

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Portrazza 800 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 800 mg nesitumumabia.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 16 mg nesitumumabia.

Konsentraatti on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Nesitumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka on tuotettu hiiren (NS0) soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää noin 76 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hiukan opalisoiva ja väritön tai hiukan kellertävä liuos, jonka pH on 6,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Portrazza on tarkoitettu yhdessä gemsitabiini- ja sisplatiinisolunsalpaajahoidon kanssa paikallisesti levinneen tai metastoittaneen levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvain nimentää epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ja joiden tautia ei ole aiemmin hoidettu solunsalpaajilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Nesitumumabihoito on annettava syövän solunsalpaajahoidon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vaikeiden infuusioreaktioiden hoitoon tarvittavien asianmukaisten hoitoressurssien on oltava saatavilla nesitumumabi-infusioiden aikana. Elvytysvälineiden saatavuus on varmistettava.

Annostus

Portrazzaa annetaan enintään 6 hoitajakson ajan gemsitabiini- ja sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon lisäksi, minkä jälkeen Portrazzaa annetaan ainoana lääkkeenä potilaille, joiden tauti ei ole edennyt. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai kehittyy sietämätöntä toksisuutta.

Portrazzan suositusannos on 800 mg (vakioannos) 60 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona kunkin 3 viikon hoitajakson päivinä 1 ja 8. Jos infuusionopeuden hidastaminen on aiheellista, infuusion kesto ei saa ylittää 2 tuntia.

Potilaita on seurattava infuusion aikana infuusioreaktioiden merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys

Jos potilas on aiemmin saanut Portrazza-valmisteen käytön yhteydessä asteen 1–2 yliherkkyyss- tai infuusioreaktion, on suositeltavaa antaa esilääkityksenä kortikosteroidia ja kuumelääkettä sekä antihistamiinia.

Ennen jokaista nesitumumabi-infuusiota on harkittava esilääkityksen antoa mahdollisten ihoreaktioiden varalta (ks. kohta 4.4).

Annosmuutokset

Infuusioreaktioiden ja ihoreaktioiden hoitoa koskevat suositukset esitetään taulukoissa 1 ja 2.

Yliherkkyyssreaktiot/infuusioreaktiot

Taulukko 1 – Yliherkkyyssreaktioiden/infuusioreaktioiden hoitoa koskevat suositukset

Toksisuuden aste^a	Hoitosuosituks (kaikki ilmenemiskerrat)
Aste 1	<ul style="list-style-type: none">• Hidasta infuusionopeutta 50 % infuusion keston ajaksi.^b• Seuraa potilasta tilan pahenemisen varalta.• Myöhemmät infuusiot, ks. esilääkitystä koskeva kohta.
Aste 2	<ul style="list-style-type: none">• Tauota infuusio; kun reaktio on lievittänyt asteen ≤ 1 tasolle, aloita infuusio uudelleen 50 % pienemmällä infuusionopeudella.^b• Seuraa potilasta tilan pahenemisen varalta.• Myöhemmät infuusiot, ks. esilääkitystä koskeva kohta.
Aste 3–4	<ul style="list-style-type: none">• Lopeta nesitumumabihoito välittömästi ja pysyvästi.

^a Yhdysvaltojen National Cancer Institute -organisaation (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerien (CTCAE, versio 3.0) mukainen aste

^b Jos infuusionopeutta hidastetaan asteen 1 tai 2 yliherkkyyss- tai infuusioreaktion vuoksi, on suositeltavaa käyttää tätä hitaampaa infuusionopeutta kaikkien myöhempien infuusioiden aikana. Infuusion kesto ei saa ylittää 2 tuntia.

Taulukko 2 – Ihoreaktioiden hoitoa koskevat suositukset

Toksisuuden aste^a	Hoitosuositukset (kaikki ilmenemiskerrat)
Asteet 1 ja 2	<ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei tarvitse muuttaa
Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> • Tauota hoito enintään 6 viikoksi viimeisimmän hoitojakson päivästä 1 laskettuna, kunnes oireet lievittyvät asteen ≤ 2 tasolle. Lopeta hoito pysyvästi, jos oireet eivät lieydy asteen ≤ 2 tasolle, kun hoitotauko on kestänyt 2 perättäisen hoitojakson ajan (6 viikkoa). • Kun oireet ovat lievittyneet asteen ≤ 2 tasolle, jatka hoitoa pienemmällä 400 mg annoksella. Jos oireet pahenevat 400 mg annosta käytettäessä, lopeta hoito pysyvästi. • Jos oireet eivät pahene, kun 400 mg annosta käytetään vähintään 1 hoitojakson ajan, annos voidaan nostaa 600 mg:aan. Jos oireet pahenevat 600 mg annosta käytettäessä, tauota hoito enintään 6 viikoksi viimeisimmän hoitojakson päivästä 1 laskettuna, kunnes oireet lievittyvät asteen ≤ 2 tasolle. Kun oireet lievittyvät asteen ≤ 2 tasolle, jatka hoitoa pienemmällä 400 mg annoksella. • Jos oireet eivät pahene, kun 600 mg annosta käytetään vielä toisen hoitojakson ajan, annos voidaan nostaa edelleen 800 mg:aan. • Lopeta hoito pysyvästi, jos potilaalle kehittyy asteen 3 ihon kovettumista / fibroosia.
Aste 4	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta nesitumumabihoito välittömästi ja pysyvästi.

^a Yhdysvaltojen National Cancer Institute -organisaation (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerien (CTCAE, versio 3.0) mukainen aste

Erytisyryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää nesitumumabia pediatrien potilaiden ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse pienentää muutoin kuin tilanteissa, joissa annoksen pienentämistä suositellaan kaikkien potilasryhmien kohdalla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Nesitumumabin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Annoksen pienentämistä ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Nesitumumabin käytöstä keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämistä ei suositella.

Antotapa

Portrazza on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Se annetaan noin 60 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon infuusiopumpulla. Portrazzaa ei saa antaa laskimoboluksena eikä paineella laskimoon. Jos potilaalla on aiemmin ollut yliherkkyys- tai infuusioreaktioita, niiden hoitoa koskevia suosituksia tulee seurata kuten taulukossa 1 on esitetty.

Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Portrazza-infuusiota ei saa antaa eikä sekoittaa glukoosiliuoksen kanssa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Anamneesissa vaikea tai henkeä uhkaava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tromboemboliset tapahtumat

Nesitumumabin antoon yhdessä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa on liittynyt tromboembolisia laskimotapahtumia (VTE) ja tromboembolisia valtimotapahtumia (ATE) mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. myös kohta 4.8).

Nesitumumabin antamista on harkittava tarkasti, jos potilaalla on anamneesissa tromboembolia-tapahtumia (kuten keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi, sydäninfarkti, aivohalvaus) tai tromboemboliatapahtumien riskitekijöitä (kuten korkea ikä, potilaan pitkäaikainen immobilisaatio, potilas on vaikeasti hypovoleeminen, potilaalla on hankittuja tai perinnöllisiä trombofiilisiä häiriöitä). Tromboembolisten laskimo- tai valtimotapahtumien suhteellinen riski oli noin kolme kertaa suurempi potilailla, joilla oli anamneesissa tromboembolisia laskimo- tai valtimotapahtumia.

Nesitumumabia ei tule antaa potilaille, joilla on useita tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä elleivät hoidon hyödyt ole suurempia kuin potilaalle aiheutuneet riskit.

Tromboosiprofylaksian käyttöä tulee harkita potilaan riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen (mukaan lukien vakavan vuodon riski potilailla, joiden kasvain on onteloita tai kasvain kiinnittyy suuriin pääverisuoniin). Potilaan ja lääkärin tulee olla tietoisia tromboembolisista merkeistä ja oireista. Potilaat tulee ohjata hakeutumaan hoitoon, jos heille kehittyy oireita kuten hengenahdistusta, rintakipua tai ylä- tai alaraajojen turvotusta.

Jos potilaalle kehittyy tromboembolinen laskimo- tai valtimotapahtuma, nesitumumabihoidon lopettamista on harkittava perusteellisen potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen.

Pitkälle edennyttä muuta kuin levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää) koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa vakavien tromboemboliatapahtumien (myös kuolemaan johtaneiden tapahtumien) esiintymistiheys oli nesitumumabia, pemetreksediä ja sisplatiinia saaneissa ryhmässä suurempi kuin pemetreksediä ja sisplatiinia saaneilla (ks. myös kohta 4.8). Nesitumumabin lisääminen hoitoon ei parantanut hoidon tehotuloksia verrattuna pelkän pemetreksedi-sisplatiiniyhdistelmän käyttöön potilailla, joilla oli pitkälle edennyt muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä.

Sydän- ja hengityshäiriöt

Sydän- ja hengityspysähdysten tai äkkikuoleman esiintymistiheyden havaittiin suurentuneen nesitumumabihoidon yhteydessä. Sydän- ja hengityspysähdystä tai äkkikuolemaa ilmoitettiin 2,8 %:lla (15/538) nesitumumabia yhdessä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa saaneista potilaista ja 0,6 %:lla (3/541) pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista. 12 potilasta 15 potilaasta kuoli 30 päivän kuluessa viimeisestä nesitumumabiannoksesta. Heillä oli samanaikaisesti sairauksia kuten anamneesissa sepevaltimotauti (n=3), hypomagnesemia (n=4), keuhkohtaumatauti (n=7) ja hypertensio (n=5). 11 potilaalla 12 potilaasta oli todistamaton kuolema (unwitnessed death). Potilaita, joilla oli merkittävä sepevaltimotauti, sydäninfarkti 6 kk sisällä, kontrolloimaton verenpaine ja kontrolloimaton sydämen vajaatoiminta, ei otettu mukaan avaintutkimukseen. Ei tiedetä, onko potilailla, joilla on anamneesissa sepevaltimotautia, sydämen vajaatoimintaa tai rytmihäiriöitä, lisääntynyt riski hengityksen ja verenkierron pysähtymiseen tai äkkikuolemaan verrattuna potilaisiin, joilla näitä samanaikaisia sairauksia ei ole.

Yliherkkyysreaktiot/infuusioreaktiot

Nesitumumabin käytön yhteydessä ilmoitettiin yliherkkyysreaktioita/infuusioreaktioita. Reaktiot alkoivat yleensä ensimmäisen tai toisen nesitumumabin antokerran jälkeen. Potilaiden vointia on

seurattava infuusion aikana ja sen jälkeen yliherkkyyss- ja infuusioreaktioiden merkkien varalta, ja elvytysvälineiden ja asianmukaisten hoitoressurssien on oltava nopeasti saatavilla. Jos potilas on aiemmin saanut Portrazza-valmisteen käytön yhteydessä asteen 1 tai 2 yliherkkyyss- tai infuusioreaktion, on suositeltavaa antaa esilääkityksenä kortikosteroidia ja kuumelääkettä sekä antihistamiinia.

Hoito ja annosmuutokset, ks. kohta 4.2.

Ihoreaktiot

Nesitumumabin käytön yhteydessä ilmoitettiin ihoreaktioita (ks. kohta 4.8), jotka alkoivat yleensä ensimmäisen hoitajakson aikana. Hoito ja annosmuutokset, ks. kohta 4.2.

Ihoreaktioiden hoidossa voi olla hyödyllistä käyttää ennaltaehkäisevää ihon hoitoa, johon kuuluu mm. kosteusvoide, aurinkovoide, paikallisesti käytettävä kortikosteroidivoide (1 % hydrokortisoni) ja peroraalinen antibioottihoito (esim. doksisykliini) kliinisesti asianmukaiseen tapaan. Potilaita voidaan kehottaa levittämään kosteusvoidetta, aurinkovoidetta ja paikallisesti käytettävää kortikosteroidivoidea kasvojen, käsien, jalkaterien, kaulan, selän ja rintakehän iholle.

Elektrolyyttihäiriöt

Seerumin magnesiumpitoisuuksien etenevää pienenemistä esiintyy usein (81,3%), ja se voi johtaa vaikeaan hypomagnesemiaan (18,7%) (ks. myös kohta 4.8). Hypomagnesemia voi tulla yhtä vaikeana tai aiempaa vaikeampana viivästetyn annostelun jälkeen. Potilaiden seerumin elektrolyyttipitoisuuksia, mukaan lukien seerumin magnesium-, kalium- ja kalsiumpitoisuuksia, on seurattava huolellisesti ennen kutakin nesitumumabin antokertaa ja nesitumumabihoidon päättymisen jälkeen, kunnes pitoisuudet palaavat normaalialueelle. On suositeltavaa korjata elektrolyyttiarvot riipeästi asianmukaiseen tapaan.

Infektiot

Vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin nesitumumabin yhdistelmää paklitakselin ja karboplatinin kanssa verrattuna pelkästään paklitakseliiniin ja karboplatiiniin ensimmäisen linjan hoitona potilailla, joilla oli IV asteen pitkälle edennyt levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, havaittiin infektioiden määrän kasvaneen pian hoidon aloituksen jälkeen, mikä johti myöhäisempiin infektiokomplikaatioihin kuten pneumonia ja/tai sepsis. Samanlainen havainto tehtiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin nesitumumabia yhdistettynä pemetreksediin ja sisplatiiniin verrattuna pelkästään pemetreksediin ja sisplatiiniin ensimmäisen linjan potilailla, joilla oli pitkälle edennyt muu kuin levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä,

Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on kliinisiä merkkejä samanaikaisista infektiosta mukaan lukien aktiivisten infektioiden varhaiset merkit. Kaikkien infektioiden hoito tulee aloittaa paikallisten käytäntöjen mukaan.

Läkkäät

Yli 70-vuotiailla potilailla ei havaittu tehoeroja ryhmien välillä. Muut samanaikaiset kardiovaskulaarisairaudet, toimintakyky ja nesitumumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän todennäköinen siedettävyyden onkin tämän vuoksi arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista yli 70-vuotiaalle potilaalle.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla

Vaikutusmekanisminsa ja eläinmallien, joissa EGFR-ekspressiota on häiritty, perusteella nesitumumabi voi aiheuttaa sikiöhaittoja tai kehityshäiriöitä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta nesitumumabihoidon aikana. Tehokasta ehkäisyä on käytettävä nesitumumabihoidon aikana ja vähintään 3 kk ajan viimeisen nesitumumabiannoksen jälkeen. Ehkäisyä tai yhdynnöistä pidättäytymistä suositellaan (ks. kohta 4.6).

Ruokavalion natriumrajoitus

Tämä lääke sisältää 76 mg natriumia annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Portrazzan ja gemitabiinin/sisplatiinin välillä ei havaittu yhteisvaikutuksia. Nesitumumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut gemitabiinin/sisplatiinin farmakokinetiikkaan eikä gemitabiinin/sisplatiinin samanaikainen anto nesitumumabin farmakokinetiikkaan.

Nesitumumabilla ei ole tehty muita muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ihmisellä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta nesitumumabihoidon aikana, ja heille on kerrottava raskauteen ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä nesitumumabihoidon aikana ja vähintään 3 kk ajan viimeisen nesitumumabiannoksen jälkeen. Ehkäisyä tai yhdynnöistä pidättäytymistä suositellaan.

Raskaus

Nesitumumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Nesitumumabilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Eläinmallien perusteella epidermaalinen kasvutekijäreseptori (EGFR) osallistuu prenataaliseen kehitykseen ja voi olla välttämätön kehittyvässä alkiossa tapahtuvan normaalin organogeneesin, proliferaation ja erilaistumisen kannalta. Portrazzaa ei saa käyttää raskauden aikana eikä naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei hoidon mahdollinen hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö nesitumumabi ihmisen rintamaitoon. Erittyminen maitoon ja imeytyminen suun kautta on todennäköisesti vähäistä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Portrazza-hoidon ajaksi ja vähintään 4 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Nesitumumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Valmisteen välitöntä vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Portrazza-valmisteella ei tiedetä olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy hoitoon liittyviä oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyyn, on suositeltavaa, että potilas ei aja eikä käytä koneita ennen kuin vaikutus häviää.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä nesitumumabihoitoa saaneilla potilailla todettuja vakavia haittavaikutuksia (aste ≥ 3) ovat ihoreaktiot (6,3 %) ja tromboemboliset laskimotapahtumat (4,3 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ihoreaktiot, tromboemboliset laskimotapahtumat ja laboratorioarvojen poikkeavuudet (hypomagnesemia ja albumiinipitoisuuden suhteen laskennallisesti korjattu hypokalsemia).

Haittavaikutustaulukko

Levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan alla MedDRA-elinjärjestelmäluokan, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyydsluokituksen mukaan:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset esitetään vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavassa taulukossa esitetään SQUIRE-tutkimustuloksiin perustuvien haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste. SQUIRE oli maailmanlaajuinen, kaksihaarainen, satunnaistettu vaiheen 3 monikeskustutkimus levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla aikuispotilailla, jotka satunnaistettiin saamaan nesitumumabia yhdessä gemsitabiinin/sisplatiinin kanssa tai gemsitabiinin/sisplatiinin yhdistelmää.

Taulukko 3. Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin $\geq 1\ %$:lla nesitumumabia saaneista potilaista SQUIRE-tutkimuksessa

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus ^a	Portrazza + GC ^b (N = 538)		GC (N = 541)	
			Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)	Kaikki asteet (%)	Aste ≥ 3 (%)
Infektiot ja loistartunnat	Yleinen	Virtsatieinfektio	4,1	0,2	1,7	0,2
Hermosto	Yleinen	Päänsärky	8,6	0	5,7	0,4
	Yleinen	Makuuain häiriöt	5,9	0,2	3,3	0
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus	5,6	0	2,2	0
Verisuonisto	Yleinen	Tromboemboliset tuskimotapahtumat	8,2	4,3	5,4	2,6
	Yleinen	Tromboemboliset valtimotapahtumat	4,3	3,0	3,9	2,0
	Yleinen	Flebiitti	1,7	0	0,4	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Veriyskökset	8,2	0,9	5,0	0,9
	Yleinen	Nenäveren vuoto	7,1	0	3,1	0,2
	Yleinen	Suu-nielukipu	1,1	0	0,7	0
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu	28,8	2,8	25,0	0,9
	Hyvin yleinen	Suutulehdus	10,4	1,1	6,3	0,6
	Yleinen	Nielemishäiriöt	2,2	0,6	2,2	0,2
	Yleinen	Suun haavaumat	1,5	0	0,4	0
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihoreaktiot	77,9	6,3	11,8	0,6
	Yleinen	Yliherkkyysreaktiot/infuusio-reaktiot	1,5	0,4	2,0	0

Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasspasmit	1,7	0	0,6	0
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Dysuria	2,4	0	0,9	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume	12,3	1,1	11,1	0,4
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Hypomagnesemia ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Hyvin yleinen	Albumiinipitoisuuden suhteen laskennallisesti korjattu hypokalsemia ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Hyvin yleinen	Hypofosfatemia ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Hyvin yleinen	Hypokalemia ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Hyvin yleinen	Painon lasku	12,1	0,6	6,3	0,6

Lyhenteet: GC = pelkkä gemsitabiini ja sisplatiini; Portrazza+GC = nesitumumabi + gemsitabiini ja sisplatiini; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

- a Ensimmäinen MedDRA-termi (versio 16).
b Taulukossa esitetään haittavaikutusten esiintymistiheys tutkimushoidon solunsalpaajahoitovaiheessa, jossa Portrazza+GC -hoitoa verrataan suoraan GC-hoittoon.
c Perustuu laboratoriomittauksiin. Mukana ovat ainoastaan potilaat, joilla oli lähtötilanteen mittaustulos ja ainakin yksi lähtötilanteen jälkeinen mittaustulos.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisia laskimotapahtumia (VTE) ilmoitettiin noin 8 %:lla potilaista, ja ne ilmenivät lähinnä keuhkoembolioina ja syvinä laskimotrombooseina. Vaikeita tromboembolisia laskimotapahtumia ilmoitettiin noin 4 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneiden tromboembolisten laskimotapahtumien ilmaantuvuus oli ryhmien välillä samanlainen (0,2%).

Tromboembolisia valtimotapahtumia (ATE) ilmoitettiin noin 4 %:lla potilaista, ja ne ilmenivät lähinnä aivohalvauksina ja sydäninfarkteina. Vaikeita tromboembolisia valtimotapahtumia ilmoitettiin noin 3 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneiden tromboembolisten valtimotapahtumien ilmaantuvuus oli koeryhmässä 0,6% ja kontrolliryhmässä 0,2% (ks. myös kohta 4.4).

Pitkälle edennyt muunlaista kuin levyepiteeliperäistä, ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa tromboembolisia laskimotapahtumia ilmoitettiin noin 11 %:lla nesitumumabia, pemetreksediä ja sisplatiinia saaneista potilaista (vs. 8 %:lla pelkkää pemetreksedi-sisplatiiniyhdistelmää saaneista). Kyseessä oli useimmiten keuhkoembolia tai syvä laskimotromboosi. Vaikeita tromboembolisia laskimotapahtumia ilmoitettiin noin 6 %:lla nesitumumabia, pemetreksediä ja sisplatiinia saaneista potilaista (vs. 4 %:lla pelkkää pemetreksedi-sisplatiiniyhdistelmää saaneista). Tromboembolisia valtimotapahtumia ilmoitettiin noin 4 %:lla nesitumumabia, pemetreksediä ja sisplatiinia saaneista potilaista (vs. 6 %:lla pelkkää pemetreksedi-sisplatiiniyhdistelmää saaneista). Kyseessä oli useimmiten aivohalvaus tai sydäninfarkti. Vaikeita tromboembolisia valtimotapahtumia ilmoitettiin noin 3 %:lla nesitumumabia, pemetreksediä ja sisplatiinia saaneista potilaista (vs. 4 %:lla pelkkää pemetreksedi-sisplatiiniyhdistelmää saaneista).

Ihoreaktiot

Ihoreaktioita ilmoitettiin noin 78 %:lla potilaista. Kyseessä olivat lähinnä aknomainen ihottuma, aknomainen dermatiitti, ihon kuivuus, kutina, ihon halkeamat, kynnenvierustulehdus ja palmo-

plantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä. Vaikeita ihoreaktioita ilmoitettiin noin 6 %:lla potilaista, ja 1,7 % potilaista lopetti hoidon ihoreaktioiden vuoksi. Valtaosa ihoreaktioista kehittyi ensimmäisen hoitajakson aikana ja palautui 17 viikon sisällä alkamisesta (ks. myös kohta 4.4).

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita ilmoitettiin 1,5 %:lla potilaista, ja ne ilmenivät lähinnä vilunväristyksinä, kuumeena tai hengenahdistuksena. Vaikeita infuusioreaktioita ilmoitettiin 0,4 %:lla potilaista. Valtaosa infuusioreaktioista kehittyi ensimmäisen tai toisen nesitumumabiannoksen jälkeen.

Toksisuus iäkkäillä tai toimintakykyluokan 2 potilailla

lääkäillä potilailla ja ECOG:n (Eastern Cooperative Oncology Group) toimintakykyluokan 2 (ECOG PS2) potilailla todettu kliinisesti merkittävä toksisuus oli samankaltaista kuin nesitumumabia sekä gemsitabiinia ja sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa saaneilla potilailla yleensäkin.

Silmäripsien liikakasvu

Nesitumumabilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu yksittäisissä tapauksissa asteen 1 liikakasvu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on saatu vain niukasti kokemusta nesitumumabin yliannostuksista. Suurin nesitumumabiannos, jota arvioitiin kliinisesti suurenevilla annoksilla tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa ihmisellä, oli 1 000 mg kerran viikossa tai joka toinen viikko. Havaittuja haittatapahtumia olivat mm. päänsärky, oksentelu ja pahoinvointi, ja ne vastasivat valmisteen turvallisuusprofiilia suositusannoksilla. Nesitumumabin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC22

Vaikutusmekanismi

Nesitumumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti ihmisen epidermaaliseen kasvutekijäreseptoriin 1 (EGFR) ja salpaa ligandin sitoutumiskohtaan, mikä estää kaikkia tunnettuja ligandeja aktivoimasta reseptoria ja estää näin reseptorin biologiset seuraukset *in vitro*. EGFR:n aktivaation on katsottu korreloivan malignisoitumisen, angiogeneesin induktion ja apoptoosin tai solukuoleman estymisen kanssa. Lisäksi nesitumumabi indusoi EGFR:n siirtymistä solun sisään ja sen hajoamista *in vitro*. *In vivo* -tutkimukset ihmisen syöpäsolulinjoista tuotetuissa ksenograftimalleissa (ml. ei-pienisoluisen keuhkokarsinooman ksenograftimalli) osoittavat, että nesitumumabi tehoaa kasvaimiin sekä monoterapiana että yhdessä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa.

Immunogeenisuus

Kuten kaikkia terapeuttisia proteiinilääkkeitä käytettäessä, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa.

Sekä hoidon aikana kehittyneiden lääkevasta-aineiden että neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus oli nesitumumabia saaneilla potilailla yleisesti pieni, eivätkä nämä vasta-aineet korreloineet turvallisuustuloksiin kyseisillä potilailla. Immunogeenisuuden ja infuusioreaktioiden tai hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien välillä ei ollut yhteyttä.

Kliininen teho

SQUIRE oli Portrazza-valmistetta arvioinut maailmanlaajuinen, kaksihaarainen, satunnaistettu monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 1 093 potilaalla oli levinneisyysasteen IV (American Joint Committee on Cancer, versio 7) levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä. Mukana oli potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa syöpähoitoa etäpesäkkeisen taudin hoitoon. Potilaat satunnaistettiin saamaan ensilinjan hoitona 800 mg Portrazza-valmistetta sekä solunsalpaajahoidon (1 250 mg/m² gemitabiinia ja 75 mg/m² sisplatiinia, Portrazza+GC -ryhmä) tai pelkkää gemitabiini-sisplatiinisolunsalpaajahoidon (GC-ryhmä). Portrazza ja gemitabiini annettiin kunkin 3 viikon hoitajakson päivinä 1 ja 8 ja sisplatiini kunkin 3 viikon hoitajakson päivänä 1. Tutkimukseen ei kuulunut pakollista esilääkitystä ennen Portrazza-hoitoa. Ihoreaktioita ennaltaehkäisevää hoitoa ei sallittu ennen toisen hoitajakson alkua. Kummankin ryhmän potilaat saivat enintään kuusi hoitajaksoa solunsalpaajahoidon. Portrazza+GC -ryhmässä potilaat, joiden tauti ei edennyt, jatkoivat Portrazza-monoterapiaa, kunnes tauti eteni, kehittyi sietämätöntä toksisuutta tai potilas peruutti suostumuksensa. Tärkein tehon tulosuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS), ja supportiivinen tehon tulosuuttuja oli etenemisvapaa elossaoloaika (PFS). Potilaiden tautitilanne arvioitiin radiologisesti kuuden viikon välein, kunnes taudin eteneminen (PD) dokumentoitiin radiologisesti.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Iän mediaani oli 62 (32–86); 83 % potilaista oli miehiä; 83,5 % oli valkoihoisia; ja 91 % tupakoi. ECOG-toimintakykyluokkaan 0 kuului 31,5 %, luokkaan 1 taas 59,7 % ja luokkaan 2 puolestaan 9 % potilaista. Yli 50 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä yli 2 alueella. Portrazza+GC -ryhmässä 51 % potilaista jatkoi Portrazza-monoterapiaa solunsalpaajahoidon päättyttyä. Systeemisten hoitojen käyttö tutkimuksen jälkeen oli molemmissa ryhmissä samankaltaista (47,3 % Portrazza+GC -ryhmässä ja 44,7 % GC-ryhmässä).

Tehotulokset esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. Tehotietojen yhteenveto (hoitoaikomuspopulaatio, ITT)

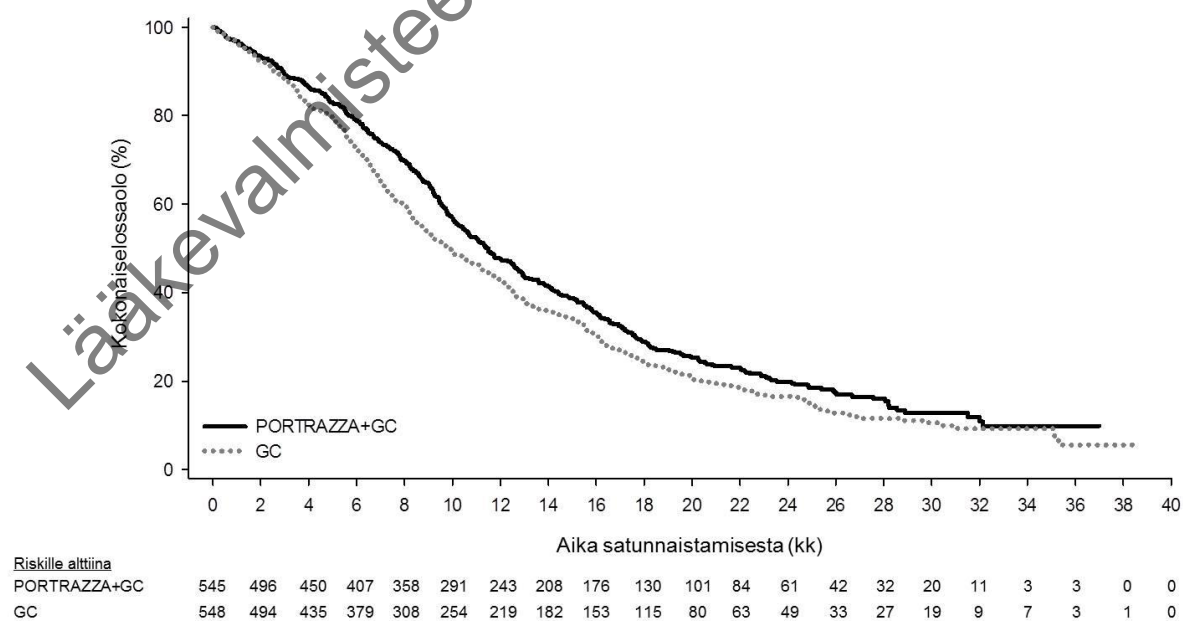
	Portrazza+GC -ryhmä N = 545	GC-ryhmä N = 548
Kokonaiselossaoloaika		
Tapahtumien lukumäärä (n)	418	442
Mediaani – kk (95 % lv ^a)	11,5 (10,4–12,6)	9,9 (8,9–11,1)
Riskisuhde (95 % lv) ^{b, c}	0,84 (0,74–0,96)	
Kaksitahoisen log-rank-testin p-arvo ^c	0,012	
1 vuoden kokonaiselossaolo-osuus (%)	47,7	42,8
Etenemisvapaa elossaoloaika		
Tapahtumien lukumäärä (n)	431	417
Mediaani – kk (95 % lv)	5,7 (5,6–6,0)	5,5 (4,8–5,6)
Riskisuhde (95 % lv) ^{b, c}	0,85 (0,74–0,98)	
Kaksitahoisen log-rank-testin p-arvo ^c	0,020	

a Lyhenteet: lv = luottamusväli

b Riskisuhde ilmaistaan muodossa hoito/verroksi, ja se on arvioitu Coxin mallin perusteella

c Randomisoinnin stratifiointiryhmien perusteella (ECOG-toimintakykyluokka [0–1 vs. 2] ja maantieteellinen alue [Pohjois-Amerikka, Eurooppa ja Australia vs. Etelä-Amerikka, Etelä-Afrikka ja Intia vs. Itä-Aasia])

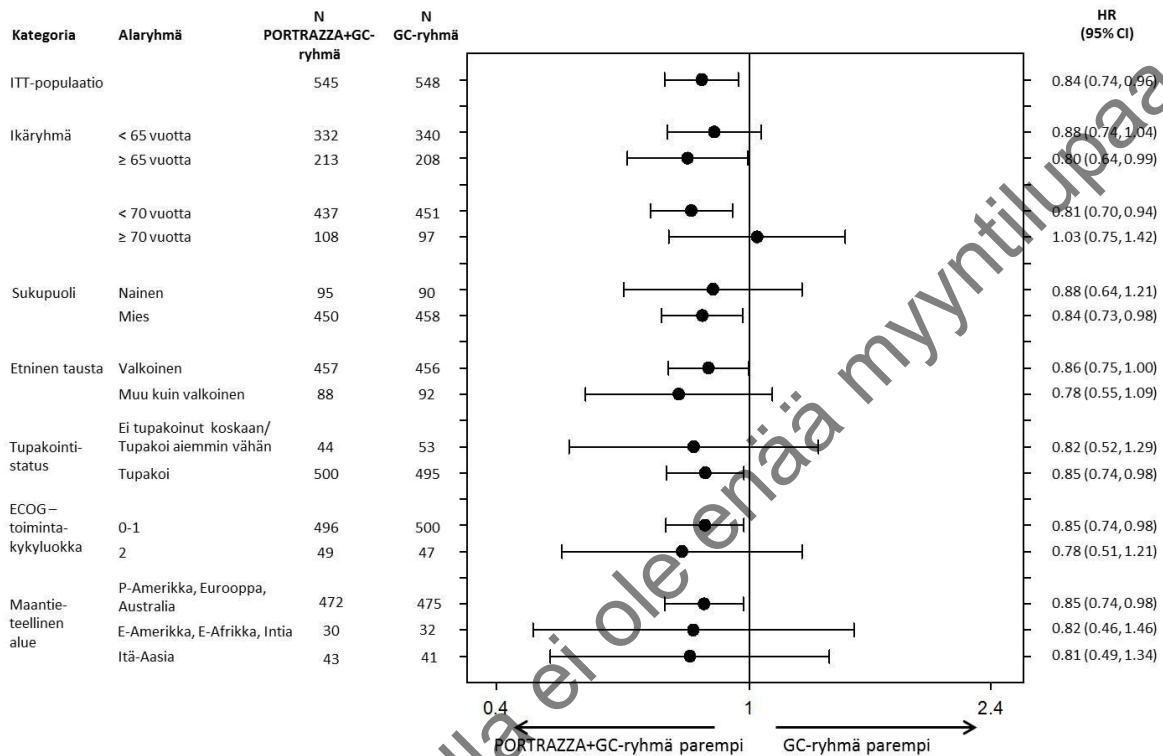
Kuva 1. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä (hoitoaikomuspopulaatio, ITT)



Lyhenteet: C = sisplatiini; G = gemsitabiini.

Kokonaiselossaoloajan ja etenemisvapaan elossaoloajan todettiin pidentyneen myös alaryhmissä, joihin tutkimushenkilöt jaoteltiin mm. etukäteen määriteltujen stratifikaatiotekijöiden perusteella [ECOG-toimintakykyluokka (0–1 vs. 2) ja maantieteellinen alue (Pohjois-Amerikka, Eurooppa ja Australia vs. Etelä-Amerikka, Etelä-Afrikka ja Intia vs. Itä-Aasia)]; vähintään 70-vuotiailla potilailla kokonaiselossaoloajan riskisuhde oli 1,03 (0,75–1,42) (ks. kuva 2).

Kuva 2. Kokonaiselossaolon alaryhmäanalyysin metsikkökuvio (hoitoaikomuspopulaatio, ITT)



Lyhenteet: C = sisplatiini; G = gemsitabiini; ITT=intent-to-treat

Aiemmin suunnitellussa eksploraatiivisessa analyysissä, joka toteutettiin primaarianalyysin jälkeen, määritettiin kliininen teho kasvaimen EGFR-proteiinin ekspression mukaan.

Hoitoaikomuspopulaatiosta (ITT-populaatio), 982 potilaalla (89,8%) oli arvioitavissa EGFR-proteiinin ekspressioanalyysi immunohistokemiallisesti (IHC) käyttäen Dako PharmDx-kittiä. Kasvainta pidettiin EGFR-ilmentäjänä, jos ainakin yksi värjätty solu voitiin identifioida. Suurella osalla potilaista (95,2% arvioitavista potilaista; n = 935) oli EGFR-proteiinia ilmentävä kasvainnäyte; 4,8 %:lla potilaista (n = 47) ei havaittu EGFR-proteiinin ekspressiota. EGFR-proteiinia ilmentävien potilaiden ja hoitoaikomuspopulaation välillä ei havaittu oleellista eroa demografisessa jakaumassa, sairauden ominaisuuksissa tai tutkimuksen jälkeisessä systeemisessä hoidossa.

Potilailla, joilla EGFR-proteiinin ilmentyminen oli havaittavissa (osoitettu potilaspopulaatio), kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Portrazza+GC-ryhmässä verrattuna GC-ryhmään. Kuoleman riski pieneni arviolta 21% (riskisuhde [HR] = 0,79 [0,69–0,92]; p = 0,002) ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli Portrazza+GC -ryhmässä 11,7 kk ja GC-ryhmässä 10,0 kk.

Myös etenemisvapaassa elossaoloajassa havaittiin tilastollisesti merkitsevä parannus (riskisuhde[HR] = 0,84 [0,72–0,97]; p = 0,018), etenemisvapaan elossaoloajan mediaani Portrazza+GC -ryhmässä oli 5,7 kk ja GC-ryhmässä 5,5 kk.

Potilailla, joilla EGFR-proteiinin ilmentyminen oli havaittavissa, hoidon tehon ei havaittu paranevan EGFR-ekspression kasvaessa. Potilailla, joilla EGFR-proteiinin ilmentymistä ei ollut havaittavissa,

kokonaiselossaoloajassa (riskisuhde [HR] = 1,52 [0,74–3,12]) tai etenemisvapaassa elossaoloajassa (riskisuhde [HR] = 1,33 [0,65–2,70]) ei havaittu paranemista.

Vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin nesitumumabin yhdistelmää paklitakselin ja karboplatinin kanssa (106 potilasta) verrattuna pelkästään paklitakseliin ja karboplatiiniin (55 potilasta) (satunnaistettiin suhteessa 2:1) ensimmäisen linjan hoitona potilailla, joilla oli IV asteen pitkälle edennyt levyepiteeliperäinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, havaittiin neljän ensimmäisen kuukauden aikana korkeampi kuolleisuus mukaan lukien kuolleisuus infektoihin nesitumumabi+paklitakseli/karboplatiini -ryhmässä (katso kohta 4.4.) ja myöhemmin neljän kuukauden jälkeen parempi suuntaus elossaoloajassa. Kokonaiselossaoloajan riskisuhde [HR] oli 0.83 [0,55–1,52].

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Portrazza-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun annostus oli 800 mg nesitumumabia 21-päiväisen hoitojakson päivinä 1 ja 8, nesitumumabin geometrinen C_{\min} -keskiarvo seerumissa oli 98,5 µg/ml (variaatiokerroin [CV] 80 %) levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet viisi hoitojaksoa nesitumumabia yhdessä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa.

Imeytyminen

Portrazza annetaan infuusiona laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Portrazzan jakautuminen tapahtuu kaksivaiheisesti. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella nesitumumabin vakaan tilan jakautumistilavuuden (V_{ss}) keskiarvo oli 6,97 l (CV 31 %).

Eliminaatio

Nesitumumabin puhdistuma riippuu pitoisuudesta. Systemisen kokonaispuhdistuman (CL_{tot}) keskiarvo vakaassa tilassa oli 0,014 l/h (CV 39 %), kun potilaat saivat 800 mg annokset 21-päiväisen hoitojakson päivinä 1 ja 8. Tämä vastaa noin 14 päivän puoliintumisaikaa. Vakaan tilan saavuttamiseen ennustettiin kuluvan noin 70 päivää.

Erytisyryhmät

Populaation farmakokineettisen analyysin tulokset viittasivat siihen, että ikä, sukupuoli ja etninen tausta eivät vaikuttaneet nesitumumabin farmakokinetiikkaan. Puhdistuma ja jakautumistilavuus taas korreloivat positiivisesti painoon, mutta korrelaatio oli suhteellista pienempi. Vaikka mallintamisen perusteella vaikuttaa siltä, että nesitumumabin käyttäytyminen elimistössä riippui tilastollisesti potilaan painosta, simulaatiot viittasivat kuitenkin siihen, että painoon perustuva annostelu ei vähentäisi farmakokinetiikan vaihtelua merkittävästi. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä alaryhmissä.

Iäkkäät

Populaation farmakokineettisen analyysin tulosten perusteella ikä ei vaikuttanut nesitumumabi-altistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta nesitumumabin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten mukaan kreatiniini-puhdistuman [CrCl] perusteella arvioitu munuaistoiminta ei vaikuttanut nesitumumabin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta nesitumumabin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten mukaan maksastatus (arviointi-

perusteet: alaniiniaminotransferaasi, aspartaattitransaminaasi ja kokonaisbilirubiini) ei vaikuttanut merkittävästi nesitumumabin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa apinoilla todettiin annosriippuvaista, palautuvaa ihotoksisuutta. Ihoon kohdistuvat vaikutukset vastasivat EGFR:n estäjien tiedossa olevia luokkavaikutuksia.

Nesitumumabin karsinogeenisuutta tai mahdollista hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta ei ole arvioitu spesifisissä eläintutkimuksissa. Hedelmällisyyden heikentymisen riskiä ei tunneta. 26 viikkoa kestäneen nesitumumabihoidon ei kuitenkaan apinalla todettu aiheuttaneen urosten eikä naaraiden sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Ihmisen IgG1:n tiedetään läpäisevän istukan, joten nesitumumabi saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Spesifisiä eläintutkimuksia nesitumumabin vaikutuksesta lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen ei ole tehty. Vaikutusmekanismien ja eläinmallien, joissa EGFR-ekspressiota on häiritty, perusteella nesitumumabi saattaa kuitenkin aiheuttaa sikiöhaittoja tai kehityshäiriöitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraattidihydraatti (E331)
Vedetön sitruunahappo (E330)
Natriumkloridi
Glysiini (E640)
Mannitoli (E421)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Portrazza-infuusiota ei saa antaa eikä sekoittaa glukoosiliuoksen kanssa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto-aika

Avaamaton injektio-pullo
2 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Ohjeiden mukaan valmisteltu Portrazza-infuusioliuos ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Käyttökuntoon saatettu liuos on suositeltavaa käyttää välittömästi mikrobikontaminaation riskin minimoimiseksi. Jos käyttökuntoon saatettua nesitumumabiliuosta ei käytetä välittömästi, sitä on säilytettävä 2 °C – 8 °C lämpötilassa eikä säilytysaika saa ylittää 24 tuntia. Jos säilytyslämpötila on 9 °C – 25 °C, säilytysaika saa olla enintään 4 tuntia. Säilytä valolta suojattuna. Valmistelun ja annostelun aikana tapahtuva lyhytkestoinen huonevaloaltistus on hyväksyttävää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on klorobutyylielastomeeritulppa, alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistele infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta valmistettu liuos on varmasti steriiliä.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Tarkasta injektiopullojen sisältö hiukkasten ja värimuutosten varalta. Ennen laimentamista infuusiokonsentraatin (liuosta varten) on oltava kirkasta tai hiukan opalisoivaa ja väritöntä tai hiukan kellertävää. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä injektiopullo.

Injektiopullot sisältävät 800 mg nesitumumabia 16 mg/ml liuksena; yksi 50 ml injektiopullo sisältää koko annoksen. Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Annostelu laskimoinfuusioon tarkoitetuista esitäytetyistä pakkauksista

Poista esitäytetystä 250 ml pakkauksesta aseptisesti 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä ja siirrä 50 ml nesitumumabivalmistetta pakkaukseen, jolloin pakkauksen lopulliseksi tilavuudeksi tulee jälleen 250 ml. Sekoita kääntelemällä pakkausta varovasti ylösalaisin. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien eikä muiden lääkkeiden kanssa.

Annostelu laskimoinfuusioon tarkoitetuista tyhjiä pakkauksista

Siirrä aseptisesti 50 ml nesitumumabivalmistetta laskimoinfuusioon tarkoitettuun tyhjiin pakkaukseen ja lisää 200 ml 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, jolloin pakkauksen kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Sekoita kääntelemällä pakkausta varovasti ylösalaisin. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien eikä muiden lääkkeiden kanssa.

Annostele lääke infuusiopumpulla. Infuusio on annettava erillisen infuusioletkun kautta, ja letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä infuusion lopussa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, infuusioliuos on hävitettävä.

Injektiopulloon jäänyt käyttämätön nesitumumabi hävitetään, sillä valmiste ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1084/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15. helmikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa

johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Portrazzan (nesitumumabi) lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelusäännöt ja muut suunnitelman näkökohdat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa jossa Portrazzaa (nesitumumabi) markkinoidaan, kaikille lääkäreille (eli onkologeille) tiedotetaan nesitumumabin turvallisen käytön keskeisistä tekijöistä. Materiaaleissa tulee viitata tromboembolisten valtimo-/laskimotapahtumien ja sydän- ja hengityshäiriöiden riskeihin.

Lääkäreiden koulutusmateriaalin pääkohdat:

- Riskien arvioinnin tärkeys ennen nesitumumabihoidon aloittamista
- Tromboembolisten tapahtumien kuvaus mukaan lukien ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa
- Kehotus, että potilaiden ja lääkäreiden tulee olla tietoisia tromboembolian merkeistä ja oireista. Potilaat tulee ohjata hakeutumaan hoitoon, jos heille kehittyy tromboembolian oireita kuten hengenahdistusta, rintakipua tai ylä- tai alaraajojen turvotusta.
- Tarve harkita nesitumumabin käyttöä huolellisesti potilailla, joilla on anamneesissa tromboemboliatapahtumia tai tromboemboliatapahtumien riskitekijöitä.
- Tiedottaa tromboembolisten laskimo- tai valtimotapahtumien suhteellisesta riskistä potilailla, joilla on anamneesissa tromboembolinen laskimo- tai valtimotapahtuma.
- Kehotus, että nesitumumabia ei tule antaa potilaille, joilla on useita tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä elleivät hoidon hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle aiheutuvat riskit
- Tarve harkita tromboosiprofylaksian käyttöä potilaan riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen
- Jos potilaalle kehittyy tromboembolinen laskimo- tai valtimotapahtuma, nesitumumabihoidon lopettamista on harkittava perusteellisen potilaskohtaisen hyöty-riskiarvion jälkeen.
- Sydän- ja hengityshäiriöiden kuvaus mukaan lukien ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa
- Tieto että ei tiedetä, onko potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotautia, sydämen vajaatoimintaa tai rytmihäiriöitä, lisääntynyt riski hengityksen ja verenkierron pysähtymiseen tai äkkikuolemaan verrattuna potilaisiin, joilla näitä samanaikaisia sairauksia ei ole.
- Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille lukea materiaalit yhdessä valmisteyhteenvedon kanssa.

Lääkäreiden koulutusmateriaalipaketin tulisi myös sisältää:

- Valmisteyhteenvedo
- Pakkausseloste

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Portrazza 800 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
nesitumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 800 mg nesitumumabia (16 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, vedetön sitruunahappo, natriumkloridi, glysiini, mannitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. **Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

800 mg/ 50 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1084/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Portrazza 800 mg steriili konsentraatti
nesitumumabi
Laimennettuna laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

800 mg/50 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Portrazza 800 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten nesitumumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Portrazza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Portrazzaa
3. Miten Portrazzaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Portrazzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Portrazza on ja mihin sitä käytetään

Portrazza sisältää vaikuttavana aineena nesitumumabia, joka kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeryhmään.

Nesitumumabi tunnistaa ja sitoutuu spesifisesti joidenkin syöpäsolujen pinnalla olevaan proteiiniin. Proteiini tunnetaan epidermaalisen kasvutekijäreseptorina (EGFR). Muut elimistön proteiinit (kasvutekijät) pystyvät kiinnittymään EGFR-proteiiniin ja kiihdyttämään syöpäsolun kasvua ja jakautumista. Nesitumumabi estää muiden proteiinien sitoutumisen EGFR-proteiiniin, mikä estää syöpäsolun kasvua ja jakautumista.

Portrazzaa käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa tietyn keuhkosityöpätyypin (leveyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän), jossa syöpäsolujen pinnalla on EGFR-proteiini, hoitoon aikuisilla taudin pitkälle edenneessä vaiheessa. Muut syöpälääkkeet, joiden kanssa sitä käytetään ovat gemsitabiini ja sisplatiini.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Portrazzaa

Sinulle ei saa antaa Portrazzaa

- jos nesitumumabi tai tämän lääkkeen jokin muu aine (lueteltu kohdassa 6) on joskus aiheuttanut sinulle vaikean allergisen reaktion.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro **heti** lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos jokin seuraavista koskee sinua (tai jos olet epävarma asiasta) Portrazza-hoidon aikana tai sen jälkeen:

– Veritulpat valtimoissa tai laskimoissa

Portrazza voi aiheuttaa valtimo- tai laskimoveritulppia. Oireita voivat olla turvotus, raajan kipu ja aristus, hengitysvaikeudet, rintakipu tai poikkeava sydämen syke ja epä mukava olo. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, tarvitsetko ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä. Katso myös kohdasta 4 mahdolliset veritulpan oireet.

- **Sydän- ja hengityshäiriöt**
Sydän- ja hengityshäiriöitä ja selittämättömiä kuolemia havaittiin Portrazzan, gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla sekä potilailla, joita hoidettiin vain gemsitabiinilla ja sisplatiinilla. Näiden kuolemien syyt ja yhteydet hoitoon eivät aina olleet tiedossa. Portrazza voi lisätä tätä riskiä. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.
- **Infuusioreaktio**
Portrazza-hoidon aikana voi esiintyä infuusioreaktioita. Kyseessä voi olla allerginen reaktio. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, tarvitaanko kohdallasi ennaltaehkäiseviä toimia tai varhaista hoitoa. Lääkäri tai sairaanhoitaja valvoo vointiasi infuusion aikana haittavaikutusten varalta. Jos saat vaikean infuusioreaktion, lääkäri saattaa suositella Portrazza-annoksen muuttamista tai Portrazza-hoidon lopettamista. Tarkemmat tiedot infuusion aikana tai sen jälkeen mahdollisesti ilmenevistä infuusioreaktioista, ks. kohta 4.
- **Ihoreaktiot**
Portrazza voi aiheuttaa ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, tarvitaanko kohdallasi ennaltaehkäiseviä toimia tai varhaista hoitoa. Jos saat vaikean ihoreaktion, lääkäri saattaa suositella Portrazza-annoksen muuttamista tai Portrazza-hoidon lopettamista. Lisätietoa ihoreaktioista, ks. kohta 4.
- **Veren magnesium-, kalsium-, kalium- ja fosfaattipitoisuudet**
Lääkäri tarkistaa säännöllisesti useita veriarvojasi hoidon aikana (mm. veren magnesium-, kalsium-, kalium- ja fosfaattipitoisuudet). Jos nämä arvot ovat liian matalat, lääkärisi saattaa määrätä asianmukaisia täydennysvalmisteita.
- **Infektiot**
Jos sinulla on merkkejä infektiosta ennen hoidon aloitusta, kerro asiasta lääkärillesi.

Lapset ja nuoret

Portrazzaa ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille, sillä lääkkeen vaikutuksesta tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Portrazza

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro asiasta lääkärille ennen hoidon aloittamista.

Sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä tämän lääkkeen käytön aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Portrazza-annoksen jälkeen, sillä lääke saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivimmasta ehkäisymenetelmästä.

Älä imetä Portrazza-hoidon aikana äläkä vähintään 4 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen, sillä lääke voi vaikuttaa haitallisesti vauvan kasvuun ja kehitykseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla on oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyyn, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin vaikutus on hävinnyt.

Portrazza sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 76 mg natriumia annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten Portrazzaa annetaan

Portrazza-hoitoa valvoo syöpälääkitykseen perehtynyt lääkäri.

Esilääkitys

Ennen Portrazzan antoa sinulle saatetaan antaa lääkkeitä, jotka pienentävät infuusio- ja ihoreaktioiden riskiä.

Annos ja antotapa

Suosittelut Portrazza-annos on 800 mg kunkin 3 viikon hoitajakson päivinä 1 ja 8. Portrazzaa annetaan enintään 6 hoitajakson ajan yhdessä gemitabiini- ja sisplatiinilääkkeiden kanssa ja tämän jälkeen ainoana lääkkeenä. Saamiesi infuusioiden määrä riippuu siitä, miten reagoit Portrazza-hoitoon ja kuinka pitkään vaste kestää. Lääkäri keskustelee asiasta kanssasi.

Lääke annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Tiputus kestää noin 60 minuuttia.

Tämän pakkausselosteen lopussa on lääkärille tai hoitajalle tarkoitettuja tarkat ohjeet Portrazza-infuusion valmistelusta (ks. "Käsittelyohjeet").

Annosmuutokset

Lääkäri tai sairaanhoitaja valvoo voitiasi jokaisen infuusion aikana haittavaikutusten varalta. Jos sinulla on infuusioreaktio hoidon aikana, kyseisen infuusion ja kaikkien myöhempien infuusioiden tiputusta hidastetaan. Infuusion kesto ei saa ylittää 2 tuntia. Ks. myös kohta 2, "Varoitukset ja varotoimet".

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Portrazzan merkittäviä haittavaikutuksia ovat ihoreaktiot ja laskimoveritulpat.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle kehittyy jotakin seuraavista:

Laskimoveritulpat

Laskimoveritulppia esiintyy todennäköisesti noin 8 potilaalla sadasta. Ne ovat todennäköisesti vaikeita noin 4 potilaalla sadasta. Laskimoveritulppa voi myös aiheuttaa tukoksen jalan verisuonessa. Oireita voivat olla raajan turvotus, kipu ja aristus. Veritulppa voi aiheuttaa keuhkovaltimon tukoksen. Oireita voivat olla hengitysvaikeudet, rintakipu tai poikkeava sydämen syke ja epämukava olo.

Ihoreaktiot

Ihoreaktioita saattaa esiintyä noin 80:llä sadasta Portrazza-hoitoa saavasta potilaasta, ja ne ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Vaikeita ihoreaktioita esiintyy todennäköisesti noin 5 potilaalla sadasta. Vaikean ihoreaktion oireina voi esiintyä aknea muistuttavia ihomuutoksia ja ihottumaa. Ihottuma muistuttaa usein aknea, ja sitä esiintyy usein kasvoissa, rintakehän yläosassa ja yläselässä, mutta sitä voi esiintyä millä tahansa alueella. Suurin osa näistä haittavaikutuksista häviää yleensä vähitellen, kun Portrazza-hoito päättyy.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- kutina, ihon kuivuus, hilseily, kynsimuutokset (ihoreaktioita)
- oksentelu
- kuume tai ruumiinlämmön nousu
- painon lasku
- suun haavaumat ja yskänrokko (suutulehdus)

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- veriyskökset
- nenäverenvuoto
- omituinen maku suussa, metallinen maku suussa (makuainin häiriöitä)
- silmän sidekalvotulehdus
- valtimoveritulpat
- virtsatietulehdus (virtсарakon ja/tai munuaisten tulehdus)
- kipu virtsaamisen yhteydessä
- nielemisvaikeudet
- lihaskouristukset
- jalkojen laskimotulehdus
- allergiset reaktiot
- suun ja nielun kipu

Portrazza saattaa aiheuttaa muutoksia veriarvoissa. Näihin kuuluvat veren magnesium-, kalsium-, kalium- tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Portrazzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioliuos: Käyttökuntoon saatettu lääke on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa tai enintään 4 tuntia 9–25 °C:n lämpötilassa. Infuusioliuos ei saa jäätyä. Infuusioliuosta ei saa ravistaa. Liuosta ei saa antaa, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Tämä lääke on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Portrazza sisältää

- Vaikuttava aine on nesitumumabi. Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 16 mg nesitumumabia.
Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 800 mg nesitumumabia.

- Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti (E331), vedetön sitruunahappo (E330), natriumkloridi (ks. kohta 2 ”Portrazza sisältää natriumia”), glysiini (E640), mannitoli (E421), polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Portrazza 800 mg infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää nestettä lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa.

Saatavilla olevat pakkauskoot:

- Yksi 50 ml injektiopullo

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti 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.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: + 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{kuukausi VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Käsittelyohjeet
Portrazza 800 mg
infuusiokonsentraatti, liuosta varten
nesitumumabi

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Valmistele infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta valmistettu liuos on varmasti steriiliä.

Jokainen injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Tarkasta injektiopullon sisältö hiukkasten ja värimuutosten varalta. Ennen laimentamista infuusiokonsentraatin (liuosta varten) on oltava kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä injektiopullo.

Injektiopullot sisältävät 800 mg nesitumumabia 16 mg/ml liuksena; yksi 50 ml injektiopullo sisältää koko annoksen. Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Annostelu laskimoinfuusioon tarkoitetuista esitäytetyistä pakkauksista

Poista esitäytetystä 250 ml pakkauksesta aseptisesti 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä ja siirrä 50 ml nesitumumabivalmistetta pakkaukseen, jolloin pakkauksen lopulliseksi tilavuudeksi tulee jälleen 250 ml. Sekoita kääntelemällä pakkausta varovasti ylösalaisin. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien eikä muiden lääkkeiden kanssa.

Annostelu laskimoinfuusioon tarkoitetuista tyhjästä pakkauksista

Siirrä aseptisesti 50 ml nesitumumabivalmistetta laskimoinfuusion antoon tarkoitettuun tyhjään pakkaukseen ja lisää 200 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä, jotta pakkauksen kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Sekoita kääntelemällä pakkausta varovasti ylösalaisin. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien eikä muiden lääkkeiden kanssa.

Annostele lääke infuusiopumpulla. Infuusio on annettava erillisen infuusioletkun kautta, ja letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä infuusion lopussa.

Parenteraaliset lääkkeet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden antamista potilaalle. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, infuusioliuos on hävitettävä.

Injektiopulloon jäänyt käyttämätön nesitumumabi hävitetään, sillä valmiste ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.