

Nebereģistrēotas vaistinis preparātas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr.4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Portrazza 800 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 50 ml flakone yra 800 mg necitumumabo.

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 16 mg necitumumabo.

Koncentratą prieš vartojimą reikia praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

Necitumumabas yra žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, pagamintas pelių (NS0) ląstelėse rekombinacinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 50 ml flakone yra maždaug 76 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas skystis, kurio *pH* 6,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gydymas Portrazza kartu su gemcitabinu ir chemoterapija cisplatina yra skiriamas suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių, kuriose yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (angl., *the epidermal growth factor receptor [EGFR]*) raiška, plaučių vėžys, kuriems pirmiau nebuvo skirta chemoterapija šiai būklei gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas necitumumabu turi būti skiriamas tik prižiūrint gydytojui, turinčiam vėžio chemoterapijos patirties.

Necitumumabo infuzijos metu turi būti priemonės reikiamos medicininės priemonės sunkioms infuzijos reakcijoms gydyti. Turi būti užtikrintas gaivinimo priemonių prieinamumas.

Dozavimas

Gydymas Portrazza kartu su gemcitabinu ir chemoterapija, kurios pagrindą sudaro cisplatina, yra skiriamas iki 6 gydymo ciklų, vėliau pacientams, kurių liga neprogresuoja, vartojamas vienas Portrazza preparatas iki tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Rekomenduojama Portrazza dozė yra 800 mg (pastovi dozė), kurią reikia suleisti į veną infuzijos būdu per 60 minučių 1-ąją ir 8-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo parą. Jeigu reikalingas mažesnis infuzijos greitis, infuzija turi trukti ne ilgiau kaip 2 valandas.

Infuzijos metu reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda su infuzija susijusių reakcijų požymių (žr. 4.4 skyrių).

Išankstinis paruošiamasis gydymas

Pacientams, kuriems anksčiau vartojant Portrazza pasireiškė 1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnio padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusi reakcija, rekomenduojama skirti išankstinį paruošiamąjį gydymą kortikosteroidu ir karščiavimą mažinančiu vaistiniu preparatu kartu su antihistamininiu preparatu.

Prieš kiekvieną necitumumabo infuziją turi būti apsvaistyta, ar nereikia išankstinio paruošiamąjo gydymo dėl galimų odos reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimo keitimas

Su infuzija susijusių ir odos reakcijų gydymo rekomendacijos yra pateiktos 1 ir 2 lentelėse.

Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos

1 lentelė. Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų gydymo rekomendacijos

Toksinio poveikio sunkumo laipsnis^a	Gydymo rekomendacijos (bet kuris atvejis)
1-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none">• Sumažinti infuzijos greitį 50 % visą infuzijos laiką.^b• Stebėti, ar neblogėja paciento būklė.• Leidžiant kitas infuzijas, žr. poskyrį „Išankstinis paruošiamasis gydymas“.
2-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none">• Nutraukti infuziją. Reakcijai sumažėjus iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, atnaujinti infuziją sumažinus jos greitį 50 %.^b• Stebėti, ar neblogėja paciento būklė.• Leidžiant kitas infuzijas, žr. poskyrį „Išankstinis paruošiamasis gydymas“.
3-4-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none">• Nedelsiant visam laikui nutraukti gydymą necitumumabu.

^a Sunkumo laipsnis pagal JAV nacionalinio vėžio instituto pateiktą nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijų 3.0 versiją (angl., *The National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE], Version 3.0*).

^b Sumažinus infuzijos greitį dėl 1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnio padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos, visas kitas infuzijas rekomenduojama suleisti taip pat mažesniu greičiu. Infuzija turi trukti ne ilgiau kaip 2 valandas.

2 lentelė. Odos reakcijų gydymo rekomendacijos

Toksinio poveikio sunkumo laipsnis ^a	Gydymo rekomendacijos (bet kuris atvejis)
1-ojo ar 2-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none">• Dozės keisti nereikia.
3-čiojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none">• Laikinau pristabdyti gydymą po 1-osios paskutiniojo gydymo ciklo paros ne ilgiau kaip 6 savaitėms iki tol, kol simptomai sumažėja iki ≤ 2-jo sunkumo laipsnio. Gydymą nutraukti visam laikui, jeigu simptomai nesumažėja iki ≤ 2-jo sunkumo laipsnio susilaikius nuo gydymo 2 ciklus iš eilės (6 savaites).• Būklei pagerėjus iki ≤ 2-jo sunkumo laipsnio, atnaujinti gydymą mažesne doze (400 mg). Jeigu vartojant 400 mg dozę simptomai sunkėja, gydymą reikia nutraukti visam laikui.• Jeigu vartojant 400 mg dozę simptomai bent 1 gydymo ciklą nesunkėja, dozę galima padidinti iki 600 mg. Jeigu vartojant 600 mg dozę simptomai sunkėja, laikinau pristabdyti gydymą po 1-osios paskutiniojo gydymo ciklo paros ne ilgiau kaip 6 savaitėms iki tol, kol simptomai sumažėja iki ≤ 2-jo sunkumo laipsnio. Būklei pagerėjus iki ≤ 2-jo sunkumo laipsnio, atnaujinti gydymą mažesne doze (400 mg).• Jeigu vartojant 600 mg dozę simptomai nesunkėja, dozę galima dar padidinti iki 800 mg.• Jeigu pacientui pasireiškia 3-čiojo sunkumo laipsnio odos sukietėjimas ar fibrozė, gydymą reikia nutraukti visam laikui.
4-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none">• Nedelsiant visam laikui nutraukti gydymą necitumumabu.

^a Pagal NCI-CTCAE 3.0 versiją.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Necitumumabas nėra skirtas vartoti vaikų populiacijos pacientams nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo indikacijai.

Senyvi pacientai

Kitokie dozės mažinimai, negu rekomenduojami visiems pacientams, yra nereikalingi (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie necitumumabo vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Dozę mažinti nerekomenduojama.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie necitumumabo vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 5.2 skyrių). Dozę mažinti nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Portrazza skirtas vartoti tik į veną. Vaistinį preparatą reikia suleisti į veną infuzijos būdu naudojant infuzijų pompą per maždaug 60 minučių. Portrazza negalima suleisti į veną iš karto arba spaudimo būdu. Jeigu anksčiau pasireiškė padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusi reakcija, reikia laikytis 1 lentelėje pateiktų padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų gydymo rekomendacijų.

Ruošiant injekcinį tirpalą, kaip tirpiklį reikia naudoti tik 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą. Portrazza infuzijos negalima suleisti kartu arba maišyti su gliukozės tirpalais.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Vartojimas pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė sunki ar gyvybei pavojinga padidėjusio jautrumo veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai reakcija (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tromboembolijos reiškiniai

Vartojant necitumumą kartu su gemcitabinu ir cisplatina, buvo stebėti venų tromboembolijos (VTE) ir arterijų tromboembolijos (ATE) reiškiniai, įskaitant mirtinus atvejus (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Reikia atidžiai apsvarstyti, ar vartoti necitumumą tiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškę tromboembolijos reiškiniai (pvz.: plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, miokardo infarktas, insultas) arba, prieš pradėdant gydymą, yra tromboembolijos reiškinų atsiradimo rizikos veiksnių (pvz.: vyresnis amžius, ilgalaikė imobilizacija, sunki hipovolemija, įgyta arba paveldima trombofilija). Santykinė VTE ar ATE rizika buvo maždaug tris kartus didesnė pacientams, kurie pranešė, kad pirmiau buvo patyrę VTE ar ATE.

Necitumumas turi būti nevartojamas pacientams, kuriems yra keli tromboembolijos reiškinų atsiradimo rizikos veiksniai, išskyrus atvejus, kai nauda pacientui persveria riziką.

Atidžiai įvertinus rizikos pacientui veiksnius (įskaitant sunkaus kraujavimo rizikos padidėjimą pacientams, kurių navikai turi ertmių arba navikas yra apėmęs pagrindines stambiąsias kraujagysles), turi būti apgalvota tromboembolijos profilaktika.

Pacientai ir gydytojai turi žinoti apie tromboembolijos požymius ir simptomus. Pacientams reikia nurodyti, kad pasireiškus tokiems simptomams, kaip dusulys, skausmas krūtinėje, rankų ir kojų patinimas, kreiptųsi medicininės pagalbos.

Pacientams, kuriems pasireiškia VTE ar ATE, turi būti apgalvotas gydymo necitumumu nutraukimas po visapusiško naudos ir rizikos kiekvienam pacientui įvertinimo .

Remiantis išplitusio neplokščiuųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) klinikinio tyrimo duomenimis, necitumumo vartojimo kartu su pemetreksedu ir cisplatina grupės pacientams dažniau buvo diagnozuoti sunkūs tromboembolijos reiškiniai (įskaitant mirtinus reiškinius), palyginti su gydymo pemetreksedu ir cisplatina grupe (taip pat žr. 4.8 skyrių). Pradėjus papildomai vartoti necitumumą, veiksmingumo baigtys nepagerėjo, palyginti su išplitusio neplokščiuųjų ląstelių NSLPV gydymo vien pemetreksedu ir cisplatina baigtimis.

Širdies ir kvėpavimo organų sutrikimai

Vartojant necitumumą, padažnėjo širdies ir kvėpavimo sustojimo ar staigios mirties atvejų. Buvo pranešta apie širdies ir kvėpavimo sustojimą arba ištikusią staigią mirtį 2,8 % (15 iš 538) pacientų, gydytų necitumumu kartu su gemcitabinu ir cisplatina, palyginti su 0,6 % (3 iš 541) pacientų, kuriems buvo skirta tik chemoterapija. Dvylika iš penkiolikos pacientų mirė per 30 parų po paskutiniosios necitumumo dozės ir turėjo gretutinių būklių, įskaitant vainikinių arterijų ligos anamnezę (n = 3), hipomagnezemiją (n = 4), lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (n = 7) ir hipertenziją (n = 5). Vienuolika iš 12 pacientų mirtis nebuvo patvirtinta. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota reikšminga vainikinių arterijų liga, miokardo infarktas 6 mėnesių laikotarpiu, nekontroliuojama hipertenzija ir nekontroliuojamas stazinis širdies nepakankamumas, į pagrindžiamąjį tyrimą nebuvo

įtraukti. Širdies veiklos ir kvėpavimo sustojimo arba staigios mirties rizikos padidėjimas pacientams, turintiems vainikinių arterijų ligos, stazinio širdies nepakankamumo arba širdies aritmijų anamnezę, palyginti su pacientais, kuriems šių gretutinių būklių nėra, nežinomas.

Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant necitumumą, buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusias reakcijas (ISR). Reiškiniai dažniausiai pasireiškė pirmą arba antrą kartą pavartojus necitumumą. Reikia stebėti, ar pacientams infuzijos metu ar po infuzijos neatsiranda padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų požymių, ir turi būti lengvai prieinama gaivinimo įranga bei tinkamai pasiruošęs medicinos personalas. Pacientams, kuriems vartojant Portrazza, buvo pasireiškusios 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnių padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos, rekomenduojama skirti išankstinį paruošiamąjį gydymą kortikosteroidu ir karščiavimą mažinančiu vaistiniu preparatu kartu su antihistamininiu preparatu. Apie gydymą ir dozavimo keitimą žr. 4.2 skyriuje.

Odos reakcijos

Vartojant necitumumą, buvo pranešta apie odos reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Reiškinių pradžia dažniausiai pasireiškė pirmojo gydymo ciklo metu. Apie gydymą ir dozavimo keitimą žr. 4.2 skyriuje. Gydant odos reakcijas, atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti naudingas profilaktiškai skiriamas odos gydymas, įskaitant odos drėkinamųjų ir apsaugos nuo saulės priemonių, vietinio poveikio steroidų (1 % hidrokortizono) kremo naudojimą ir geriamųjų antibiotikų (pvz., doksiciklino) vartojimą. Pacientams galima patarti tepti drėkinamosiomis ir apsaugos nuo saulės priemonėmis veidą, rankas, kojas, kaklą, nugarą ir krūtinę.

Elektrolitų sutrikimai

Dažnai (81,3 %) progresuojančiai mažėja magnio koncentracijos serume ir tai gali lemti sunkią hipomagnezemiją (18,7 %) (taip pat žr. 4.8 skyrių). Pavėlavus išgerti vaistinio preparato dozę, gali vėl pasireikšti tokio pat laipsnio hipomagnezemija arba sutrikimas gali pasunkėti. Reikia atidžiai matuoti elektrolitų koncentracijas, įskaitant magnio, kalio ir kalcio koncentracijas pacientų serume kiekvieną kartą prieš vartojant necitumumą dozę ir užbaigus gydymą necitumumu iki tol, kol jos bus normalių koncentracijų ribose. Prireikus rekomenduojama skubiai papildyti elektrolitų kiekį.

Infekcinės ligos

Remiantis II fazės klinikinio tyrimo, kurio metu gydymas necitumumu kartu su paklitakseliu ir karboplatina buvo palygintas su gydymu vien paklitakseliu ir karboplatina kaip pirmos eilės gydymu pacientams, kuriems diagnozuotas IV stadijos metastazavęs plokščiųjų ląstelių NSLPV, duomenimis, pradėjus gydymą, iš karto buvo pastebėtas infekcinių ligų padažnėjimas, kuris lėmė vėlesnes infekcines komplikacijas, pavyzdžiui, plaučių uždegimą ir (arba) sepsį. Panašūs duomenys buvo gauti ir klinikinio tyrimo, kurio metu gydymas necitumumu kartu su pemetreksedu ir cisplatina buvo palygintas su gydymu vien pemetreksedu ir cisplatina kaip pirmos eilės gydymu pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs neplokščiųjų ląstelių NSLPV, metu.

Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas pacientams su pastebėtomis gretutinės infekcinės būklės klinikinėmis apraiškomis, įskaitant pirmuosius aktyvios infekcijos požymius. Bet kurios infekcinės ligos gydymą reikia pradėti laikantis vietinių gairių.

Senyvi pacientai

Veiksmingumo vyresniems kaip 70 metų pacientams skirtumų tarp grupių nepastebėta. Todėl prieš pradėdant vyresnių kaip 70 metų pacientų gydymą, reikia nuodugniai įvertinti gretutines širdies ir kraujagyslių ligas, paciento veiklumo būklę ir galimą chemoterapijos papildomai paskyrus necitumumo toleravimą.

Vaisingo amžiaus moterų ir moterų kontracepcija

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir eksperimentinių tyrimų su gyvūnais, kurių metu buvo sutrikdyta *EGFR* raiška, duomenis, necitumumas gali pakenkti vaisiui arba sukelti vystymosi anomalijas. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti saugotis, kad vartodamos necitumumą nepastotų. Gydymo necitumumu metu ir vėliau bent 3 mėnesius po paskutiniosios necitumumo

dozės suvartojimo reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama naudoti kontracepcijos priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių (žr. 4.6 skyrių).

Natrio kiekio maiste ribojimas

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra 76 mg natrio. Į tai būtina atsižvelgti pacientams, kurių maiste kontroliuojamas natrio kiekis.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Portrazza sąveikos su gemcitabinu ar cisplatina nepastebėta. Kartu vartojamas necitumumabas neveikė gemcitabino ar cisplatinos farmakokinetikos, o kartu vartojami gemcitabinas ar cisplatina neveikė necitumumabo farmakokinetikos.

Jokių kitų oficialių sąveikos tyrimų su necitumumabo žmonėmis neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos, kad vartodamos necitumumabą vengtų pastoti, ir turi būti informuotos apie galimą kenksmingą vaistinio preparato poveikį nėštumui ir vaisiui. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo necitumumabu metu ir vėliau bent 3 mėnesius po paskutiniosios necitumumabo dozės suvartojimo. Rekomenduojama naudoti kontracepcijos priemones arba susilaikyti nuo lytinių santykių.

Nėštumas

Duomenų apie necitumumabo vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Necitumumabo poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (angl., *the epidermal growth factor receptor [EGFR]*) dalyvauja vaisiaus vystymosi procesuose ir gali būti labai svarbus normaliai organogenezei, proliferacijai ir diferenciacijai besivystančio vaisiaus organizme. Portrazza turi būti nevartojamas nėštumo metu arba veiksmingo kontracepcijos metodo nenaudojančioms moterims, išskyrus atvejus, kai laukiamas naudingas poveikis pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar necitumumabo išsiskiria į motinos pieną. Manoma, kad į motinos pieną išsiskiria ir per burną absorbuojamas tik mažas veikliosios medžiagos kiekis. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima. Gydymo Portrazza metu žindymą reikia nutraukti ir vėliau negalima žindyti bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Vaisingumas

Duomenų apie necitumumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais, kuriais būtų tiesiogiai įvertintas poveikis vaisingumui, neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Portrazza nedaro žinomo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams, kuriems pasireiškia su gydymu susiję simptomai, veikiančys gebėjimą sukaupti dėmesį ar reaguoti, rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų tol, kol toks poveikis neišnyksta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 sunkumo laipsnio), kurios necitumumabu gydytiems pacientams pasireiškė dažniausiai, buvo odos reakcijos (6,3 %) ir venų tromboembolijos reiškiniai (4,3 %).

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniausiai, buvo odos reakcijos, venų tromboembolijos reiškiniai ir laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai (hipomagnezemija ir hipokalcemija, koreguojant rodmenį pagal albumino koncentraciją).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (NRV), apie kurias buvo gauti pranešimai gydant pacientus, kuriems buvo diagnozuotas plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases, dažnį ir sunkumo laipsnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai:

labai dažnas ($\geq 1/10$),

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),

nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$),

retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$),

labai retas ($< 1/10\ 000$).

Kiekvienoje dažnio kategorijoje NRV yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Toliau esančioje lentelėje yra nurodyti NRV dažnio ir sunkumo duomenys, kurie buvo gauti visame pasaulyje atlikto daugiacentrio dviejų grupių atsitiktinių imčių III fazės *SQUIRE* tyrimo, kuriame dalyvavusiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo diagnozuotas plokščiųjų ląstelių NSLPV, atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas necitumumabu kartu su gemcitabinu ir cisplatina arba gydymas gemcitabinu ir cisplatina, metu.

3 lentelė. NRV, kurios *SQUIRE* tyrimo metu pasireiškė $\geq 1\%$ necitumumabu gydytų pacientų

Organų sistemų klasės	Dažnis	NRV ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3 sunkumo laipsnio (%)	Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3 sunkumo laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Šlapimo takų infekcijos	4,1	0,2	1,7	0,2
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas	8,6	0	5,7	0,4
	Dažnas	Skonio pojūčio sutrikimai	5,9	0,2	3,3	0
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas	5,6	0	2,2	0
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Venų tromboembolijos reiškiniai	8,2	4,3	5,4	2,6
	Dažnas	Arterijų tromboembolijos reiškiniai	4,3	3,0	3,9	2,0
	Dažnas	Flebitas	1,7	0	0,4	0

Organų sistemų klasės	Dažnis	NRV ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3 sunkumo laipsnio (%)	Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3 sunkumo laipsnio (%)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Kraujo atkosėjimas	8,2	0,9	5,0	0,9
	Dažnas	Kraujavimas iš nosies	7,1	0	3,1	0,2
	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas	1,1	0	0,7	0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Vėmimas	28,8	2,8	25,0	0,9
	Labai dažnas	Stomatitas	10,4	1,1	6,3	0,6
	Dažnas	Rijimo sutrikimas	2,2	0,6	2,2	0,2
	Dažnas	Burnos išopėjimas	1,5	0	0,4	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Odos reakcijos	77,9	6,3	11,8	0,6
	Dažnai	Padidėjusio jautrumo reakcijos / su infuzija susijusios reakcijos	1,5	0,4	2,0	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų spazmai	1,7	0	0,6	0
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Skausmingas šlapinimasis	2,4	0	0,9	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas	12,3	1,1	11,1	0,4

Organų sistemų klasės	Dažnis	NRV ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3 sunkumo laipsnio (%)	Visų sunkumo laipsnių (%)	≥ 3 sunkumo laipsnio (%)
Tyrimai	Labai dažnas	Hipomagnezemija ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Labai dažnas	Hipokalcemija (rodmuo koreguotas, atsižvelgiant į albumino koncentraciją) ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Labai dažnas	Hipofosfatemija ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Labai dažnas	Hipokalemija ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Labai dažnas	Kūno masės sumažėjimas	12,1	0,6	6,3	0,6

Santrumpos: GC = tik gemcitabinas ir cisplatina; Portrazza + GC = necitumumabas kartu su gemcitabinu ir cisplatina; *MedDRA* = angl., *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – medicinos sąvokų žodynas, skirtas reguliuojamajai veiklai.

^a *MedDRA* tinkamiausios sąvokos (16 versija).

^b Lentelėje nurodytas NRV, pasireikusių chemoterapijos tiriamaisiais vaistiniais preparatais fazėje, kurios metu buvo tiesiogiai palygintas gydymas Portrazza + GC su gydymu GC, dažnis.

^c Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis. Duomenys įtraukti tik pacientų, turinčių pradinis ir nors vienos po pradinės atliktos patikros rodmenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tromboembolijos reiškiniai

Venų tromboembolijos (VTE) reiškiniai pasireiškė maždaug 8 % pacientų, o dažniausios išraiškos buvo plaučių embolija ir giliųjų venų trombozė. Sunkūs VTE reiškiniai pasireiškė maždaug 4 % pacientų. Mirtinos VTE dažnis grupėse buvo panašus (0,2 %).

Arterijų tromboembolijos (ATE) reiškiniai pasireiškė maždaug 4 % pacientų, o dažniausios išraiškos buvo insultas ir miokardo infarktas. Sunkūs ATE reiškiniai pasireiškė maždaug 3 % pacientų. Mirtinos ATE dažnis tiriamojoje grupėje buvo 0,6 %, palyginti su 0,2 % kontrolinėje grupėje (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Remiantis klinikinio išplitusio neplokščiųjų ląstelių NSLPV tyrimo duomenimis, venų tromboembolijos (VTE) reiškiniai buvo diagnozuoti maždaug 11 % pacientų, gydytų necitumumabu kartu su pemetreksedu ir cisplatina (palyginti su 8 % gydymo vien tik pemetreksedu ir cisplatina grupėje), o dažniausios klinikinės išraiškos buvo plaučių embolija ir giliųjų venų trombozė. Sunki VTE buvo diagnozuota maždaug 6 % pacientų, gydytų necitumumabu kartu su pemetreksedu ir cisplatina (palyginti su 4 % gydymo vien tik pemetreksedu ir cisplatina grupėje).

Arterijų tromboembolijos (ATE) reiškiniai buvo diagnozuoti maždaug 4 % pacientų, gydytų necitumumabu kartu su pemetreksedu ir cisplatina (palyginti su 6 % gydymo vien tik pemetreksedu ir cisplatina grupėje), o dažniausios klinikinės išraiškos buvo insultas ir miokardo infarktas. Buvo pranešta, kad sunki ATE buvo diagnozuota maždaug 3 % pacientų, gydytų necitumumabu kartu su pemetreksedu ir cisplatina (palyginti su 4 % gydymo vien tik pemetreksedu ir cisplatina grupėje).

Odos reakcijos

Odos reakcijos pasireiškė maždaug 78 % pacientų, o dažniausios išraiškos buvo į spuogus panašus išbėrimas, į spuogus panašus dermatitas, odos sausmė, niežėjimas, odos įtrūkimai, nago guolio uždegimas bei delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas. Sunkios odos reakcijos pasireiškė maždaug 6 % pacientų, o 1,7 % pacientų nutraukė gydymą dėl odos reakcijų. Dauguma odos reakcijų pasireiškė per pirmąjį gydymo ciklą ir išnyko per 17 savaičių nuo pasireiškimo pradžios (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 1,5 % pacientų, o dažniausios išraiškos buvo drebulys, karščiavimas ir dusulys. Sunkios su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 0,4 % pacientų. Dauguma su infuzija susijusių reakcijų atsirado po pirmosios arba antrosios necitumumabo dozės suvartojimo.

Toksinis poveikis senyviems pacientams arba pacientams, kurių veiklumo būklė pagal ECOG yra įvertinta 2 balais

Kliniškai reikšmingas toksinis poveikis senyviems pacientams ir pacientams, kurių veiklumo būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl., *the Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) skalę buvo įvertinta 2 balais (*ECOG VB2*), buvo panašus į pasireiškusių visoje pacientų, gydytų necitumumabu kartu su chemoterapija, kurios sudėtyje buvo gemcitabinas ir cisplatina, populiacijoje.

Blakstienų plaukelių pailgėjimas (trichomegalija)

Buvo pranešta apie pavienius 1-ojo sunkumo laipsnio trichomegalijos atvejus pacientams, gydytiems necitumumabu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu sukaupta necitumumabo perdozavimo žmogui patirtis yra ribota. Didžiausia tirta necitumumabo dozė klinikinio dozės didinimo I fazės tyrimo metu yra 1 000 mg vieną kartą per savaitę arba vieną kartą kas dvi savaites. Pastebėti nepageidaujami reiškiniai buvo galvos skausmas, vėmimas ir pykinimas, kurie atitiko saugumo duomenis vartojant rekomenduojamą dozę. Priešnuodis, kurio būtų galima skirti necitumumabo perdozavimo atveju, nežinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas: L01XC22

Veikimo mechanizmas

Necitumumabas yra žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, kuris su dideliu giminingumu ir specifiskumu prisijungia prie žmogaus epidermio augimo faktoriaus 1-ojo tipo receptoriaus (angl., *the epidermal growth factor receptor [EGFR]*) ir blokuoja ligando prisijungimo vietą, neleisdamas visiems žinomiems ligandams aktyvinti šį receptorių, bei slopina svarbias susijusias biologines pasekmes *in vitro*. *EGFR* aktyvinimas yra susijęs su piktybinių navikų progresavimu, angiogenezės sužadinimu bei apoptozės ar ląstelės žūties slopinimu. Be to, necitumumabas sužadina *EGFR* internalizaciją bei suirimą *in vitro*. Tyrimai *in vivo* su modelinėmis žmogaus vėžio ksenotransplantato

ląstelių, įskaitant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, linijomis parodė, kad necitumumabas sukelia antinavikinį poveikį ir monoterapijos, ir vartojimo kartu su gemcitabinu ir cisplatina atvejais.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visus gydomuosius baltymus, gali pasireikšti imunogeninis poveikis.

Apskritai, ir gydymo sužadintų antikūnų prieš vaistinių preparatą, ir neutralizuojamųjų antikūnų atsiradimo dažnis necitumumabu gydytų pacientų grupėje yra mažas ir nekoreliuoja su saugumo šiems pacientams baigčių duomenimis. Imunogeniškumo sąsajų su ISR ar gydymo sukeltais nepageidaujamaiais reiškiniais nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas

Visame pasaulyje atliktame daugiacentriame dviejų grupių atsitiktinių imčių gydymo Portrazza (*SQUIRE*) tyrime dalyvavo 1 093 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas IV stadijos (pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto 7 versiją) plokščiųjų ląstelių NSLPV, įskaitant pacientus, kuriems buvo nustatyta *ECOG* VB2, kurie anksčiau nebuvo gydyti priešvėžiniais vaistiniais preparatais nuo metastazavusios ligos. Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas pirmos eilės gydymas Portrazza 800 mg doze kartu su chemoterapija 1 250 mg/m² gemcitabino doze ir 75 mg/m² cisplatinos doze (Portrazza + GC grupė) arba vien tik chemoterapija gemcitabinu ir cisplatina (GC grupė). Portrazza ir gemcitabinas buvo vartojami 1-ąją ir 8-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo paromis, o cisplatina buvo vartojama 1-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo parą. Tyrimo metu nebuvo privaloma skirti išankstinio paruošiamojo gydymo prieš Portrazza vartojimą. Profilaktinio odos reakcijų gydymo nebuvo galima skirti iki prasidedant antrajam gydymo ciklui. Kiekvienos grupės pacientams buvo skirti ne daugiau kaip šeši chemoterapijos ciklai. Portrazza + GC grupės pacientai, kurių liga neprogresavo, vėliau vartojo vieną Portrazza preparatą tol, kol liga pradėjo progresuoti, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba pacientas nutraukė susitarimą. Pagrindinė veiksmingumo baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), o papildoma veiksmingumo baigtis – išgyvenimas ligai neprogresuojant (ILNP). Pacientų ligos būklė buvo vertinama kas šešias savaites atliekant radiografinį tyrimą iki tol, kol radiografinis tyrimas parodė ligos progresavimą (LP).

Demografinės ir pradinės savybės grupėse buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 62 (32-86), 83 % pacientų buvo vyriškos lyties, 83,5 % – europidai ir 91 % – rūkantieji. *ECOG* VB 31,5 % tiriamųjų buvo įvertinta 0, 59,7 % tiriamųjų – 1 ir 9 % tiriamųjų – 2, daugiau kaip 50 % pacientų liga buvo metastazavusi į daugiau kaip 2 vietas. 51 % Portrazza + GC grupės pacientų toliau vartojo vieną Portrazza preparatą po to, kai buvo užbaigta chemoterapija. Sisteminio poveikio vaistinių preparatų vartojimas po tyrimo abiejose grupėse buvo panašus (47,3 % Portrazza + GC grupėje ir 44,7 % GC grupėje).

Veiksmingumo duomenys yra pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Veiksmingumo duomenų suvestinė (ITT populiacija)

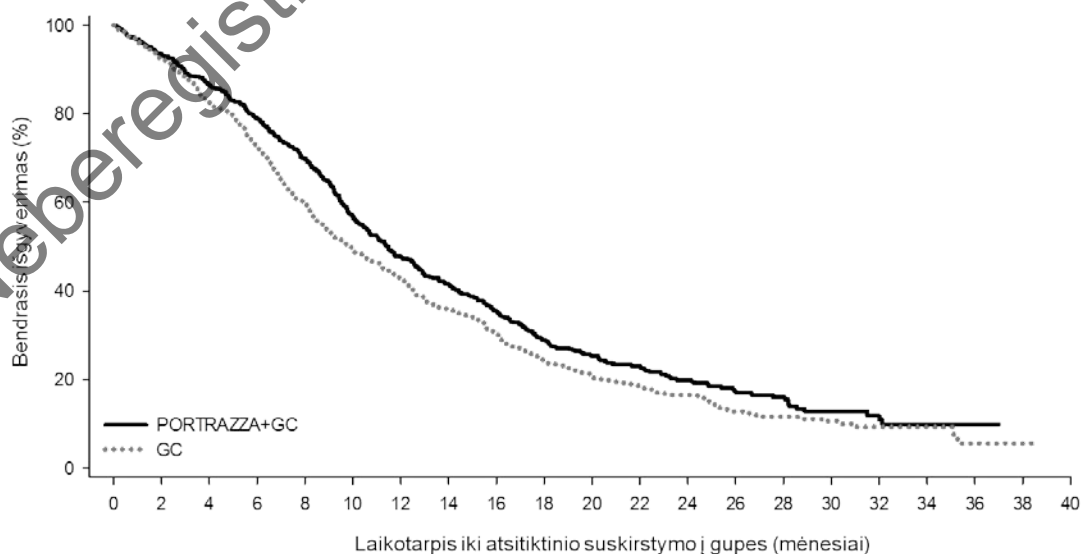
	Portrazza+GC grupė N = 545	GC grupė N = 548
Bendrasis išgyvenamumas		
Atvejų skaičius (n)	418	442
Mediana – mėnesiai (95 % PI ^a)	11,5 (10,4, 12,6)	9,9 (8,9, 11,1)
Santykinė rizika (95 % PI) ^{b, c}	0,84 (0,74, 0,96)	
Dvipusio logaritminio rango kriterijaus p reikšmė ^c	0,012	
1 metų bendrasis išgyvenamumas (%)	47,7	42,8
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant		
Atvejų skaičius (n)	431	417
Mediana – mėnesiai (95 % PI ^a)	5,7 (5,6, 6,0)	5,5 (4,8, 5,6)
Santykinė rizika (95 % PI) ^{b, c}	0,85 (0,74, 0,98)	
Dvipusio logaritminio rango kriterijaus p reikšmė ^c	0,020	

a Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas.

b Santykinė rizika rodo gydymo grupės ir kontrolinės grupės rodmenų santykį ir apskaičiuota pagal Cox modelį.

c Duomenys išskirstyti lygmenimis pagal atsitiktinio suskirstymo lygmenis (ECOG VB [0-1, palyginti su 2] ir geografinį regioną [Siaurės Amerika, Europa ir Australija, palyginti su Pietų Amerika, Pietų Afrika ir Indija, palyginti su Rytų Azija]).

1 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano - Mejerio kreivės (ITT populiacija)



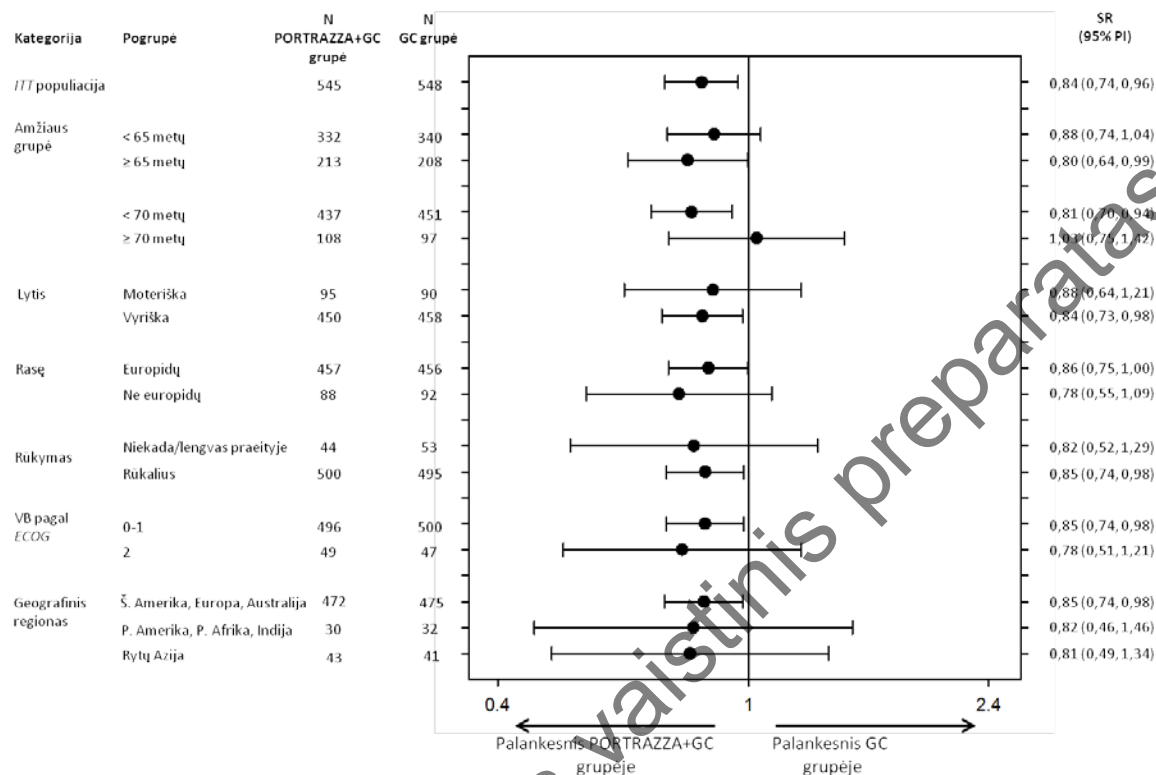
Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

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

Santrumpos: C = cisplatina; G = gemcitabinas.

Buvo stebėtas BI ir ILNP pailgėjimas pogrūpiuose, įskaitant pagal prieš tyrimą apibūdintus išskirstymo lygmenimis veiksnius [pagal *ECOG* VB balus (0-1, palyginti su 2) ir geografinį regioną (Šiaurės Amerika, Europa ir Australija, palyginti su Pietų Amerika, Pietų Afrika ir Indija, palyginti su Rytų Azija)], pacientams 70 metų ir daugiau, bendrojo išgyvenamumo santykinė rizika buvo 1,03 (0,75, 1,42) (žr. 2 paveikslą).

2 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo analizės pogrūpiuose Forest kreivės (*ITT* populiacija)



Santrumpos: C = cisplatina; G = gemcitabinas; *ITT* = angl. *intent-to-treat* – numatyti gydyti pacientai.

Po pradinės analizės buvo atlikta prieš tyrimą numatyta paaiškinamoji analizė, siekiant nustatyti klinikinį veiksmingumą, atsižvelgiant į naviko *EGFR* baltymo raišką.

Buvo atlikta *EGFR* baltymo raiškos 982 *ITT* populiacijos pacientų (89,8%) mėginių tiriamoji imunohistocheminė (IHC) analizė naudojant Dako PharmDx Kit. Buvo laikoma, kad navike yra *EGFR* baltymo raiška, jeigu galima pamatyti bent vieną nusidažiusią ląstelę. Daugumos pacientų (95,2 % tirtų pacientų; n = 935) navikų mėginiuose buvo aptikta *EGFR* baltymo raiška; 4,8 % (n = 47) pacientų mėginiuose *EGFR* baltymo raiškos nepastebėta. Reikšmingų demografinių ar ligos savybių arba sisteminio poveikio vaistinių preparatų vartojimo po tyrimo pasiskirstymo skirtumų pacientų, kurių navikuose buvo aptikta *EGFR* baltymo raiška, ir *ITT* populiacijos pacientų pogrūpiuose nebuvo.

Remiantis pacientų, kurių navikuose buvo aptikta *EGFR* baltymo raiška (nurodanti pacientų populiaciją), duomenimis, bendrasis išgyvenamumas Portrazza + GC grupėje statistiškai reikšmingai pagerėjo, palyginti su GC grupe, nustatytas mirties rizikos sumažėjimas 21 % (santykinė rizika [SR] = 0,79 [0,69, 0,92]; p = 0,002), BI mediana Portrazza + GC grupėje buvo 11,7 mėnesių, o GC grupėje – 10,0 mėnesių. Remiantis pacientų, kurių navikuose buvo aptikta *EGFR* baltymo raiška, duomenimis, taip pat buvo stebėtas reikšmingas išgyvenimo ligai neprogresuojant pailgėjimas (SR = 0,84 [0,72, 0,97]; p = 0,018), ILNP mediana Portrazza + GC grupėje buvo 5,7 mėnesio, o GC grupėje – 5,5 mėnesio.

Pacientų, kurių navikuose buvo aptikta *EGFR* baltymo raiška, veiksmingumo didėjimo tendencijų didėjant *EGFR* baltymo raiškos lygiui, nepastebėta.

Pacientų, kurių navikuose *EGFR* baltymo raiškos neaptikta, bendrojo išgyvenamumo pailgėjimo (santykinė rizika [SR] = 1,52 [0,74, 3,12]) ar išgyvenimo ligai neprogresuojant (santykinė rizika [SR] = 1,33 [0,65, 2,70]) pailgėjimo nepastebėta.

Remiantis II fazės klinikinio tyrimo, kurio metu gydymas necitumumabu kartu su paklitakseliu ir karboplatina buvo palygintas su gydymu vien paklitakseliu ir karboplatina (106 pacientai, palyginti su 55, atsitiktiniu būdu suskirstytų į grupes santykiu 2:1) kaip pirmos eilės gydymu pacientams, kuriems diagnozuotas IV stadijos metastazavęs plokščiųjų ląstelių NSLPV, duomenimis, buvo stebėta daugiau mirties atvejų, įskaitant mirtį dėl infekcinės ligos, gydymo necitumumabu kartu su paklitakseliu ir karboplatina grupėje pirmuosius 4 mėnesius (taip pat žr. 4.4 skyrių), o vėliau (po 4 mėnesių) buvo stebėtos išgyvenimo pagerėjimo tendencijos. Bendrojo išgyvenimo santykinė rizika [SR] buvo 0,83 [0,55; 1,52].

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Portrazza tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Gydant pagal planą 800 mg necitumumabo dozėmis 1-ąją ir 8-ąją 21 dienų ciklo paromis, necitumumabo C_{min} geometrinis vidurkis po penkių gydymo kartu su gemcitabinu ir cisplatina ciklų pacientų, kuriems buvo diagnozuotas plokščiųjų ląstelių NSLPV, serume buvo 98,5 µg/ml (kintamumo koeficientas – 80 %).

Absorbcija

Portrazza suleidžiamas į veną infuzijos būdu. Kitokių vartojimo būdų tyrimų neatlikta.

Pasiskirstymas

Portrazza pasiskirstymui būdingas dviejų fazių koncentracijos mažėjimas. Remiantis farmakokinetinių savybių populiacijoje tyrimo duomenimis (PopPK), vidutinis necitumumabo pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis (V_{ss}) buvo 6,97 l (CV 31 %).

Eliminacija

Necitumumabo klirensas priklauso nuo koncentracijos. Vidutinis bendrasis sisteminis klirensas ($KL_{bendrasis}$) pusiausvyros apykaitos sąlygomis po 800 mg necitumumabo dozių pavartojimo 1-ąją ir 8-ąją 21 dienų ciklo paromis buvo 0,014 l/val. (CV 39 %). Tai atitinka maždaug 14 parų pusinės eliminacijos periodą. Prognozuojamas laikotarpis, per kurį bus pasiekta pusiausvyros apykaita, trunka maždaug 70 parų.

Ypatingos populiacijos

Farmakokinetinių savybių populiacijoje duomenų analizė rodo, kad amžius, lytis ir rasė neturi įtakos necitumumabo farmakokinetinėms savybėms, nors klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo mažesni nei proporcingai teigiama koreliacija su kūno mase. Nors modeliavimo duomenys rodo, kad necitumumabo pasiskirstymas statistiškai priklauso nuo kūno masės, modeliavimas parodė, kad dozavimas atsižvelgiant į kūno masę reikšmingai nesumažina FK kintamumo. Dozavimo keisti šių pogrupių pacientams nereikia.

Senyvi pacientai

Remiantis farmakokinetinių savybių populiacijoje analizės duomenimis, amžius neturi įtakos necitumumabo ekspozicijai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, kuriais būtų įvertinta inkstų funkcijos sutrikimo įtaka necitumumabo FK, neatlikta. Remiantis farmakokinetinių savybių populiacijoje analizės duomenimis, inkstų funkcija, kuri buvo

įvertinta pagal kreatinino klirensą [KrKl], neturėjo įtakos necitumumabo farmakokinetinėms savybėms.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, kuriais būtų įvertinta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka necitumumabo FK, neatlikta. Remiantis farmakokinetinių savybių populiacijoje analizės duomenimis, kepenų būklė (kuri buvo įvertinta pagal alanino aminotransferazės ir aspartato transaminazės aktyvumą bei pagal bendrąją bilirubino koncentraciją) neturėjo reikšmingos įtakos necitumumabo farmakokinetinėms savybėms.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimo su beždžionėmis, trukusio 26 savaites, metu buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas toksinis poveikis odai. Poveikis odai atitiko žinomą *EGFR* inhibitorių grupės vaistinių preparatų poveikį.

Specialių tyrimų su gyvūnais, kuriais būtų tirtos galimo necitumumabo kancerogeninio poveikio ar poveikio vaisingumui rizika, neatlikta. Vaisingumo sutrikimo rizika nežinoma. Vis dėlto, nepalankaus poveikio beždžionių patinų ar patelių, 26 savaites gydytų necitumumabu, reprodukcijos organams nepastebėta.

Žinoma, kad žmogaus IgG1 prasiskverbia per placentą. Todėl necitumumabas iš motinos organizmo gali patekti į besivystantį vaisių. Specialių tyrimų su gyvūnais, kuriais būtų įvertintas necitumumabo poveikis reprodukcijai ir vaisiaus vystymuisi, neatlikta. Vis dėlto, atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir eksperimentinių tyrimų su gyvūnais, kurių metu buvo sutrikdyta *EGFR* raiška, duomenis, necitumumabas gali pakenkti vaisiui ir sukelti apsigimimus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas (E331)
Bevandenė citrinų rūgštis (E330)
Natrio chloridas
Glicinas (E640)
Manitolis (E421)
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Portrazza infuzinio tirpalo negalima suleisti arba maišyti su gliukozės tirpalais. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Po praskiedimo

Pagal nurodymus paruoštame Portrazza infuziniame tirpale nėra antimikrobinų konservantų.

Paruoštą dozės infuzinį tirpalą rekomenduojama suleisti nedelsiant, kad būtų kuo mažesnė užteršimo mikroorganizmais rizika. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuleidžiamas, paruošą necitumumabo dozės tirpalą reikia laikyti 2°C-8°C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas arba galima laikyti 9°C-25°C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 valandas. Laikyti taip, kad vaistinis preparatas būtų

apsaugotas nuo šviesos. Trumpalaikė aplinkos šviesos ekspozicija ruošiant ir vartojant vaistinį preparatą yra priimtina.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml tirpalo flakonai (I tipo stiklo) su chlorobutilelastomero kamščiu, aliuminio gaubtelis ir polipropileno dangtelis.

Pakuotėje yra 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Infuzinį tirpalą ruošti laikantis aseptikos reikalavimų, kad būtų užtikrintas paruošto tirpalo sterilumas.

Kiekvieno flakono turinys turi būti vartojamas tik vieną kartą. Flakono turinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Prieš praskiedimą koncentratas infuziniam tirpalui turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Jeigu tirpale yra dalelių arba yra pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti.

Flakonuose yra 800 mg necitumumabo (16 mg/ml necitumumabo tirpalo). Viena 50 ml flakone yra visa vaistinio preparato dozė. Kaip tirpiklį galima naudoti tik 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Norint suleisti vaistinį preparatą naudojant iš anksto užpildytas infuzijos į veną talpykles

Laikantis aseptikos taisyklių, iš anksto užpildytos infuzijos į veną talpyklės reikia ištraukti 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir į talpyklę suleisti 50 ml necitumumabo vaistinio preparato, kad talpyklėje būtų 250 ml. Reikia atsargiai apversti talpyklę, kad turinys susimaišytų. Infuzinio tirpalo **NEGALIMA UŽŠALDYTI ARBA KRATYTI. NEGALIMA** skiesti arba suleisti kartu su kitokių elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Norint suleisti vaistinį preparatą naudojant tuščias infuzijos į veną talpykles

Laikantis aseptikos taisyklių, 50 ml necitumumabo vaistinio preparato reikia suleisti į tuščią infuzijos į veną talpyklę ir į talpyklę papildomai suleisti 200 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų paruošta iš viso 250 ml infuzinio tirpalo. Reikia atsargiai apversti talpyklę, kad turinys susimaišytų. Infuzinio tirpalo **NEGALIMA UŽŠALDYTI ARBA KRATYTI. NEGALIMA** skiesti arba suleisti kartu su kitokių elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Vaistinį preparatą reikia suleisti per infuzijų pompą. Reikia naudoti atskirą infuzinės sistemos liniją ir, baigiant infuziją, ją reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus reikia apžiūrėti prieš vartojimą, ar juose nėra dalelių. Tirpalą, kuriame yra dalelių arba kurio spalva yra pakitusi, reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1084/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. vasario 15 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimas ir adresas

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
Madridas
28108
Ispanija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo: preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė, įskaitant visus vėlesnius papildymus), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš įdiegiant Portrazza (necitumumabas) į visų Valstybių narių rinkas, Registruotojas turi suderinti su Nacionaline kompetetinga institucija mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant ryšius su žiniasklaida, paskirstymo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams (t. y. onkologams) kiekvienoje Valstybėje narėje, į kurios rinką bus įdiegtas Portrazza (necitumumabas), būtų pranešta apie pagrindines necitumumabo saugaus vartojimo sąlygas. Medžiagoje turi būti aptarta rizika, susijusi su arterijų ir venų tromboembolijos reiškiniais bei širdies ir kvėpavimo sutrikimais.

Pagrindiniai mokomosios medžiagos gydytojams elementai.

- Rizikos įvertinimo prieš pradėdant gydymą necitumumabu reikšmė.
- Tromboembolijos reiškinų, įskaitant dažnį klinikinių tyrimų metu, apibūdinimas.
- Patarimas pacientams ir gydytojams, kad žinotų tromboembolijos požymius ir simptomus. Pacientams turi būti pasakyta, kad pasireiškus tromboembolijos simptomams, pavyzdžiui, dusuliui, krūtinės skausmui, rankų ar kojų patinimui, kreiptųsi medicininės pagalbos.
- Poreikis atidžiai apsvarstyti necitumumabo vartojimą pacientams, kuriems buvo pasireiškę tromboembolijos reiškiniai arba kurie turi tromboembolijos reiškinų atsiradimo rizikos veiksnių.
- Informacija apie santykinę VTE ar ATE riziką pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusios VTE ar ATE.
- Patarimas, kad necitumumabo negalima vartoti pacientams, turintiems daug tromboembolijos reiškinų atsiradimo rizikos veiksnių, išskyrus atvejus, kai nauda pacientui persveria riziką.
- Poreikis apgalvoti tromboprolifaktiką, atidžiai įvertinus rizikos pacientui veiksnius.
- Gydymo necitumumabu nutraukimas pacientams, patyrusiems VTE ar ATE, atidžiai kiekvienam pacientui individualiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.
- Širdies ir kvėpavimo sistemų sutrikimų apibūdinimas, įskaitant sutrikimų dažnį klinikinių tyrimų metu.
- Informacija apie didėjančią širdies veiklos ir kvėpavimo sustojimo arba staigios mirties riziką pacientams, kuriems anksčiau buvo vainikinių arterijų liga, stazinis širdies nepakankamumas arba aritmijos, palyginti su tais, kuriems tokių gretutinių ligų diagnozuota nebuvo.
- Nurodymas sveikatos priežiūros specialistams, kad perskaitytų šią medžiagą kartu su PCS.

Mokomosios medžiagos gydytojams pakuotėje taip pat turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- pakuotės lapelis: informacija pacientui.

Neberegištuotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegiŝtruoŝas vaiŝtiniŝ preparatas

A. ŹENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Portrazza 800 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Necitumumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 50 ml flakone yra 800 mg necitumumabo (16 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas dihidratas, bevandenė citrinų rūgštis, natrio chloridas, glicinas, manitolis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

800 mg/50 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiestą leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1084/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas sprendimas nepateikti informacijos Brailio raštu.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Portrazza 800 mg sterilus koncentratas
Necitumumabas
Praskiestą leisti į.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

800 mg/50 ml

6. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Portrazza 800 mg koncentratas infuziniam tirpalui Necitumumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Portrazza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Portrazza
3. Kaip vartoti Portrazza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Portrazza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Portrazza ir kam jis vartojamas

Portrazza sudėtyje yra veikliosios medžiagos necitumumabo, kuris priklauso medžiagų, vadinamų monokloniniais antikūnais, grupei.

Necitumumabas atpažįsta ir specifiskai prisijungia prie kai kurių vėžio ląstelių paviršiuje esančio baltymo. Šis baltymas yra vadinamas epidermio augimo faktoriaus receptoriumi (angl., *the epidermal growth factor receptor [EGFR]*). Kiti organizmo baltymai (vadinami augimo faktoriais) gali prisijungti prie *EGFR* ir stimuliuoti vėžio ląstelių augimą bei dalijimąsi. Necitumumabas neleidžia kitiems baltymams prisijungti prie *EGFR*, taip neleisdamas vėžio ląstelėms augti ir dalytis.

Portrazza vartojamas kartu su kitais vaistais vėžiui gydyti tam tikro tipo plaučių vėžiu (plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių vėžio ląstelių paviršiuje yra *EGFR* baltymas, kai liga jau yra gerokai išplitusi. Vaistai vėžiui gydyti, su kuriais kartu vartojamas šis vaistas, yra gemcitabinas ir cisplatina.

2. Kas žinotina prieš vartojant Portrazza

Portrazza vartoti negalima

- jeigu yra alergija necitumumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums atsiranda (arba dėl to abejojate) bet kuri toliau nurodyta aplinkybė **gydymo metu arba po gydymo** Portrazza.

– Kraujo krešuliai arterijose arba venose

Portrazza gali sukelti kraujo krešulių formavimąsi Jūsų arterijose ir venose. Simptomai gali būti galūnės patinimas, skausmas ir skausmingumas, kvėpavimo pasunkėjimas, krūtinės skausmas arba nenormalus širdies plakimas bei diskomfortas. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar

turėtumėte imtis kokių nors apsaugos priemonių. Apie kraujo krešulių susiformavimo simptomus taip pat žr. 4 skyriuje.

– **Širdies ir kvėpavimo organų sutrikimai**

Buvo stebėti Portrazza kartu su gemcitabinu ir cisplatina gydytų pacientų ir vien tik gemcitabinu ir cisplatina gydytų pacientų širdies ir kvėpavimo organų sutrikimų bei mirties dėl neiškių priežasčių atvejai. Šių mirčių priežastys ir jų ryšys su gydymu ne visada buvo aiškūs. Portrazza gali didinti šią riziką. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

– **Su infuzija susijusi reakcija**

Gydymo Portrazza metu gali pasireikšti su infuzija susijusios reakcijos. Tokios reakcijos gali būti alerginės. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar reikia imtis kokių nors profilaktikos priemonių prieš gydymą arba gydymo pradžioje. Jūsų gydytojas arba slaugytojas stebės, ar infuzijos metu nepasireiškia šalutinis poveikis. Pasireiškus sunkiai su infuzija susijusiai reakcijai, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti keisti Portrazza dozę arba nutraukti Jūsų gydymą Portrazza. Išsamią informaciją apie su infuzija susijusias reakcijas, kurios gali pasireikšti infuzijos metu arba po infuzijos, žr. 4 skyriuje.

– **Odos reakcijos**

Portrazza gali sukelti šalutinį poveikį, pažeidžiantį odą. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar reikia imtis kokių nors profilaktikos priemonių prieš gydymą arba gydymo pradžioje. Pasireiškus sunkiai odos reakcijai, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti keisti Portrazza dozę arba nutraukti Jūsų gydymą Portrazza. Išsamią informaciją apie odos reakcijas žr. 4 skyriuje.

– **Magnio, kalcio, kalio ir fosfato koncentracijos kraujyje**

Jūsų gydytojas gydymo metu periodiškai matuos įvairių medžiagų, pavyzdžiui, magnio, kalcio, kalio ir fosfato koncentracijas kraujyje. Jeigu šių medžiagų koncentracijos būtų per mažos, Jūsų gydytojas gali skirti Jums vartoti atitinkamų papildų.

– **Infekcinės ligos**

Jeigu prieš pradėdant gydymą, Jums pasireiškia infekcijos požymiai, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Portrazza negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nes nėra duomenų apie šio vaisto poveikį šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Portrazza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus ir vaistažolių preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju.

Stenkitės nepastoti vartodama šį vaistą ir vėliau ne trumpiau kaip 3 mėnesius po paskutiniosios Portrazza dozės suvartojimo, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų vaisiui. Pasitarkite su savo gydytoju, koks kontracepcijos metodas Jums geriausiai tinka.

Gydymo Portrazza metu ir vėliau ne trumpiau kaip 3 mėnesius po paskutiniosios Portrazza dozės suvartojimo kūdikio žindyti negalima, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikio augimui ir vystymuisi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pasireiškia simptomai, kurie trikdo Jūsų gebėjimą sukaupti dėmesį ir reaguoti, vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima tol, kol toks poveikis neišnyksta.

Portrazza sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra 76 mg natrio. Į tai turi atsižvelgti pacientai, kurių dietoje kontroliuojamas natrio kiekis.

3. Kaip vartoti Portrazza

Jūsų gydymą Portrazza prižiūrės gydytojas, turintis vėžio gydymo vaistais patirties.

Išankstinis gydymas

Prieš vartojant Portrazza, Jums gali skirti vaistų, kurie mažina su infuzija susijusios reakcijos arba odos reakcijos riziką.

Dozė ir vartojimas

Rekomenduojama Portrazza dozė yra 800 mg 1-ąją ir 8-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo parą. Portrazza reikia vartoti kartu su vaistais gemcitabinu ir cisplatina iki 6 ciklų, o vėliau šis vaistas vartojamas vienas. Infuzijų, kurios Jums bus suleistos, skaičius priklauso nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguos ir kaip ilgai reaguos į gydymą Portrazza. Jūsų gydytojas tai su Jumis aptars.

Šis vaistas suleidžiamas į veną infuzijos per lašelinę būdu. Infuzija trunka maždaug 60 minučių.

Išsamios instrukcijos Jūsų gydytojui ar slaugytojui, kaip paruošti Portrazza infuziją, yra pateiktos šio pakuotės lapelio pabaigoje (žr. skyrelį „Darbo su vaistiniu preparatu instrukcijos“).

Dozės keitimas

Kiekvienos infuzijos metu Jūsų gydytojas ar slaugytojas stebės, ar neatsiranda šalutinio poveikio. Jeigu Jums gydymo metu pasireikštų su infuzija susijusi reakcija, infuzija būtų lėtinama ir visos kitos infuzijos bus taip pat būtų leidžiamos daug lėčiau. Infuzijos suleidimo laikas turi būti ne ilgesnis kaip 2 valandos. Taip pat žr. 2 skyriaus poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Svarbus Portrazza šalutinis poveikis yra odos reakcijos ir kraujo krešulių venose susiformavimas.

Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia bet kuris toliau nurodytas poveikis.

Kraujo krešuliai venose

Tikimybė, kad venose susiformuos kraujo krešuliai, yra maždaug 8 iš 100 pacientų. Maždaug 4 iš 100 pacientų yra tikimybė, kad toks poveikis bus sunkus. Kraujo krešuliai gali užkimšti kojų kraujagysles. Simptomai, kurie gali pasireikšti, yra: patinimas, skausmas, galūnės skausmingumas. Be to, kraujo krešuliai gali užkimšti plaučių kraujagysles. Simptomai, kurie gali pasireikšti, yra: kvėpavimo pasunkėjimas, krūtinės skausmas ir nenormalus širdies plakimas bei diskomfortas.

Odos reakcijos

Odos reakcijos gali pasireikšti maždaug 80 iš 100 Portrazza vartojančių pacientų ir jos dažniausiai būna lengvos ar vidutinio sunkumo. Maždaug 5 iš 100 pacientų šios reakcijos gali būti sunkios. Sunkios odos reakcijos simptomai, kurie gali pasireikšti, yra į spuogus panašios odos būklės ir odos išbėrimas. Toks odos išbėrimas dažniausiai primena spuogus ir dažnai apima veidą, viršutinę krūtinės ar nugaros dalį, bet gali pažeisti ir kitas kūno vietas. Baigus gydymą Portrazza, toks poveikis dažniausiai ilgainiui išnyksta.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- niežulys, odos sausmė, lupimasis, nagų sutrikimai (odos reakcijos);
- vėmimas;
- karščiavimas arba didelė kūno temperatūra (karščiavimas);
- kūno masės sumažėjimas;
- burnos opos ir pūslelinė (stomatitas).

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos skausmas;
- kraujo atkosėjimas (skrepliavimas krauju);
- kraujavimas iš nosies;
- keistas skonis, metalo prieskonis burnoje (skonio pojūčio sutrikimas);
- akies uždegimas (konjunktyvitas);
- kraujo krešuliai arterijose;
- šlapimo organų (šlapimo pūslės ir [arba] inkstų) infekcinė liga;
- skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- rijimo pasunkėjimas (disfagija);
- raumenų spazmai;
- kojų venų uždegimas (flebitas);
- alerginės reakcijos;
- burnos ir gerklės (burnos ir ryklės) skausmas.

Be to, Portrazza gali sukelti kraujo tyrimų rodmenų pokyčių. Tokie rodmenys yra sumažėjusios magnio, kalcio, kalio ar fosfato koncentracijos kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Portrazza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Infuzinis tirpalas. Praskiestą ir paruoštą vaisto tirpalą reikia suleisti nedelsiant. Jeigu vaistas iš karto nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet paprastai reikia laikyti 2°C-8°C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas arba galima laikyti 9°C-25°C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 valandas. Infuzinio tirpalo negalima užšaldyti arba kratyti. Tirpalo, kuriame yra dalelių arba yra pakitusi tirpalo spalva, vartoti negalima.

Šis vaistas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Portrazza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra necitumumabas. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 16 mg necitumumabo.
Kiekviename 50 ml flakone yra 800 mg necitumumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citrato dihidratas (E331), bevandenė citrinų rūgštis (E330), natrio chloridas (žr. 2 skyriuje skyrelį „Portrazza sudėtyje yra natrio”), glicinas (E640), manitolis (E421), polisorbatas 80 (E433) ir injekcinis vanduo.

Portrazza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Portrazza 800 mg koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas stiklo flakone su gumos kamščiu.

Tiekiamos pakuotės

- 1 flakonas (50 ml)

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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 67364000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Darbo su vaistinius preparatu instrukcijos
Portrazza 800 mg
Koncentratas infuziniam tirpalui
Necitumumabas

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Paruoškite tirpalą, laikydamiesi aseptikos reikalavimų, kad būtų užtikrintas paruošto tirpalo sterilumas.

Kiekvieno flakono turinys turi būti vartojamas tik vieną kartą. Apžiūrėkite flakono turinį, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Prieš praskiedimą koncentratas infuziniam

tirpalui turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Jeigu tirpale pastebėjote dalelių arba yra pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti.

Flakone yra 800 mg necitumumabo (16 mg/ml necitumumabo tirpalo). Viename 50 ml flakone yra visa vaistinio preparato dozė. Kaip tirpiklį galima naudoti tik 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Norint suleisti vaistinį preparatą naudojant iš anksto užpildytas infuzijos į veną talpykles

Laikantis aseptikos taisyklių, iš anksto užpildytos infuzijos į veną talpyklės ištraukite 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir į talpyklę suleiskite 50 ml necitumumabo vaistinio preparato, kad talpyklėje vėl būtų 250 ml. Atsargiai apverskite talpyklę, kad turinys susimaišytų. Infuzinio tirpalo **NEGALIMA UŽŠALDYTI ARBA KRATYTI. NEGALIMA** skiesti arba suleisti kartu su kitokių elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Norint suleisti vaistinį preparatą naudojant tuščias infuzijos į veną talpykles

Laikantis aseptikos taisyklių, 50 ml necitumumabo vaistinio preparato suleiskite į tuščią infuzijos į veną talpyklę ir į talpyklę papildomai suleiskite 200 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad paruoštumėte iš viso 250 ml infuzinio tirpalo. Atsargiai apverskite talpyklę, kad turinys susimaišytų. Infuzinio tirpalo **NEGALIMA UŽŠALDYTI ARBA KRATYTI. NEGALIMA** skiesti arba suleisti kartu su kitokių elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Vaistinį preparatą suleiskite per infuzijų pompą. Naudokite atskirą infuzinės sistemos liniją ir, baigiant infuziją, ją praplaukite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus reikia apžiūrėti prieš vartojimą, ar juose nėra dalelių. Tirpalą, kuriame yra dalelių arba kurio spalva yra pakitusi, reikia išmesti.

Visus flakonus su nesuvaldytu necitumumabo likučiais reikia išmesti, nes preparate nėra antimikrobinų konservantų.

Nesuvaldytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.