценят преди започването на лечението при пациенти на възраст над 70 години.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Въз основа на своя механизъм на действие и експерименталните модели при животни, където експресията на EGFR е прекъсната, нецитумумаб може да причини увреждане на фетуса или аномалии в развитието. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с нецитумумаб. Трябва да се използва ефективна контрацепция по време на лечението с нецитумумаб и до 3 месеца след последното приложение на лечението с нецитумумаб. Препоръчват се мерки за контрацепция или въздържание (вж. точка 4.6).

Диета с ограничен прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 76 mg натрий на доза. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са наблюдавани лекарствени взаимодействия между Portrazza и гемцитабин/цисплатин. Фармакокинетиката на гемцитабин/цисплатин не се повлиява от едновременното приложение с нецитумумаб, а фармакокинетиката на нецитумумаб не се повлиява от едновременното приложение с гемцитабин/цисплатин.

Не са провеждани други официални проучвания за взаимодействията с нецитумумаб при хора.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечението с нецитумумаб и трябва да бъдат информирани за възможния риск за бременността и фетуса. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с нецитумумаб и до 3 месеца след последното приложение на лечението с нецитумумаб. Препоръчват се мерки за контрацепция или въздържание.

Бременност

Няма данни за употребата на нецитумумаб при бременни жени. Провеждани са проучвания върху репродукцията при животни с нецитумумаб. Въз основа на модели при животни, рецепторът на епидермалния растежен фактор (EGFR) участва в пренаталното развитие и може да бъде крайно необходим за нормалната органогенеза, пролиферация и диференциация в развиващия се ембрион. Portrazza не трябва да се използва по време на бременност или при жени, които не използват ефективна контрацепция, освен ако възможната полза не оправдава възможния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали нецитумумаб се екскретира в кърмата. Очаква се екскрецията в кърмата и пероралната абсорбция да са ниски. Риск за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде спряно по време на лечението с Portrazza и най-малко за 4 месеца след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на нецитумумаб върху фертилитета при хора. Не са провеждани проучвания при животни за пряка оценка на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Portrazza няма известно влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат симптоми свързани с лечението, които засягат тяхната способност да се концентрират и реагират, се препоръчва те да не шофират и да не работят с машини, докато ефектът премине.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите сериозни нежелани реакции (степен ≥ 3), наблюдавани при пациенти, лекувани с нецитумумаб, са кожни реакции (6,3 %) и събитията на венозен тромбоемболизъм (4,3 %).

Най-честите нежелани реакции са кожни реакции, събития на венозен тромбоемболизъм и отклонения в лабораторните показатели (хипомагнезиемия и албумин-коригирана хипокалциемия).

Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), които са съобщени при пациенти със сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), са изброени по-долу по системо-органен клас, честота и степен на тежест, по MedDRA. Използвана е следната конвенция за класифициране на честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки $< 1/10\ 000$.

При всяко групиране в зависимост от честотата, НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Следващата таблица предоставя честотата и тежестта на НЛР на базата на резултатите от SQUIRE, световно, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза 3, с две рамена, при възрастни пациенти със сквамозен НДКРБД, които са рандомизирани да получават лечение с нецитумумаб в комбинация с гемцитабин/цисплатин или лечение с гемцитабин/цисплатин.

Таблица 3. НЛР, съобщени при ≥ 1 % от пациентите, лекувани с нецитумумаб в проучването SQUIRE

Системо-органен клас	Честота	НЛР ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Всички степени (%)	Степен ≥ 3 (%)	Всички степени (%)	Степен ≥ 3 (%)
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища	4,1	0,2	1,7	0,2
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие	8,6	0	5,7	0,4
	Чести	Дисгеузия	5,9	0,2	3,3	0
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит	5,6	0	2,2	0
Съдови	Чести	Събития на	8,2	4,3	5,4	2,6

нарушения		венозен тромбоемболизъм				
	Чести	Събития на артериален тромбоемболизъм	4,3	3,0	3,9	2,0
	Чести	Флебит	1,7	0	0,4	0
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения	Чести	Хемоптиза	8,2	0,9	5,0	0,9
	Чести	Епистаксис	7,1	0	3,1	0,2
	Чести	Болка в орофаринкса	1,1	0	0,7	0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане	28,8	2,8	25,0	0,9
	Много чести	Стоматит	10,4	1,1	6,3	0,6
	Чести	Дисфагия	2,2	0,6	2,2	0,2
	Чести	Улцерация в устната кухина	1,5	0	0,4	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Кожни реакции	77,9	6,3	11,8	0,6
	Чести	Реакции на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията	1,5	0,4	2,0	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми	1,7	0	0,6	0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Дизурия	2,4	0	0,9	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия	12,3	1,1	11,1	0,4
Изследвания	Много чести	Хипомагниемия ^в	81,3	18,7	70,2	7,2
	Много чести	Албумин-коригирана хипокалциемия ^в	33,0	4,2	22,9	2,3

	Много чести	Хипофосфатемия ^В	28,9	6,3	22,7	5,7
	Много чести	Хипокалиемия ^В	23,6	4,4	17,6	3,2
	Много чести	Намалено тегло	12,1	0,6	6,3	0,6

Съкращения: GC = гемцитабин и цисплатин самостоятелно; Portrazza+GC = нецитумумаб плюс гемцитабин и цисплатин; MedDRA = Медицински речник за регулаторна дейност (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

- а Предпочитан термин по MedDRA (версия 16).
б Таблицата отразява честотата на НЛР по време на фазата на химиотерапия на проучването на лечението, в която Portrazza+GC се сравнява пряко с GC.
в На базата на лабораторни оценки. Включени са само пациенти, които имат изходен резултат и най-малко един резултат след изходния.

Описание на избрани нежелани реакции

Тромбоемболични събития

Събития на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) са съобщени при приблизително 8 % от пациентите и главно се проявяват като белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза. Тежки събития на ВТЕ са съобщени при приблизително 4 % от пациентите. Честотата на фатален ВТЕ в двете рамена е подобна (0,2%).

Събития на артериален тромбоемболизъм (АТЕ) са съобщени при приблизително 4 % от пациентите и главно се проявяват като инсулт и инфаркт на миокарда. Тежки събития на АТЕ са съобщени при 3 % от пациентите. Честотата на фатален АТЕ е 0,6% в експерименталното рамо спрямо 0,2% в контролното рамо (вж. също точка 4.4).

В клинично проучване при авансирал несквамозен НДКРБД, събития на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) са съобщени при приблизително 11 % от пациентите, лекувани с нецитумумаб в комбинация с пеметрексед и цисплатин (спрямо 8 % в рамото, получаващо само пеметрексед и цисплатин), и главно се проявяват като белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза. Тежки събития на ВТЕ са съобщени при приблизително 6 % от пациентите, лекувани с нецитумумаб в комбинация с пеметрексед и цисплатин (спрямо 4 % в рамото, получаващо само пеметрексед и цисплатин).

Събития на артериален тромбоемболизъм (АТЕ) са съобщени при приблизително 4 % от пациентите, лекувани с нецитумумаб в комбинация с пеметрексед и цисплатин (спрямо 6 % в рамото, получаващо само пеметрексед и цисплатин), и главно се проявяват като инсулт и инфаркт на миокарда. Тежки събития на АТЕ са съобщени при приблизително 3 % от пациентите, лекувани с нецитумумаб в комбинация с пеметрексед и цисплатин (спрямо 4 % в рамото, получаващо само пеметрексед и цисплатин).

Кожни реакции

Кожни реакции са съобщени при приблизително 78 % от пациентите и главно се проявяват като акнеформен обрив, акнеформен дерматит, суха кожа, сърбеж, фисури по кожата, паронихия и синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия. Тежки кожни реакции са съобщени при приблизително 6 % от пациентите, докато 2,6 % от пациентите прекратяват лечението поради кожни реакции. По-голямата част от кожните реакции се развиват по време на първия терапевтичен цикъл и се овладяват в рамките на 17 седмици след началото (вж. също точка 4.4).

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, са съобщени при 1,5 % от пациентите и главно се проявяват като втрисане, повишена температура или диспнея. Тежки реакции, свързани с инфузията, са

съобщени при 0,4 % от пациентите. По-голямата част от реакциите, свързани с инфузията, се развиват след първото или второто приложение на нецитумумаб.

Токсичност при пациенти в старческа възраст или при пациенти с функционален статус 2 по ECOG (ECOG PS 2)

Клинично значимата токсичност по отношение на пациентите в старческа възраст и пациентите с функционален статус 2 по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG PS2) е подобна на токсичността в общата популация при пациенти, получаващи нецитумумаб плюс химиотерапия, съдържаща гемцитабин и цисплатин.

Трихомегалия на миглите

Съобщени са изолирани случаи на трихомегалия степен 1 при пациент, лекуван с нецитумумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на нецитумумаб в клинични проучвания при хора е ограничен. Най-високата доза нецитумумаб, която е изпитвана в клинично проучване фаза 1 с повишаване на дозата при хора, е 1 000 mg веднъж седмично или веднъж на две седмици. Наблюдаваните нежелани събития включват главоболие, повръщане и гадене, и са в съответствие с профила на безопасност при препоръчителната доза. Няма известен антидот при предозиране на нецитумумаб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC22

Механизъм на действие

Нецитумумаб е рекомбинантно човешко IgG1 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет и специфичност към рецептор 1 на човешкия епидермален растежен фактор (EGFR) и блокира мястото за свързване на лиганда, блокирайки активирането от всички известни лиганди и инхибирайки съответните биологични последици *in vitro*. Активирането на EGFR корелира с прогресията на малигнените заболявания, индукцията на ангиогенезата и инхибирането на апоптозата или клетъчната смърт. Освен това нецитумумаб индуцира интернализацията и разграждането на EGFR *in vitro*. *In vivo* проучвания при получени от клетъчни линии ксенографски модели на човешки карцином, включително недребноклетъчен рак на белия дроб, показват, че нецитумумаб притежава антитуморно действие както при монотерапия, така и в комбинация с гемцитабин и цисплатин.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува възможност за имуногенност.

Като цяло съществува ниска честота както на възникващи в хода на лечението антилекарствени антитела, така и на неутрализиращи антитела сред пациентите, лекувани с нецитумумаб, без корелация с резултатите за безопасност при тези пациенти. Няма връзка между имуногенността и реакциите, свързани с инфузията (РСИ), или нежеланите събития, свързани с лечението.

Клинична ефикасност

SQUIRE, световно, многоцентроворандомизирано проучване с две рамена на Portrazza, е проведено при 1 093 пациенти в стадий IV според Американския Съвместен Комитет по Ракови заболявания (American Joint Committee on Cancer), версия 7, сквамозен НДКРБД, включително пациенти с ECOG PS2, които не са получавали преди това противотуморно лечение за метастазирало заболяване. Пациентите са рандомизирани да получават лечение от първа линия с Portrazza с доза 800 mg плюс химиотерапия, съдържаща гемцитабин с доза 1 250 mg/m² и цисплатин с доза 75 mg/m² (рамо Portrazza+GC), или само химиотерапия с гемцитабин-цисплатин (рамо GC). Portrazza и гемцитабин се прилагат на ден 1 и 8 от всеки 3-седмичен терапевтичен цикъл, а цисплатин се прилага на ден 1 на всеки 3-седмичен терапевтичен цикъл. В проучването няма задължителна премедикация при Portrazza. Подготвително лечение за кожна реакция не е разрешено преди началото на втория терапевтичен цикъл. Пациентите получават максимално шест цикъла на химиотерапия във всяко рамо; пациентите в рамото, получаващо Portrazza+GC, които нямат прогресия, продължават да получават монотерапия с Portrazza до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или оттегляне на съгласието. Главният показател на резултата за ефикасност е общата преживяемост (OS), подкрепящият показател на резултата за ефикасност е преживяемостта без прогресия (PFS). На пациентите е провеждана рентгенологична оценка на статуса на заболяването всеки шест седмици до рентгенологично документиране на прогресия на заболяването (PD).

Демографските и изходните характеристики са балансираны между рамената. Средната възраст е 62 (32-86) години, 83 % от пациентите са мъже; 83,5 % са от европейската раса; и 91 % са пушачи. ECOG PS е 0 за 31,5 %, 1 за 59,7 % и 2 за 9 % от пациентите; повече от 50 % имат метастатично заболяване на повече от 2 места. В рамото, получаващо Portrazza+GC, 51 % от пациентите продължават да получават монотерапия с Portrazza след приключване на химиотерапията. Използването на системна терапия след проучването е подобно в 2-те рамена (47,3 % в рамото на Portrazza+GC и 44,7 % в рамото на GC).

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 4.

Таблица 4. Резюме на данните за ефикасност (ITT - популация)

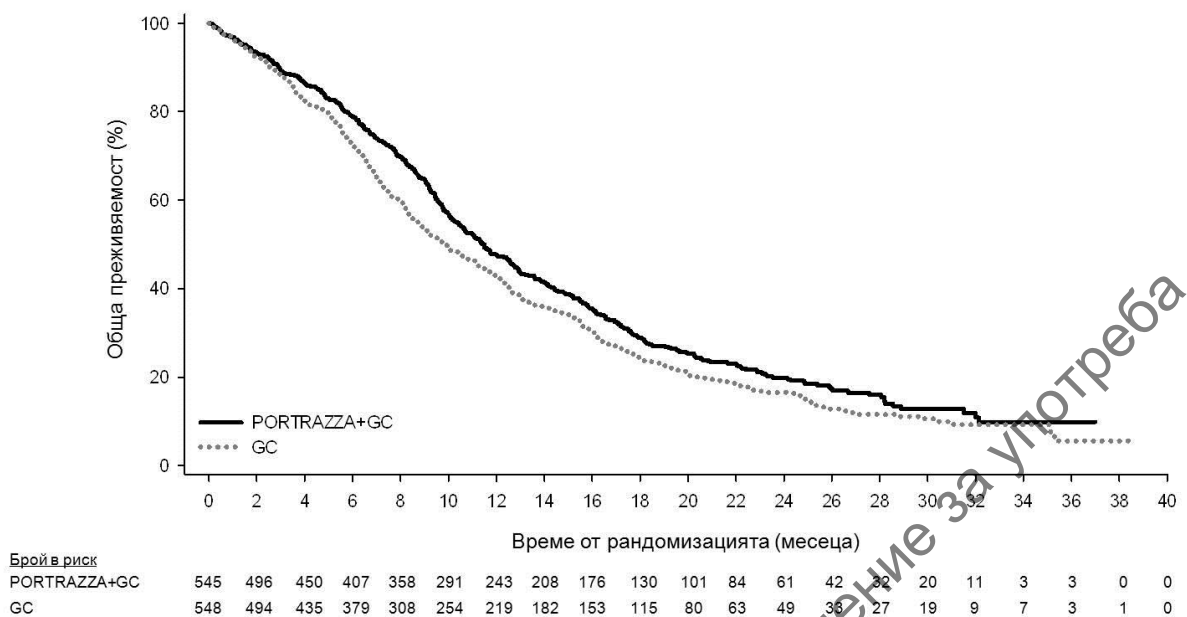
	Рамо на Portrazza+GC N=545	Рамо на GC N=548
Обща преживяемост		
Брой на събитията (n)	418	442
Медиана – месеца (95 % CI) ^a	11,5 (10,4; 12,6)	9,9 (8,9; 11,1)
Коефициент на риск (95 % CI) ^{б, в}	0,84 (0,74; 0,96)	
Двустранна log-rank p-стойност ^б	0,012	
Степен на 1-годишна обща преживяемост (%)	47,7	42,8
Преживяемост без прогресия		
Брой на събитията (n)	431	417
Медиана – месеца (95 % CI)	5,7 (5,6; 6,0)	5,5 (4,8; 5,6)
Коефициент на риск (95 % CI) ^{б, в}	0,85 (0,74; 0,98)	
Двустранна log-rank p-стойност ^б	0,020	

а Съкращения: CI = доверителен интервал

б Коефициентът на риск е изразен като лечение/контрола и е изчислен по модела на Cox

в Стратифицирано по рандомизация (ECOG PS [0-1 спрямо 2], и географски регион [Северна Америка, Европа и Австралия спрямо Южна Америка, Южна Африка и Индия спрямо Източна Азия])

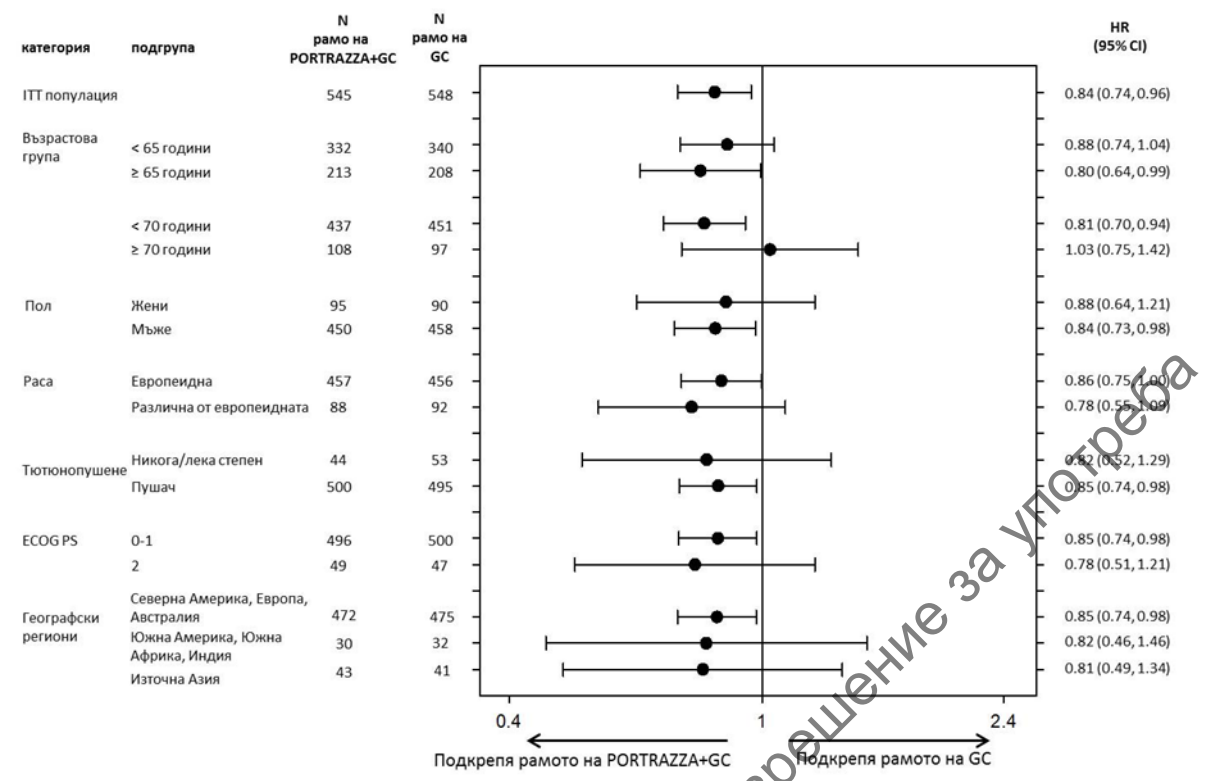
Фигура 1. Криви на Kaplan Meier за обща преживяемост (ITT - популация)



Съкращения: С = цисплатин; G = гемцитабин.

Наблюдавано е подобрение в подгрупите за общата преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресия (PFS), включително предварително определените фактори за стратификация [ECOG PS скор (0-1 спрямо 2) и географски регион (Северна Америка, Европа и Австралия спрямо Южна Америка, Южна Африка и Индия спрямо Източна Азия)]; при пациенти на възраст 70 и повече години, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,03 (0,75; 1,42) (вж. Фигура 2).

Фигура 2. Forest plot за подгрупов анализ на общата преживяемост (ИТТ - популация)



Съкращения: С = цисплатин; G = гемцитабин; ИТТ = intent-to-treat (намерение за лечение).

Предварително планираният експлораторен анализ, извършен след първичния анализ, определя резултата за клиничната ефикасност според нивото на експресия на туморния EGFR протеин. От ИТТ-популацията, 982 пациенти (89,8%) са подходящи за анализ на експресията на EGFR протеин чрез имунохистохимия (ИХХ) и използването на панел Dako PharmDx Kit. Счита се, че тумор е с експресия на EGFR, ако може да се идентифицира поне една оцветена клетка. По-голямата част от пациентите (95,2% от пациентите, подходящи за оценка; n = 935) имат материал от тумора с експресия на EGFR протеин; при 4,8% (n = 47) не се открива експресия на EGFR протеин. Между подгрупите пациенти, при които е установена експресия на EGFR протеин, и ИТТ-популацията няма разлики от практическо значение в разпределението на демографските характеристики, характеристиките на заболяването или в употребата на системна терапия след проучването.

При пациентите, при които е установена експресия на EGFR протеин (посочената популация пациенти) общата преживяемост е статистически значимо подобрена в рамото, получаващо Portrazza+GC, в сравнение с рамото, получаващо GC, с изчислено намаление на риска от смърт 21% (коефициент на риск [HR] = 0,79 [0,69, 0,92]; p = 0,002) и средна OS 11,7 месеца в рамото, получаващо Portrazza+GC, и 10,0 месеца в рамото, получаващо GC.

Наблюдавано е също и статистически значимо подобрение в преживяемостта без прогресия (HR = 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,018) със средна PFS 5,7 месеца в рамото, получаващо Portrazza+GC, и 5,5 месеца в рамото, получаващо GC.

При пациенти, при които е установена експресия на EGFR протеин, не се наблюдава тенденция за повишаване на ефикасността с повишаване на нивата на експресия на EGFR.

При пациенти, при които няма установима експресия на EGFR протеин, не се наблюдава подобрение на общата преживяемост (коефициент на риск [HR] = 1,52 [0,74; 3,12]) или на преживяемостта без прогресия (коефициент на риск [HR] = 1,33 [0,65; 2,70]).

В клинично проучване фаза 2, изследващо нецитумумаб в комбинация с паклитаксел и карбоплатин спрямо паклитаксел и карбоплатин самостоятелно (106 спрямо 55 пациенти,

2:1 рандомизация) като лечение от първа линия при пациенти с метастатичен сквамозен НДКРБД стадий IV, е наблюдавана повишена честота на смърт, включително смърт поради инфекция, за рамото на нецитумумаб плюс паклитаксел/карбоплатин по време на първите 4 месеца (вж. също точка 4.4), с по-късна тенденция за подобрена преживяемост след 4 месеца. Коефициентът на риск [HR] за общата преживяемост е 0,83 [0,55, 1,52].

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Portrazza във всички подгрупи на педиатричната популация за недребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След схема на прилагане 800 mg нецитумумаб на ден 1 и ден 8 от 21-дневен цикъл, геометричната средна стойност на C_{min} за нецитумумаб е 98,5 $\mu\text{g/ml}$ (коефициент на вариация 80 %) в серум от пациенти със сквамозен НДКРБД след пет терапевтични цикъла в комбинация с гемцитабин и цисплатин.

Абсорбция

Portrazza се прилага като интравенозна инфузия. Не са провеждани проучвания с друг път на въвеждане.

Разпределение

Разпределението на Portrazza следва двуфазен спад. На базата на популационен фармакокинетичен подход (PopPK), средният обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) за нецитумумаб е 6,97 l (CV 31 %).

Елиминиране

Нецитумумаб проявява зависимост от концентрацията клирънс. Средният общ системен клирънс (CL_{tot}) в стационарно състояние след 800 mg на Ден 1 и Ден 8 от 21-дневен цикъл е 0,014 l/час (CV 39 %). Това съответства на полуживот приблизително 14 дни. Очакваното време за достигане на стационарно състояние е приблизително 70 дни.

Специални популации

Популационният фармакокинетичен анализ предполага, че възрастта, полът и расата нямат ефект върху фармакокинетиката на нецитумумаб, а CL и обемът на разпределение имат по-малка от пропорционална позитивна корелация с телесното тегло. Макар резултатите от моделирането да показват, че разпределението на нецитумумаб е статистически зависимо от телесното тегло, симулациите показват, че дозиране на базата на теглото няма значимо да намали фармакокинетичната вариабилност. Не е необходимо коригиране на дозата за тези субпопулации.

Старческа възраст

На базата на резултатите от популационния фармакокинетичен анализ, няма влияние на възрастта върху експозицията на нецитумумаб.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за оценка на ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на нецитумумаб. На базата на резултатите от популационния фармакокинетичен анализ, няма влияние на бъбречното увреждане, оценено чрез креатининовия клирънс [$CrCl$], върху фармакокинетиката на нецитумумаб.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за оценка на ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на нецитумумаб. На базата на резултатите от популационния

фармакокинетичен анализ, чернодробният статус (оценен чрез аланин аминотрансферазата, аспартат аминотрансферазата и общия билирубин) няма значим ефект върху фармакокинетиката на нецитумумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В 26-дневно проучване при маймуни е наблюдавана доза-зависима обратима кожна токсичност. Ефектите върху кожата са съвместими с известните ефекти на класа инхибитори на EGFR.

Не са провеждани конкретни проучвания при животни за изследване на нецитумумаб за карциногенен потенциал или за потенциал за увреждане на фертилитета. Рискът от увреждане на фертилитета не е известен. Все пак не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при маймуни, третирани за 26 седмици с нецитумумаб.

Известно е, че човешкият IgG1 преминава през плацентата; следователно, нецитумумаб има потенциал да бъде предаден от майката на развиващия се фетус. Специално не са провеждани проучвания при животни за оценка на ефекта на нецитумумаб върху репродукцията и развитието на фетуса; все пак, на базата на неговия механизъм на действие и експерименталните модели при животни, където експресията на EGFR е прекъсната, нецитумумаб може да причини увреждане на фетуса или аномалии в развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат (E331)
Лимонена киселина, безводна (E330)
Натриев хлорид
Глицин (E640)
Манитол (E421)
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Инфузиите Portrazza не трябва да се прилагат или смесват с разтвори на глюкоза. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

След разреждане

Когато са приготвени според указанията, инфузионните разтвори Portrazza не съдържат антибактериални консерванти.

Препоръчва се приготвеният за прилагане разтвор да се използва веднага, за да се сведе до минимум рискът от микробна контаминация. Ако не бъде употребен веднага, приготвеният за прилагане разтвор на нецитумумаб трябва да се съхранява при температура от 2°C до 8°C в продължение на не повече от 24 часа, или при температура от 9°C до 25°C в продължение на 4 часа. Да се пази от светлина. Кратка експозиция на околната светлина е приемлива, докато се извършва приготвянето и приложението.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) с хлоробутилова еластомерна запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова капачка.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пригответе инфузионния разтвор като използвате асептична техника, за да гарантирате стерилността на приготвения разтвор.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба. Огледайте съдържанието на флаконите за видими частици и промяна в цвета. Преди разреждане концентратът за инфузионен разтвор трябва да е прозрачен до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт. Ако се установят видими частици или промяна в цвета, изхвърлете флакона.

Флаконите съдържат 800 mg като 16 mg/ml разтвор на нецитумумаб; един флакон от 50 ml съдържа цялата доза. Като разреждател използвайте само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

В случай на използване на предварително напълнен инфузионен сак

В асептични условия изтеглете 50 ml на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор от предварително напълнения сак от 250 ml и прехвърлете 50 ml от лекарствения продукт нецитумумаб в сака, за да доведете крайния обем в сака обратно до 250 ml. Внимателно обърнете сака, за да се размеси. **НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ И НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ** инфузионния разтвор. **НЕ** разреждайте с други разтвори и **НЕ** инфузирайте заедно с други електролити или лекарствени средства.

В случай на използване на празен инфузионен сак

В асептични условия прехвърлете 50 ml от лекарствения продукт нецитумумаб в празния интравенозен сак и добавете 200 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в сака, за да доведете общия обем до 250 ml. Внимателно обърнете сака, за да се размеси. **НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ И НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ** инфузионния разтвор. **НЕ** разреждайте с други разтвори и **НЕ** инфузирайте заедно с други електролити или лекарствени средства.

Прилагайте чрез инфузионна помпа. Трябва да се използва отделна инфузионна система и в края на инфузията инфузионната система трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици. Ако се установи наличието на видими частици, изхвърлете инфузионния разтвор.

Изхвърлете всяко неизползвано количество нецитумумаб, което е останало във флакона, тъй като продуктът не съдържа антимикробни консерванти.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1084/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Portrazza (нецитумумаб) във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържането и формата на обучителните материали, включително средствата за комуникация, начина на разпространяване и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка страна членка в която Portrazza (necitumumab) е пуснат на пазара, всички лекари (т.е. онколози) са информирани за ключовите условия за безопасна употреба на нецитумумаб. Материалите ще насочват вниманието към рисковете, свързани с артериални/венозни тромбоемболични събития и кардиореспираторни нарушения.

Ключови послания в обучителният материал за лекари:

- Важността да оценят риска преди да започнат терапия с нецитумумаб
- Описание на тромбоемболичните събития, включително честотата им от клинични изпитвания
- Съвет, че пациентите и лекарите трябва да са запознати с проявите и симптомите на тромбоемболизъм. Пациентите трябва да са инструктирани да търсят медицинска помощ, ако развият симптоми на тромбоемболизъм като задух, болки в гърдите, подуване на ръка или крак
- Нуждата от внимателна преценка при употреба на нецитумумаб при пациенти с анамнеза на тромбоемболични събития или съществуващи рискови фактори за тромбоемболични събития
- Информация за относителния риск от ВТЕ или АТЕ при пациенти с анамнеза за ВТЕ или АТЕ
- Съвет, че нецитумумаб не трябва да се прилага на пациенти с множествени рискови фактори за тромбоемболични събития, освен ако ползите за пациентите превишават рисковете
- Необходимост да се обсъди тромبوпрофилактика след внимателната оценка на рисковите фактори при пациента
- Спиране на лечението с нецитумумаб при пациенти с ВТЕ или АТЕ трябва да се обсъди, след цялостна оценка на съотношението полза/риск при конкретния пациент
- Описание на кардиореспираторните нарушения, включително честотата им от клинични изпитвания
- Информация за увеличаване на риска от кардиопулмонарен арест или внезапна смърт при пациенти с анамнеза за исхемична болест на сърцето, конгестивна сърдечна недостатъчност или аритмия в сравнение с пациенти без тези коморбидни състояния
- Инструкция към медицинските специалисти да прочетат материалите във връзка с КХП

Обучителният материал за лекари трябва да съдържа още:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка за пациента

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Portrazza 800 mg концентрат за инфузионен разтвор
нецитумумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 50 ml съдържа 800 mg нецитумумаб (16 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат дихидрат, безводна лимонена киселина, натриев хлорид, глицин, манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. Вижте, листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

800 mg/50 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.
Rapendorpseweg 83
3528 VJ Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1084/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Portrazza 800 mg стерилен концентрат
нецитумумаб
За i.v. приложение след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

800 mg/ 50 ml

6. ДРУГИ

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Portrazza 800 mg концентрат да инфузионен разтвор нецитумумаб (necitumumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте, точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Portrazza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Portrazza
3. Как да приемете Portrazza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Portrazza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Portrazza и за какво се използва

Portrazza съдържа активното вещество нецитумумаб, което принадлежи към група вещества, наречени моноклонални антитела.

Нецитумумаб разпознава и се свързва специфично с белтък върху повърхността на някои ракови клетки. Белтъкът е известен като рецептор на епидермалния растежен фактор (РЕРФ). Други телесни белтъци (наречени растежни фактори) могат да се прикрепят към РЕРФ и да стимулират раковата клетка да расте и да се дели. Нецитумумаб възпрепятства други белтъци да се свързват към РЕРФ и по този начин пречи на раковата клетка да расте и да се дели.

Portrazza се използва в комбинация с други противотуморни лекарства за лечение на възрастни с някои видове рак на белия дроб в напреднал стадий (сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб), чиито ракови клетки имат по повърхността си белтъка РЕРФ. Противотуморните лекарства с които се комбинира са гемцитабин и цисплатин.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Portrazza

Не трябва да приемате Portrazza

- ако някога сте имали тежка алергична реакция към нецитумумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете **веднага** с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някое от следните се отнася до Вас (или не сте сигурни) **по време на лечението с Portrazza или след него**:

- **Кръвни съсиреци в артериите или вените**
Portrazza може да причини образуване на съсиреци във Вашите артерии или вени. Симптомите може да включват оток, болка и болезненост в крайника, затруднено дишане, болка в гърдите или променена сърдечна дейност и дискомфорт. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали се нуждаете от някакви профилактични мерки. Вижте, също точка 4 за признаците на кръвни съсиреци.
- **Нарушения на сърдечната и дихателната дейност**
Случаи на нарушения на сърдечната и дихателната дейност и необяснима смърт са наблюдавани при пациенти, лекувани с Portrazza в комбинация с гемцитабин и цисплатин, и при пациенти, лекувани само с гемцитабин и цисплатин. Причините за тези смъртни случаи и тяхната връзка с лечението не винаги са известни. Portrazza може да повиши този риск. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.
- **Реакция, свързана с инфузията**
По време на лечението с Portrazza може да се появят реакции, свързани с инфузията. Тези реакции може да бъдат алергични. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали имате нужда от някакви профилактични мерки или ранно лечение. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции по време на инфузията. Ако имате тежка реакция, свързана с инфузията, Вашият лекар може да препоръча коригиране на дозата или да спре лечението с Portrazza. Вижте точка 4 за повече подробности относно реакциите, свързани с инфузията, които може да възникнат по време на лечението или след него.
- **Кожни реакции**
Portrazza може да причини нежелани реакции, които засягат кожата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали имате нужда от някакви профилактични мерки или ранно лечение. Ако имате тежка кожна реакция, Вашият лекар може да препоръча коригиране на дозата или да спре лечението с Portrazza. Вижте, точка 4 за повече подробности относно кожните реакции.
- **Нива на магнезия, калция, калия и фосфатите в кръвта**
По време на лечението Вашият лекар периодично ще проверява нивата на някои вещества като магнезий, калций, калий и фосфати във Вашата кръв. Ако тези нива са твърде ниски, Вашият лекар може да предприеме подходящи добавки.
- **Инфекции**
Ако имате признаци на инфекция преди започване на лечението, моля, уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

Portrazza не трябва да се прилага при пациенти на възраст под 18 години, тъй като липсва информация относно това как действа лекарството в тази възрастова група.

Други лекарства и Portrazza

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете някакви други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и билкови препарати.

Бременност и кърмене

Преди да започнете лечението трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Избягвайте забременяване, докато приемате това лекарство и най-малко 3 месеца след последната доза Portrazza, тъй като това лекарство може да предизвика потенциално увреждане на плода. Разговоряйте с Вашия лекар относно най-добрата контрацепция за Вас.

Не кърмете бебето си по време на лечение с Portrazza и най-малко за 4 месеца след като сте получили последната доза, тъй като това лекарство може да навреди на растежа и развитието на Вашето дете.

Шофиране и работа с машини

Ако имате някакви признаци, които повлияват на способността Ви да се концентрирате и реагирате, не шофирайте и не използвайте машини, докато ефектът отзвучи.

Portrazza съдържа натрий

Това лекарство съдържа 76 mg натрий на доза. Това трябва да се има в предвид при пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да приемете Portrazza

Лекар, квалифициран в употребата на противотуморни лекарства, ще контролира Вашето лечение с Portrazza.

Премедикация

Преди да получите Portrazza, може да Ви бъдат дадени лекарства за намаляване на риска от реакция, свързана с инфузията, или кожна реакция.

Доза и приложение

Препоръчителната доза Portrazza е 800 mg на ден 1 и ден 8 на всеки 3-седмичен цикъл. Portrazza се прилага в комбинация с лекарствата гемцитабин и цисплатин за период до 6 цикъла, а след това се прилага самостоятелно. Броят на инфузиите, които получавате, ще зависи от това как и колко дълго ще се повлиявате от лечението с Portrazza. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Това лекарство се прилага като интравенозна инфузия (въвежда се капково във вената). Инфузията трае около 60 минути.

Подробни указания за Вашия лекар или Вашата медицинска сестра относно това как да приготвят инфузията Portrazza са включени в края на тази листовка (вижте „Указания за употреба“).

Корекция на дозата

По време на всяка инфузия Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции. Ако по време на лечението имате реакция, свързана с инфузията, скоростта на инфузията ще бъде намалена и следващите дози също ще бъдат прилагани по-бавно. Продължителността на инфузията не трябва да превишава 2 часа. Вижте също така точка 2 в „Предупреждения и предпазни мерки“.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-важните нежелани реакции на Portrazza са кожните реакции и образуването на кръвни съсиреци във вените.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните реакции:

Кръвни съсиреци във вените

Кръвните съсиреци във вените могат да се появят при приблизително 8 от 100 пациенти. При приблизително 4 от 100 пациенти тези нежелани реакции могат да бъдат тежки. Те могат да причинят запушване на кръвоносен съд на крака. Признаците може да са оток, болка и болезненост в крайника. Кръвните съсиреци могат също да причинят запушване на кръвоносни съдове в белия дроб. Признаците може да са затруднено дишане, болка в гърдите или променена сърдечна дейност и дискомфорт.

Кожни реакции

Кожни реакции може да се появят при приблизително 80 от 100 пациенти, получаващи Portrazza, и обикновено са леки до умерено тежки. При приблизително 5 от 100 пациенти тези кожни реакции могат да бъдат тежки. Признаците на тежките кожни реакции може да са заболявания, подобни на акне и кожен обрив. Кожният обрив обикновено наподобява акне и често засяга лицето, горната част на гърдите и гърба, но може да засегне всяка част на тялото. Повечето от тези нежелани реакции обикновено изчезват с течение на времето след края на лечението с Portrazza.

Други нежелани реакции са:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- сърбеж; суха кожа; лющене; нарушения на ноктите (кожни реакции)
- повръщане
- треска или висока температура (пирексия)
- намаляване на теллото
- афти в устата и херпес (стоматит)

Често (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- кръвохрак (хемоптоез)
- кръвене от носа (епистаксис)
- странен вкус; метален вкус (дисгевзия)
- възпаление на очите (конюнктивит)
- кръвни съсиреци в артериите
- инфекция на пикочните пътища (пикочния мехур и/или бъбреците)
- болка при уриниране (дизурия)
- затруднено преглъщане (дисфагия)
- мускулни спазми
- възпаление на вените на краката (флебит)
- алергични реакции
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)

Portrazza може също да предизвика промени в резултатите от кръвните изследвания. Те включват ниско ниво на магнезия, калция, калия и фосфатите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Portrazza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Инфузионен разтвор: След разреждане и приготвяне лекарството трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8 °C, или до 4 часа при температура 9 °C до 25 °C. Инфузионният разтвор да не се замразява или разклаща. Не прилагайте разтвора, ако забележите някакви частици или промяна в цвета.

Това лекарство е само за еднократна употреба.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Portrazza

- Активното вещество е нецитумумаб. Всеки милилитър от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 16 mg нецитумумаб. Всеки флакон от 50 ml съдържа 800 mg нецитумумаб.
- Другите съставки са натриев цитрат дихидрат (E331), безводна лимонена киселина (E330), натриев хлорид (вижте точка 2 „Portrazza съдържа натрий“), глицин (E640), манитол (E421), полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции.

Как изглежда Portrazza и какво съдържа опаковката

Portrazza 800 mg концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е прозрачна до слабо опалесцираща или безцветна до бледожълта течност в стъклен флакон с гумена запушалка.

Предлага се в опаковки по:

- 1 флакон от 50 ml

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Magyarország

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 6 7364000

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Указания за употреба
Portrazza 800 mg
концентрат за инфузионен разтвор
нецитумумаб

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пригответе инфузионния разтвор като използвате асептична техника, за да гарантирате стерилността на приготвения разтвор.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба. Огледайте съдържанието на флаконите за видими частици и промяна в цвета. Преди разреждане концентратът за инфузионен разтвор трябва да е прозрачен до слабо опалесцентен и безцветен до бледожълт. Ако се установят видими частици или промяна в цвета, изхвърлете флакона.

Флаконите съдържат 800 mg като 16 mg/ml разтвор на нецитумумаб; един флакон от 50 ml съдържа цялата доза. Като разредител използвайте само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

В случай на използване на предварително напълнен инфузионен сак

В асептични условия изтеглете 50 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор от предварително напълнения сак от 250 ml и прехвърлете 50 ml от лекарствения продукт нецитумумаб в сака, за доведете крайния обем в сака обратно до 250 ml. Внимателно обърнете сака, за да се размеси. НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ И НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ инфузионния разтвор. НЕ разреждайте с други разтвори и НЕ инфузирайте заедно с други електролити или лекарства.

В случай на използване на празен инфузионен сак

В асептични условия прехвърлете 50 ml от лекарствения продукт нецитумумаб в празния интравенозен сак и добавете 200 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор в сака, за да доведете общия обем до 250 ml. Внимателно обърнете сака, за да се размеси. НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ И НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ инфузионния разтвор. НЕ разреждайте с други разтвори и НЕ инфузирайте заедно с други електролити или лекарства.

Прилагайте чрез инфузионна помпа. Трябва да се използва отделна инфузионна система и в края на инфузията инфузионната система трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици. Ако се установи наличието на видими частици, изхвърлете инфузионния разтвор.

Изхвърлете всяко неизползвано количество нецитумумаб, което е останало във флакона, тъй като продуктът не съдържа антимицробни консерванти.

Всяко неизползвано лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.